



**HAL**  
open science

# Etudes sur la métathèse asymétrique d'énynes

Meng Liu

► **To cite this version:**

Meng Liu. Etudes sur la métathèse asymétrique d'énynes. Chimie organique. Le Mans Université, 2022. Français. NNT: 2022LEMA1034 . tel-04368888

**HAL Id: tel-04368888**

**<https://theses.hal.science/tel-04368888v1>**

Submitted on 2 Jan 2024

**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.

# THESE DE DOCTORAT DE

LE MANS UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

*Matière, Molécules, Matériaux*

Spécialité : Chimie Organique

Par

**Meng LIU**

## Études sur la métathèse asymétrique d'énynes

Thèse présentée et soutenue à Le Mans, le 9 décembre 2022

Unité de recherche : Institut des Molécules et des Matériaux du Mans - UMR6283

Thèse N° : 2022LEMA1034

### Rapporteurs avant soutenance :

Véronique MICHELET  
Hervé CLAVIER

Professeure, Université Côte d'Azur  
Directeur de Recherche CNRS, Université d'Aix-Marseille

Rapportrice  
Rapporteur

### Composition du Jury :

Sylvain GAILLARD  
Véronique MICHELET  
Hervé CLAVIER

Maître de Conférences HDR, Université de Caen Normandie  
Professeure, Université Côte d'Azur  
Directeur de Recherche CNRS, Université d'Aix-Marseille

Examineur  
Rapportrice  
Rapporteur

Directeur de thèse :  
Philippe BERTUS

Professeur, Le Mans Université

Co-directeurs de thèse :  
Fabien BOEDA  
Morwenna PEARSON-LONG

Maître de Conférences, Le Mans Université  
Maître de Conférences, Le Mans Université

### Invitée

Anne BOUSSONNIERE

Maître de Conférences, Le Mans Université

*" Je pense donc je suis. "*

*- René Descartes*

*" J'ai appris que la voie du progrès n'était  
ni rapide ni facile. "*

*- Marie Skłodowska-Curie*



*A ma mère*

*A mon père*

*A toute*

*ma famille*



# REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe Méthodologie et Synthèse Organique, à l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM) sous la direction du Pr. Philippe Bertus, du Dr. Fabien Boeda et du Dr. Morwenna Pearson-Long, à Le Mans Université.

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement les membres de mon jury de thèse : le Pr. Véronique Michelet, le Dr. Hervé Clavier, le Dr. Anne Boussonnière et le Dr. Sylvain Gaillard d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements à mon directeur de thèse le Pr. Philippe Bertus pour m'avoir permis de rejoindre son équipe. Je le remercie pour son aide et ses nombreux conseils qui m'ont permis de faire avancer ma recherche. J'adresse sincèrement ma profonde gratitude à mes co-directeurs de thèse le Dr. Fabien Boeda et le Dr. Morwenna Pearson-Long pour leurs soutiens, leurs encouragements et leurs précieux conseils. Encore une fois, j'aimerais remercier mes trois encadrants pour leurs aides dans la rédaction de ce manuscrit.

Je tiens à remercier le Dr. Anne-Caroline Chany qui m'a encadré pour mon stage de Master 1. J'aimerais remercier le Dr. Mathieu Laurent qui m'a encadré pour le travail au laboratoire en Master 2. Je remercie également le Dr. Catherine Gaulon-Nourry et le Dr. Gilles Dujardin qui m'ont encadré pour mon stage de Master 2.

Je tiens à remercier M. Frédéric Legros, technicien compétent à l'équipe MSO pour sa contribution au bon fonctionnement du laboratoire, M. Sullivan Bricaud pour les analyses RMN, Mme. Patricia Gangnery, M. Alexandre Bénard et M. Patrick Daubias pour les analyses en spectroscopie de masse.

Je remercie le Dr. Annie Ribaud pour avoir réalisé les analyses de diffraction des rayons X sur les molécules synthétisées au cours de ce travail.

J'aimerais remercier le Dr. Sylvain Henrion pour ses conseils et son aide pendant les deux dernières années de thèse.

Je remercie également le Pr. Arnaud Martel pour les formations CPG et HPLC au laboratoire.

J'aimerais aussi remercier mes collègues de laboratoire, Kim, Florian, Axelle, Ophélie, Juliette, Sylvain, Clément, Typhaine, Giang, Sullivan pour les discussions qui m'ont fait changer d'avis.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe MSO, avec qui il a toujours été très agréable d'échanger et de discuter (merci à ceux que je n'ai pas encore cités : Stéphane Guillarme, Arnaud Nourry, Christine Saluzzo, Anne-Sophie Castanet).

Merci à Ismaël Rabouel, Ophélie Montiège pour leurs aides durant ces années d'études au Mans.

Je remercie mes amis Ismaël Rabouel, Kim-Uyen Ly, Ao Sun, Chengcheng Wei Xiaochen Wu, Weibin Wang, Yiming Li, Peng Chen et Xiao Wang pour les bons moments passés au cours de ces années au Mans.

Un grand merci à Xiaowei Liu qui m'a accompagné et soutenu pendant la dernière année de thèse.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma mère, mon père et toute ma famille qui m'ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de mes études.



# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	1
Introduction générale .....	5
Chapitre I. La métathèse asymétrique .....	9
I.1- Introduction.....	9
I.2- La métathèse d'alcènes.....	10
I.3- Métathèse d'énynes .....	21
I.4- Métathèse d'alcyne.....	23
I.5- Métathèse asymétrique .....	26
I.6- Bilan bibliographique .....	65
I.7- Objectifs de thèse.....	66
I.7-a Étude de la métathèse asymétrique d'énynes .....	66
I.7-b Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters .....	66
I.7-c Étendre la potentialité des CAACs en métathèse asymétrique ...	68
Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters .....	71
II.1- Introduction.....	71
II.2- Double addition d'organométalliques sur des nitriles .....	73
II.3- Double addition d'organométalliques sur des acylcyanhydrines .....	74
II.3-a Utilisation d'organomagnésiens.....	74
II.3-b Utilisation d'organozinciques .....	77
II.4- Accès aux hydroxyamides équipés de fonctions alcynes .....	79
II.4-a Préparation des acylcyanhydrines et cyanocarbonates.....	79
II.4-b Premiers essais .....	82
II.4-c Optimisation des conditions de réaction .....	83
II.4-d Exemplification .....	87
II.5- Accès aux aminoalcools <i>N</i> -Boc protégés .....	89
II.6- Valorisation des motifs diyne par cycloaddition [2+2+2] .....	90
II.7- Synthèse d'enediynes .....	96

II.8- Conclusion et perspectives.....	98
Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes .....	102
III.1- Introduction.....	102
III.2- Premiers essais.....	103
III.3- Synthèse de ènediynes oxygénés.....	105
III.4- Désymétrisation d'ènediynes par métathèse.....	110
III.4-a Optimisation des conditions de réaction .....	110
III.4-b Préparation d'ènediynes substitués.....	119
III.4-c Étude de la réactivité d'ènediynes en métathèse .....	125
III.5- Synthèse d'ènediynes azotés/soufrés étude de leur réactivité en métathèse.....	131
III.6- Valorisation des produits de métathèse.....	135
III.7- Synthèse de diénynes et étude de leur réactivité en métathèse .....	137
III.8- Conclusion et perspectives.....	139
Chapitre-IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes.....	145
IV.1- Synthèse des ligands chiraux de type CNH .....	145
IV.2- Préparation des complexes de ruthénium chiraux.....	147
IV.3- Métathèse énantiosélective d'ènediynes .....	158
IV.3-a Étude préliminaire : optimisation des conditions.....	158
IV.3-b Exemplification avec le catalyseur Ru-Chiral 1.....	159
IV.3-c Évaluation des catalyseurs Ru-Chiral 2-4.....	160
IV.4- Conclusion et perspectives.....	165
Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral.....	170
V.1- Généralités sur les carbènes.....	170
V.2- Carbènes <i>N</i> -Alkyl Amino Cycliques (CAACs) et Carbènes Aryl Amino Cycliques (CAArCs).....	172
V.2-a Synthèse des ligands CAACs.....	173
V.2-b Synthèse des ligands CAArCs.....	176
V.2-c Synthèse de CAACs chiraux et applications en synthèse asymétrique.....	178

V.2-d Bilan / Objectifs.....	182
V.3- Préparation d'un dérivé de CAAC chiral et d'un CAArC chiral.....	183
V.3-a Prise en main des synthèses de CAACs et CAArCs .....	183
V.3-a Synthèse d'un dérivé chiral de CAAC original .....	187
V.3-b Synthèse d'un dérivé chiral de CAArC original.....	189
V.4- Synthèse de nouveau catalyseur de Ruthénium à partir de ligands CAArCs. ....	194
V.5- Conclusion et perspectives.....	196
Conclusion générale.....	198
Partie expérimentale.....	203
I. General methods .....	203
Activation of Zinc powder .....	204
Titration of <i>n</i> -BuLi solution using diphenylacetic acid .....	204
Titration of KHMDS solution using 2-butanol and 4-phenyl benzylidene benzylamine .....	205
Preparation of ethyl magnesium bromide .....	206
Titration of ethyl magnesium bromide.....	206
II. Preparation of alkynes II.33, II.8c and alkenes II.22-II.23.....	207
III. Synthesis of cyanocarbonate II.28.....	209
IV. Synthesis of acylcyanohydrins .....	209
GP 1 for the preparation of acylcyanohydrins II.9 et II.19a-e .....	209
V. Synthesis of hydroxyamides II.34-38, II.40 and II.39a-m and oxazolidinones II.41.....	213
GP 2 for the double addition on acylcyanohydrins .....	214
GP 3 for TMS removal.....	227
VI. Cycloisomerization .....	229
VII. Cycloaddition [2 + 2 + 2].....	230
GP 4 using NMP as solvent.....	230
GP 5 using nitrile as solvent.....	230
VIII. Synthesis of enediynes substrates 50a-c et 51-53.....	235

GP 6 for the O-fonctionnalization of diynols .....	235
GP 7 for the double alkynylation of acyl chlorides and ester .....	240
GP 8 for O,N,S -allylation .....	250
GP 9 for the Sonogashira coupling.....	255
GP 10 for the preparation of dibromo-diyne .....	273
GP 11 for the O-acylation of diynols .....	275
GP 12 for the methylation of terminal alkynes .....	276
GP 13 for the fonctionnalization of terminal alkynes by ester group.....	282
IX. Synthesis of dienynes substrates III.72a and III.72a .....	284
GP 14 for the synthesis of dienynes III.72a-b.....	285
X. Desymmetrization reactions .....	286
GP 14 for desymmetrization of enediynes and dienynes .....	286
XI. Valorization of metathesis products in cycloaddition reaction.....	301
XII. Synthesis of chiral NHC ligands and ruthenium pre-catalysts .....	303
GP 15 for the preparation of imidazolium salts .....	305
GP 16 for the preparation of Hoveyda-Grubbs pre-catalysts.....	309
XIII. Synthesis of CAAC and CAArC Ligands .....	313
Bibliographie.....	324
ANNEXE.....	333

---

# Liste des abréviations

$\mu\text{w}$  : micro-onde

Å : Ångström

Ar : aromatique

ARCM : asymmetric ring-closing metathesis

ACM : asymmetric cross metathesis

aq. : aqueux

Bu : butyl

Bn : benzyl

bp : boiling point

Boc : *tert*-Butoxycarbonyl

BINOL : 1,1'-bis-2-naphtol

cat. : catalyseur

CHN : Carbène *N*-hétérocyclique

CAAC : Carbène alkyl amino cyclique

CAArC : Carbène aryl amino cyclique

CM : cross metathesis

Conv. : conversion

DCM : dichlorométhane

DCE : 1,2-dichloroéthane

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : diméthylformamide

---

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DIPEA : diisopropyléthylamine

DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

*d.r.* : ratio de diastéréoisomère

éq. : équivalent

equiv. : equivalent

*ee* : excès énantiomérique

ESI : ionisation par électrospray

Et : éthyl

G : Grubbs

HG : Hoveyda-Grubbs

Hz : Hertz

HPLC : chromatographie liquide haute performance

HRMS : spectrométrie de masse haute résolution

h : heure

i : iso

IR : infrarouge

KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium

LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LDA : diisopropylamidure de lithium

Me : méthyl

min : minute

---

m.p. : point de fusion

MS : molecular sieve (tamis moléculaire)

Naph : naphtyl

NMR : Nuclear Magnetic Resonance (résonance magnétique nucléaire)

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

NBS : *N*-bromosuccinimide

*n*- : linéaire

oct. : octadiène

ppm : partie par million

Ph : phényl

*p*- : *para*

Quant. : quantitatif

RMN : résonance magnétique nucléaire

ROMP : ring-opening metathesis polymerization

REMP : ring-enlargement metathesis polymerization

*R<sub>f</sub>* : rapport frontal

rdt : rendement

sol. : solvant

t.a. : température ambiante

tol. toluène

t : temps

*t*-BuOK : *tert*-butanolate de potassium

*t*-AmylOK : *tert*-amylate de potassium

---

Ts : tosyl

Tf : trifluorométhanesulfonate

TLC : Thin Layer Chromatography (chromatographie sur couche mince)

TMS : triméthylsilyl

TIPS : triisopropylsilyl

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

T : température

TM : tamis moléculaire

THF : tétrahydrofurane

Vs : versus



# Introduction générale

La métathèse des oléfines est une réaction chimique, catalysée par des métaux de transition (ruthénium, molybdène, tungstène), qui est rapidement devenue un outil très puissant en synthèse organique pour la création de doubles liaisons carbone-carbone. L'importance du développement de la métathèse des oléfines en synthèse organique a été reconnue par l'attribution du prix Nobel de Chimie en 2005 à Yves Chauvin, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock.

Récemment, cette réaction a été développée en version asymétrique. Bien que la formation de double liaison ne génère pas directement de chiralité, elle peut être utilisée en dédoublement cinétique (à partir d'un composé racémique) ou par désymétrisation d'un polyène achiral (ou *méso*). Au cours de ces dernières années, de nombreux travaux impliquant des polyènes comme substrats ont été reportés dans la littérature avec de très bonnes énantiosélectivités. De manière surprenante, la métathèse d'énynes n'a quasiment pas été étudiée en version asymétrique, et ce malgré son potentiel synthétique. Ainsi, dans cette thèse, nous nous concentrerons sur l'étude de la métathèse asymétrique d'énynes, et plus précisément sur la désymétrisation d'ènediynes.

Cette thèse est divisée en 5 chapitres. Au cours du premier chapitre consacré à la contextualisation du travail, une première partie portera sur la présentation des différentes réactions de métathèse d'alcènes et d'énynes. Ensuite, un point particulier sera effectué sur la métathèse d'alcènes en version asymétrique. Cette étude servira de support pour présenter les objectifs de la thèse.

Dans le deuxième chapitre, la préparation de composés de type ènediynes sera présentée. Une méthodologie développée au sein du laboratoire, impliquant une double addition nucléophile sur des nitriles fonctionnalisés sera décrite pour aboutir à la formation des cibles visées.

## ***Introduction générale***

---

Le thème du troisième chapitre concernera la synthèse de substrats énediynes modèles et leur réactivité en métathèse en présence de complexes à base de ruthénium. Ce travail constituera la base préliminaire à une extension de la méthodologie en version asymétrique.

Ensuite, le quatrième chapitre sera dédié à l'étude de la désymétrisation d'ènediynes par métathèse en version asymétrique à l'aide de complexes de ruthénium chiraux, préparés à partir de ligands carbéniques chiraux décrits dans la littérature.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à la l'étude de la synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux, à partir de carbènes de type CAAC (Carbène Alkyl-Amino Cyclique) et CAArC (Carbène Aryl-Amino Cyclique).

---

*Chapitre I*

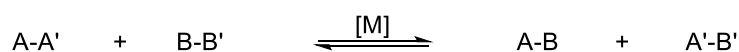
---



# Chapitre I. La métathèse asymétrique

## I.1- Introduction

Le mot métathèse (du grec μετάθεσις, transposition ou permutation) est à l'origine un mot employé en linguistique pour désigner l'interversion de phonèmes à l'intérieur d'un mot. En chimie, la métathèse est une réaction chimique équilibrée qui consiste à échanger un ou plusieurs d'atomes entre espèces chimiques (**Schéma I 1**). En chimie minérale, ce phénomène est rencontré notamment lors d'échanges de contre-ions sur des sels.



*Schéma I 1*

En chimie organique, la métathèse correspond à un échange de fragments ou de groupes d'atomes entre substrats organiques.

Bien que la métathèse de liaisons  $\sigma$  soit connue en chimie organométallique,<sup>1</sup> la métathèse est bien plus connue entre liaisons multiples (doubles ou triples), c'est-à-dire impliquant des alcènes et/ou des alcynes.

Ce chapitre de bibliographie consiste à présenter succinctement dans une première partie les différentes réactions de métathèse<sup>2</sup> avant de se focaliser dans une seconde partie sur la métathèse asymétrique d'oléfines.

---

<sup>1</sup> Waterman, R., *Organometallics*, **2013**, 32, 7249–7263.

<sup>2</sup> a) Grubbs, R. H., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7117–7140; b) Schuster, M., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 2036–2056.

## I.2- La métathèse d'alcènes

### I.2-a Historique

La métathèse d'alcènes est une réaction d'échange de fragments alkylidènes qui permet de former de nouveaux alcènes, comme illustré ci-dessous sur le **Schéma I 2**.

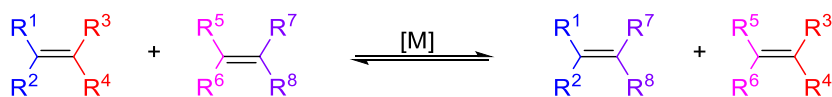


Schéma I 2

Cette réaction a été observée pour la première fois dans les années 1950 par Anderson et Merckling (Du Pont), dans le cadre d'études concernant la polymérisation de norbornène en présence d'un complexe de titane (II).<sup>3</sup> Suite à ce travail, des industriels de Du Pont, Standard Oil et Philips Petroleum (H.S. Eleuterio, E.F. Peters, B.L. Eving, R.L. Banks, G.C. Bailey) ont découvert la conversion du propène en butène et éthylène, catalysée par des complexes à base de molybdène en 1964.<sup>4</sup>

La réaction de métathèse est devenue aujourd'hui un outil très puissant en synthèse organique, mais aussi dans le domaine de la synthèse de polymères. Cette réaction peut être catalysée par des métaux de transition tels que le Tungstène (**W**), le Molybdène (**Mo**), le Ruthénium (**Ru**) ou encore le Vanadium (**V**)<sup>5</sup>. On notera qu'il s'agit d'une réaction sous contrôle thermodynamique.

L'importance et les développements récents de cette réaction ont été reconnus par la délivrance du prix Nobel de chimie en 2005 aux trois principaux contributeurs de ces avancées : Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock et Yves Chauvin. Le premier et le second ont mis au point des complexes organométalliques moléculaires à base

<sup>3</sup> Anderson, A. W., Merckling, N. G., Polymeric Bicyclo-(2, 2, 1)-2-Heptene, **1955**, US2721189A.

<sup>4</sup> Banks, R. L., Bailey, G. C., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, 3, 170–173.

<sup>5</sup> a) Tejada, G., Belov, D. S., Fenoll, D. A., Rue, K. L., Tsay, C., Solans-Monfort, X., Bukhryakov, K. V., *Organometallics*, **2022**, 41, 361–365; b) Hou, X., Nomura, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 11840–11849.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

de métaux de transition (Ruthénium pour Grubbs, molybdène et métaux apparentés pour Schrock), permettant une réaction de métathèse d'alcènes sélective et efficiente. Le troisième a proposé le mécanisme de cette transformation, permettant une meilleure compréhension de la réaction.

Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été formulées pour expliquer la rupture et la recombinaison sélective de la double liaison carbone-carbone. Finalement, il a été admis que le mécanisme passe par des intermédiaires métal-carbène et metallacyclobutane, comme proposé par l'équipe de Chauvin en 1971 (**Schéma I 3**).<sup>6</sup>

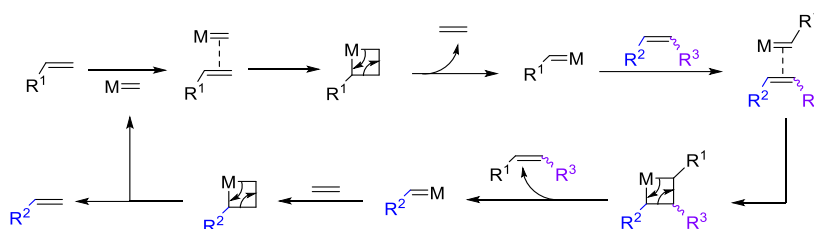


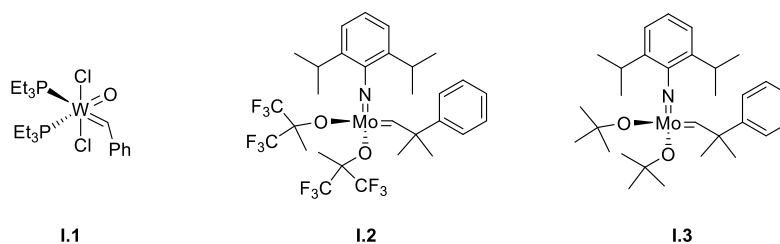
Schéma I 3

Cette meilleure compréhension du mécanisme réactionnel a donc permis le développement de nouveaux systèmes catalytiques. En 1980, un complexe de tungstène **I.1**, synthétisé par Schrock et ses collaborateurs a été identifié comme outil efficace pour catalyser des réactions de métathèse (**Figure I 1**).<sup>7</sup> Un intense travail de recherche a conduit ensuite à la préparation d'une série de nouveaux catalyseurs à base de molybdène (**I.2** et **I.3**) équipés de ligands imidoaryles, ces derniers étant aujourd'hui abondamment utilisés pour la métathèse des oléfines.<sup>8</sup>

<sup>6</sup> Herisson, J.-L., Chauvin, Y., *Makromol. Chem.*, **1971**, *141*, 161–176.

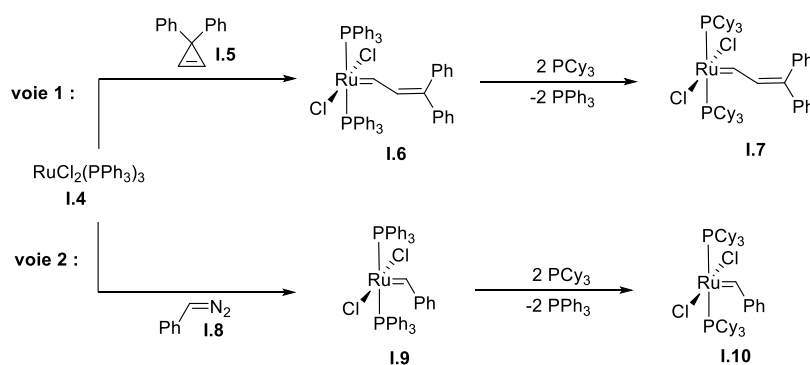
<sup>7</sup> Wengrovius, J., Schrock, R. R., Churchill, M. R.; Missert, J. R., Youngs, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4515–4516.

<sup>8</sup> Schrock, R. R., Murdzek, J. S., Bazan, G. C., Robbins, J., DiMare, M., O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3875–3886.



**Figure I 1**

En parallèle de ces travaux, le groupe de Grubbs s'est notamment intéressé à la préparation de complexes alkylidènes de ruthénium.<sup>9</sup> Le complexe **I.7** a été obtenu par réaction entre un cyclopropène **I.5** et le complexe  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , suivi d'un échange de ligands phosphine (**Schéma I 4, voie 1**). Ce type de complexe de ruthénium **I.7** s'est avéré plus tolérant vis à vis des oléfines fonctionnalisées par rapport à des complexes de molybdène.<sup>10</sup>



**Schéma I 4**

Afin d'obtenir un complexe de ruthénium actif en métathèse en plus grande quantité, une nouvelle voie d'accès a été décrite en 1995 (**Schéma I 4, voie 2**).<sup>11,12</sup> Cette stratégie permet de conduire au catalyseur **I.10**, connu sous le nom de catalyseur de Grubbs I. Celui-ci est obtenu à partir du composé diazo **I.8** et du complexe  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , suivi d'un échange de ligands phosphine. L'obtention de ce complexe a marqué une étape importante, puisqu'il a permis d'effectuer des réactions

<sup>9</sup> Nguyen, S. T., Johnson, L. K., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974–3975.

<sup>10</sup> Fu, G. C., Nguyen, S. T., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9856–9857.

<sup>11</sup> Schwab, P., France, M. B., Ziller, J. W., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039–2041.

<sup>12</sup> Schwab, P., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100–110.



## Chapitre I. La métathèse asymétrique

de métathèse d'alcènes dans des conditions douces tout en exhibant une tolérance remarquable vis-à-vis des substrats fonctionnalisés. Sa disponibilité commerciale a ensuite permis son utilisation par une grande majorité de chimistes.

Quelques années plus tard, en 1999, l'équipe de Nolan a synthétisé un nouveau catalyseur de type Ru-indenylidène (**Schéma I 5**).<sup>13</sup> La réaction entre le 1,1-diphénylprop-2-yn-1-ol **I.11** et  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  **I.4**, suivie d'un échange de ligands phosphine, a conduit à la formation du complexe original **I.13**. Celui-ci présente l'avantage d'être thermiquement plus stable que le complexe de Grubbs I (**I.10**).

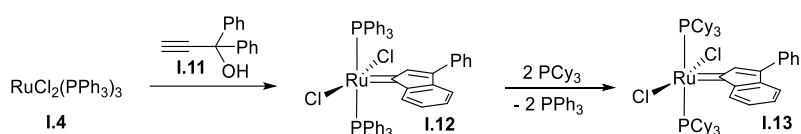


Schéma I 5

La même année, l'équipe de Grubbs a rapporté la synthèse d'une deuxième génération de catalyseur (**Schéma I 6**).<sup>14</sup> Cette seconde génération se distingue par le remplacement d'une des deux phosphines par un ligand carbène *N*-hétérocyclique (CNH).

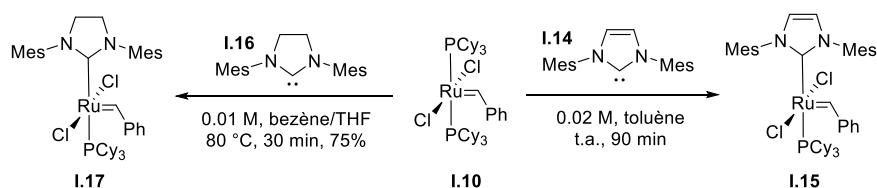


Schéma I 6

Ce type de ligand, fortement  $\sigma$ -donneur est plus fortement lié au métal (comparativement à la tricyclohexylphosphine du complexe Grubbs I), rendant ainsi le complexe à la fois plus réactif et plus stable que le complexe **I.10**. Toujours en 1999, le groupe de Nolan a publié la synthèse du complexe **I.15** équipé d'un ligand de

<sup>13</sup> Jafarpour, L., Schanz, H.-J., Stevens, E.D., Nolan, S.P., *Organometallics*, **1999**, 18, 5416–5419.

<sup>14</sup> Scholl, M., Trnka, T. M., Morgan, J. P., Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2247–2250.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

structure très proche de celle rencontrée dans le catalyseur de Grubbs de seconde génération.<sup>15</sup>

En parallèle de ces travaux, l'équipe de Hoveyda a développé une nouvelle famille de complexes pour lesquels, un groupement isopropoxy lié au motif styrénique remplace une phosphine dans la sphère de coordination du métal (**Schéma I 7**).<sup>16,17</sup> Ces composés présentent notamment l'avantage d'être plus facilement purifiables par chromatographie sur gel de silice comparativement au complexe de Grubbs I (**I.10**). Par analogie avec les travaux de Grubbs, deux générations (**I.17** et **I.19**) de catalyseurs ont été préparées. Le catalyseur Hoveyda-Grubbs I **I.19** a été obtenu après réaction entre le complexe de Grubbs I et le 1-isopropoxy-2-vinylbenzène **I.18**. Par ailleurs, deux voies de synthèse sont possibles pour le catalyseur Hoveyda-Grubbs II **I.20**. La première méthode repose sur l'addition du CNH **I.16** sur le complexe **I.19** et la seconde est basée sur une réaction entre le 1-isopropoxy-2-vinylbenzène **I.18** et le catalyseur de Grubbs II (**I.17**).

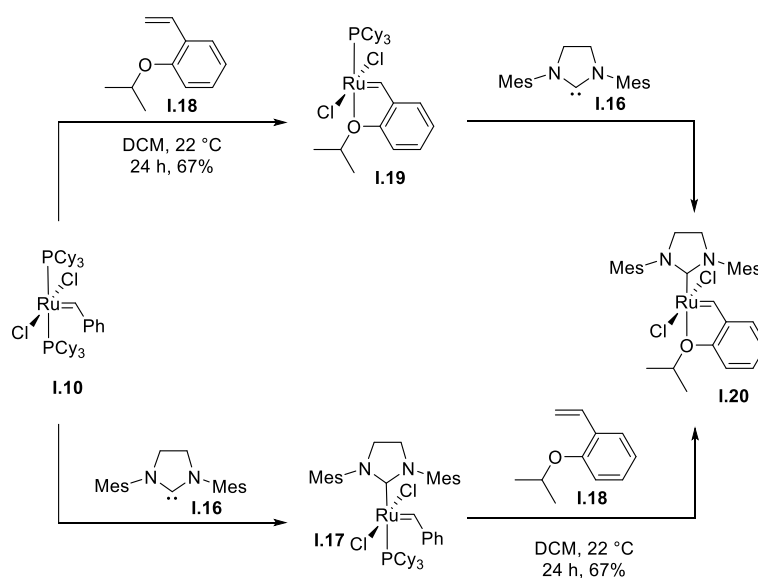


Schéma I 7

<sup>15</sup> Huang, J. K., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Petersen, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674–2678.

<sup>16</sup> Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 791–799.

<sup>17</sup> Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Gray, B. L., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168–8179.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

Ces quatre complexes (Grubbs I et II, Hoveyda-Grubbs I et II) sont de loin les catalyseurs les plus utilisés en métathèse d'alcènes, de par leur disponibilité et leur facilité d'accès. Les complexes de Schrock, bien que très réactifs, ont pour principaux défauts une tolérance fonctionnelle plus limitée et une utilisation moins aisée (conditions strictement anhydres).

De nombreux catalyseurs de ruthénium ont ensuite été décrits dans la littérature, une sélection de complexes est présentée sur la **Figure I 2**.<sup>18,19</sup> L'utilisation de ces complexes en synthèse sera discutée dans la partie suivante.

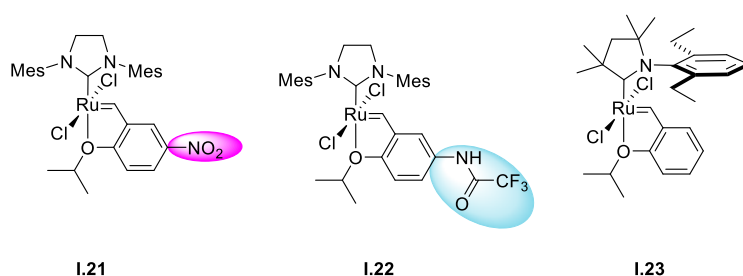


Figure I 2

La métathèse d'alcènes peut être classée en trois grands types de réactions (**Schéma I 8**) : a) la métathèse croisée (**CM** : Cross-Metathesis), impliquant la recombinaison intermoléculaire de deux alcènes; b) la fermeture de cycle par métathèse (**RCM** : Ring-Closing Metathesis) utilisant un diène pour conduire à un cycloalcène après une réaction intramoléculaire; c) la polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (**ROMP** : Ring-Opening Metathesis Polymerization), utilisant comme monomère un alcène cyclique contraint comme le norbornène par exemple.

<sup>18</sup> a) Michrowska, A., Bujok, R., Harutyunyan, S., Sashuk, V., Dolgonos, G., Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9318–9325; b) Rix, D., Caijo, F., Laurent, I., Boeda, F., Clavier, H., Nolan, S. P., Mauduit, M., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4225–4228; c) Anderson, D. R., Ung, T., Mkrtumyan, G., Bertrand, G., Grubbs, R. H., Schrodi, Y., *Organometallics*, **2008**, *27*, 563–566.

<sup>19</sup> a) Endo, K., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8525–8527; b) Love, J. A., Morgan, J. P., Trnka, T. M., Grubbs, R. H. *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 4207–4209; c) Choi, T. L., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1743–1746.

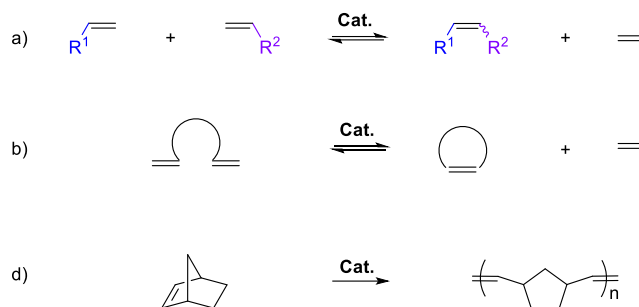


Schéma I 8

## I.2-b La métathèse croisée

Cette version intermoléculaire de la réaction de métathèse peut potentiellement conduire à la formation de 6 produits différents (**Schéma I 9**). Des problèmes de sélectivité (obtention d'homodimères ou hétérodimères) et de stéréosélectivité (formation d'alcènes de stéréochimie *Z* ou *E*) peuvent en effet être rencontrés.<sup>20</sup>

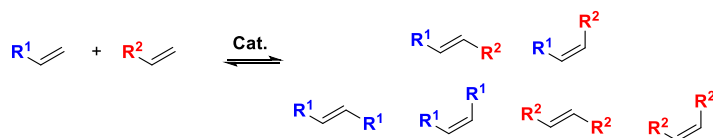


Schéma I 9

La formation d'hétérodimères par couplage croisé entre deux oléfines étant le plus souvent visée, l'équipe de Grubbs a publié un guide classant les différentes oléfines selon leur réactivité en métathèse.<sup>21</sup> Cette étude est basée sur la propension des oléfines à effectuer une homodimérisation. En choisissant des oléfines de catégories différentes, il est possible d'obtenir des réactions efficaces. Par exemple, un alcène stériquement encombré comme **I.25** conduit difficilement au produit d'homodimérisation. La réaction de métathèse croisée catalysée par le complexe **I.17** entre les alcènes **I.24** et **I.25** fournit l'alcène **I.26** avec un excellent rendement, et une

<sup>20</sup> a) O'Leary, D. J., Blackwell, H. E., Washenfelder, R. A., Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7427–7430; b) Blackwell, H. E., O'Leary, D. J., Chatterjee, A. K., Washenfelder, R. A., Bussmann, D. A., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 58–71.

<sup>21</sup> Chatterjee, A. K., Choi, T.-L., Sanders, D. P., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11360–11370.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

bonne stéréosélectivité en faveur de l'isomère *E* (**Schéma I 10**).<sup>20b</sup> Par ailleurs, la réaction entre l'alcène **I.24** et un alcène possédant un groupe électroattracteur comme **I.27** ne permet pas d'obtenir le produit de métathèse croisée, mais conduit uniquement au composé d'homodimérisation de **I.24** avec le complexe de Grubbs I (**I.10**). Cependant, l'utilisation du catalyseur de Grubbs II (**I.17**), plus réactif, permet ici la formation du composé désiré **I.28**.

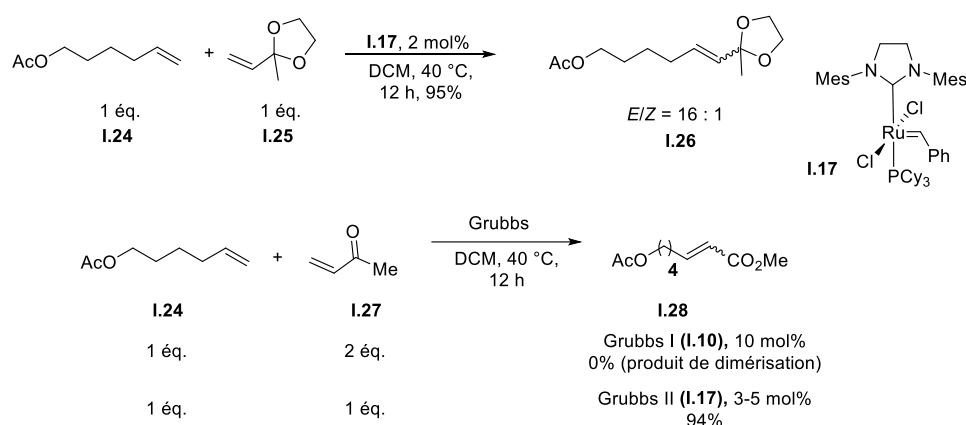


Schéma I 10

### I.2-c La métathèse par fermeture de cycle

La métathèse par fermeture de cycle est la transformation d'un diène en cycloalcène. Il s'agit d'une métathèse d'alcènes intramoléculaire. Les cycles obtenus peuvent être constitués de cinq chaînons à une vingtaine de chaînons. Les cyclopropènes et les cyclobutènes ne peuvent généralement pas être obtenus par cette voie, car la réaction inverse d'ouverture de cycle est plus favorable. Le terme entropique (formation de deux molécules à partir d'une seule) favorise la cyclisation, en particulier pour les cycles de petite et moyenne taille (cinq à neuf chaînons). Bien entendu, le problème de stéréochimie de la double liaison ne se pose que sur des cycles relativement grands (**Schéma I 11**).

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

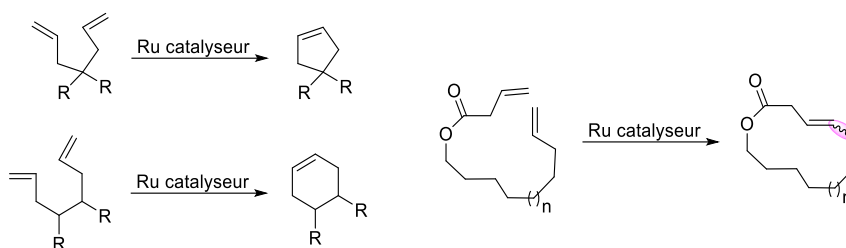


Schéma I 11

Dans ce type de métathèse, le complexe de Schrock **I.2** est très réactif, la réaction peut être réalisée sans solvant en utilisant très peu de catalyseur. Par exemple, la présence de 0.25 mol% de complexe **I.2** a permis de convertir l'éther silylé **I.29** en composé **I.30** sans solvant avec un rendement isolé de 95% (Schéma 12).<sup>22</sup> Ce type de métathèse a également été réalisé sur les diènes substitués **I.31** et **I.33**<sup>23</sup> avec de bons rendements (89% à 92%). Bien que ce type de complexe **I.2** ait montré une grande réactivité dans beaucoup de cas, l'efficacité de la RCM peut être perturbée par une oligomérisation de l'alcène (métathèse croisée sans cyclisation). Par ailleurs, ce type de catalyseur, à base de molybdène, est moins compatible avec des alcènes fonctionnalisés comprenant des fonctions de type alcool ou ester. Il est à noter que le complexe de Schrock **I.2** est efficace avec les alcènes disubstitués et trisubstitués.

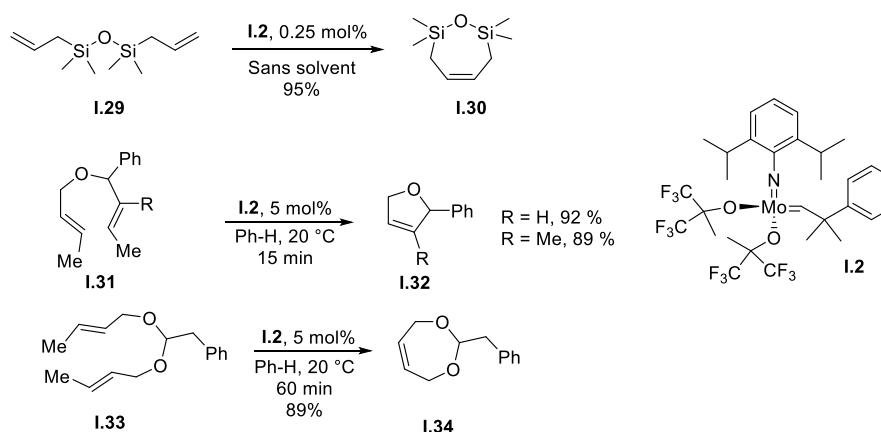


Schéma I 12

<sup>22</sup> Forbes, M. D., Patton, J. T., Myers, T. L., Maynard, H. D., Smith Jr, D. W., Schulz, G. R., Wagener, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10978–10980.

<sup>23</sup> Fu, G. C., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5426–5427.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

Comme présenté précédemment, les complexes de Grubbs ont une grande tolérance pour beaucoup de groupes fonctionnels comme les esters, les alcools, les amides etc... A titre d'exemple, un dérivé d'oxazolidinone **I.35** possédant un alcool libre a pu subir sans difficulté une métathèse cyclisante et le composé **I.36** a été obtenu avec un rendement de 97% en utilisant 1% de Grubbs I (**I.10**)<sup>24</sup> (**Schéma I 13**). De même, l'utilisation de 5% de Grubbs (**I.7**) a permis de convertir le lactame **I.37** en composé bicyclique **I.38** avec un rendement de 70%.<sup>25</sup>

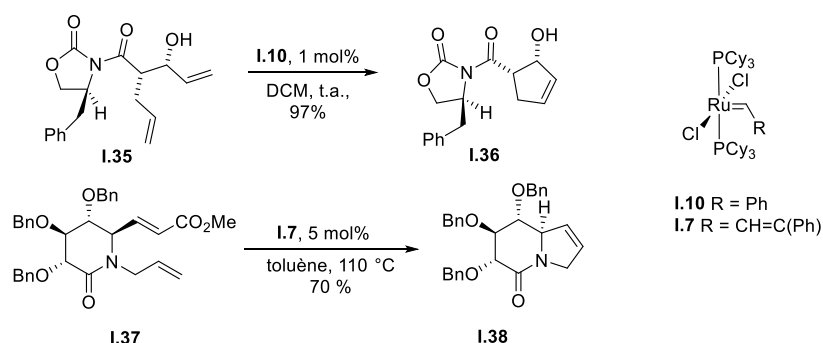


Schéma I 13

### I.2-d La polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle

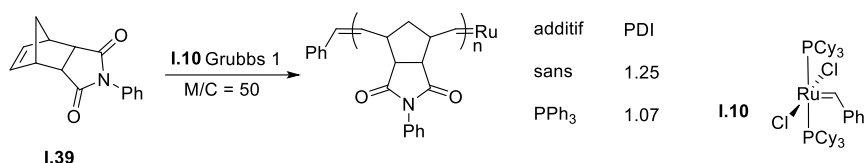
La polymérisation par ouverture de cycle par métathèse **ROMP** est une des méthodes utilisées pour synthétiser des polymères.<sup>27</sup> Les catalyseurs à base de molybdène ou de ruthénium peuvent tous deux être utilisés dans ce type de métathèse. La ROMP a souvent été effectuée avec des catalyseurs de type Grubbs, car ceux-ci ont eu une grande tolérance fonctionnelle, avec des monomères possédant des fonctions ester, amide ou anhydride d'acide par exemple. Comme illustration de la réaction ROMP, un dérivé de norbornène **I.39** a été polymérisé en présence de PPh<sub>3</sub> avec le catalyseur Grubbs I (**I.10**), un faible indice de polydispersité (PDI) a été observé (1,07). A noter que sans phosphine, la polymérisation a conduit à un polymère avec une dispersité plus élevée, car le K<sub>1</sub> (taux de perte de ligand) de la

<sup>24</sup> Crimmins, M. T., King, B. W., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4192–4193.

<sup>25</sup> Overkleef, H. S., Pandit, U. K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 547–550.

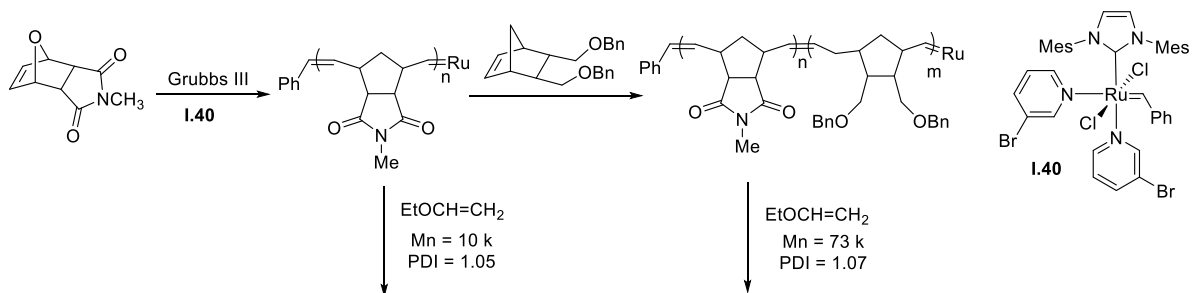
## Chapitre I. La métathèse asymétrique

cyclohexylphosphine est inférieur à celui de la triphénylphosphine. (**Schéma I 14**).<sup>26</sup>



**Schéma I 14**

L'équipe de Grubbs a également développé un complexe (Grubbs III **I.40**)<sup>27</sup> particulièrement adapté pour l'obtention de co-polymères de faibles dispersités. (**Schéma I 15**).



**Schéma I 15**

Toujours dans le domaine des polymères, une variante de la ROMP a été développée : la Ring-Enlargement Metathesis Polymerization (**REMP**). Cette réaction consiste en la création d'un macrocycle par expansion de cycle.<sup>28</sup> Dans ce contexte, un nouveau complexe de ruthénium **I.43** a été préparé. En présence d'un monomère cyclique **I.41**, des polymères cycliques comme **I.42** peuvent être synthétisés (**Schéma I 16**). Ce type de polymérisation est toujours en développement.

<sup>26</sup> a) Robson, D. A., Gibson, V. C., Davies, R. G., North, M., *Macromolecules*, **1999**, *32*, 6371–6373; b) Bielawski, C., Grubbs, R. H., *Macromolecules*, **2001**, *34*, 8838–8840.

<sup>27</sup> Choi, T.-L., Grubbs, R. H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 1743–1746.

<sup>28</sup> Bielawski, C. W., Benitez, D., Grubbs, R. H., *Science*, **2002**, *297*, 2041–2044.



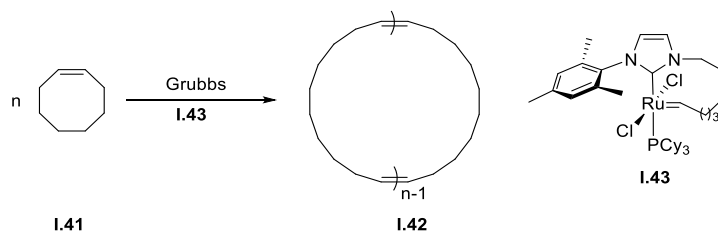


Schéma I 16

### I.3- Métathèse d'énynes

Par analogie avec les réactions de métathèse impliquant des diènes, la métathèse d'énynes peut s'effectuer en version intermoléculaire ou intramoléculaire. Cette réaction conduit à la formation de diènes conjugués et apporte une complexité additionnelle par la formation possible de composés dits *exo* et *endo* (Schéma I 17). Il est à noter que la réactivité des ényynes en présence de complexes de métaux de transition constitue un vaste domaine d'étude en chimie organique.<sup>29</sup>

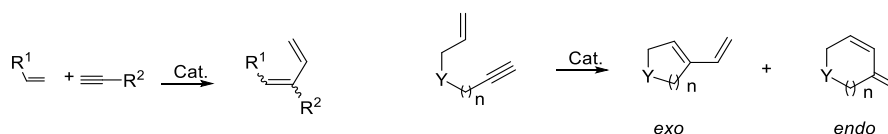


Schéma I 17

La première métathèse d'énynes catalysée par un complexe de ruthénium a été rapportée par l'équipe de Mori et Kinoshita en 1994.<sup>30</sup> L'ényne **I.44** a été convertie en diène **I.45** en présence du complexe **I.7** avec un rendement modeste de 36%. Le deuxième exemple montre une métathèse croisée entre un alcène et un alcyne. L'utilisation d'un excès d'alcène a permis d'obtenir un bon rendement (91%), mais avec la présence des deux stéréoisomères *E/Z* (ratio 2,7 : 1).<sup>31</sup> (Schéma I 18).

<sup>29</sup> a) Diver, S. T., Giessert, A. J., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1317–1382; b) Michelet, V., Toullec, P. Y., Genêt, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268–4315.

<sup>30</sup> Kinoshita, A., Mori, M., *Synlett*, **1994**, 1020–1022.

<sup>31</sup> Giessert, A. J., Brazis, N. J., Diver, S. T., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3819–3822.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

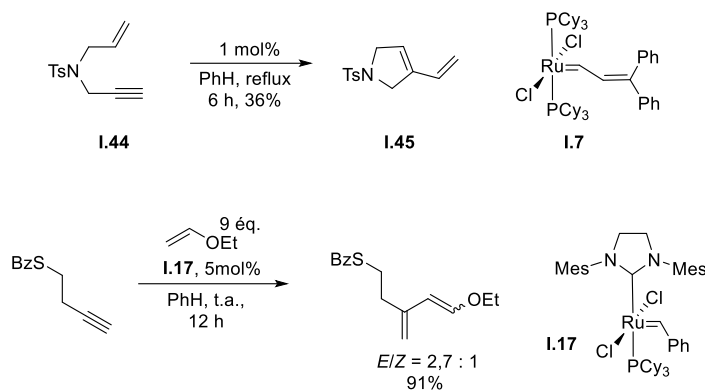


Schéma I 18

Le mécanisme de la métathèse d'énynes permet de comprendre la formation des deux produits possibles *endo* et *exo* (Schéma I 19). L'étape de formation du métallacycle à quatre chaînons peut se faire de trois façons différentes. Si le  $\beta$ -métallacyclobutène est formé par coordination initiale avec l'alcyne (voie a), il évolue vers la formation du produit *endo*. Le produit *exo* peut être par contre obtenu soit par coordination initiale avec l'alcyne *via* l'intermédiaire  $\alpha$ -métallacyclobutène (voie b), ou par coordination initiale avec l'alcène (voie c), puis formation d'un intermédiaire métallacyclobutène avec l'alcyne, de manière intramoléculaire.

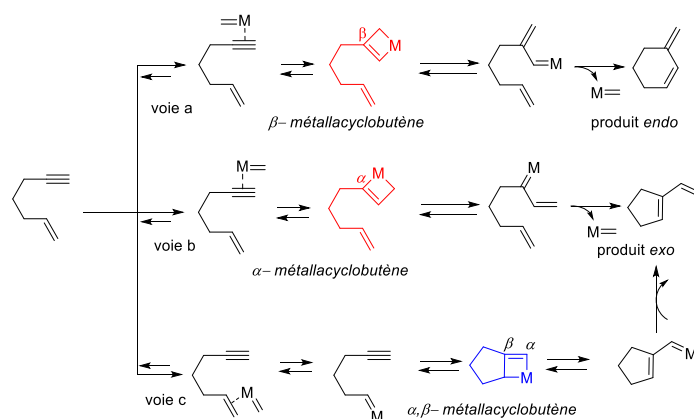


Schéma I 19

La proportion *endo/exo* dépend grandement du type de catalyseur utilisé, comme le montre l'exemple ci-dessous (Schéma I 20).<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Lee, Y.-J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10652–10661.

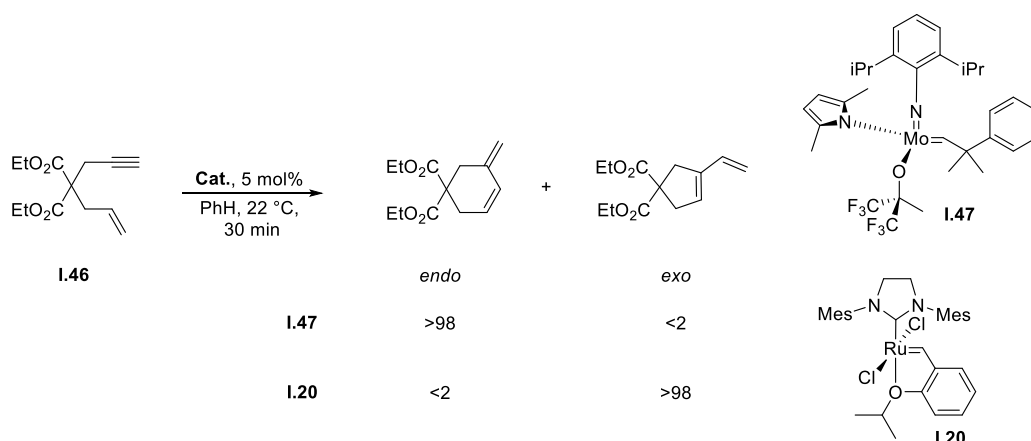


Schéma I 20

L'ényne **1.46**, en présence du complexe de molybdène **1.47**, conduit sélectivement au produit *endo*. Ce résultat tend à démontrer que la voie *a* semble privilégiée, l'alcène réagissant en premier. Par contre, sur le même substrat, l'utilisation du complexe de ruthénium **1.20** a conduit uniquement au produit *exo*. Avec les complexes de ruthénium, la fonction alcène semble plus réactive que la triple liaison, conduisant aux produits de type *exo*.

## I.4- Métathèse d'alcynes

La métathèse d'alcynes est, comme son nom l'indique, une métathèse impliquant deux alcynes. (Schéma I 21). Dans ce cas, une redistribution des triples liaisons carbone-carbone est assistée par des complexes alkydines de métaux de transition, comme le molybdène, le tungstène ainsi que le rhénium. Le mécanisme réactionnel est similaire à celui de la métathèse d'alcènes, mais implique ici la formation réversible d'intermédiaires métallacyclobutadiènes.<sup>33</sup>

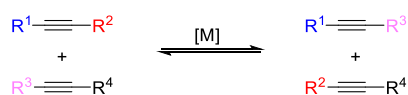


Schéma I 21

<sup>33</sup> Katz, T. J., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1592–1594

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

Ce type de métathèse a principalement été catalysé par le complexe de molybdène **I.50**, comme illustré dans le **Schéma I 22**. La présence de 1 mol% de complexe **I.50** a en effet permis de convertir le composé **I.48** en composé **I.49** avec un rendement de 89%.<sup>34</sup>

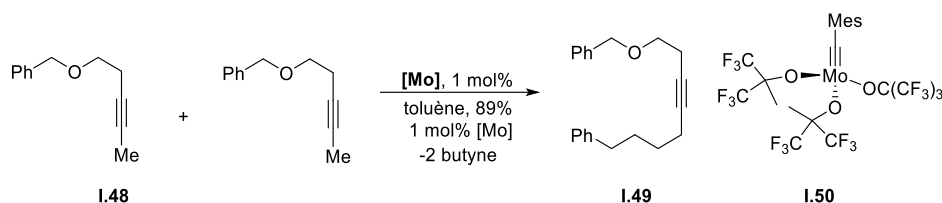


Schéma I 22

Très récemment, l'équipe de Jia et Williams a rapporté la métathèse d'alcynes en utilisant le complexe de rhénium **I.51**.<sup>35</sup> A noter que ce complexe de rhénium a une grande tolérance pour les alcynes fonctionnalisés comme les fonctions : alcool, acide carboxylique, amine et aldéhyde (**Schéma I 23**).

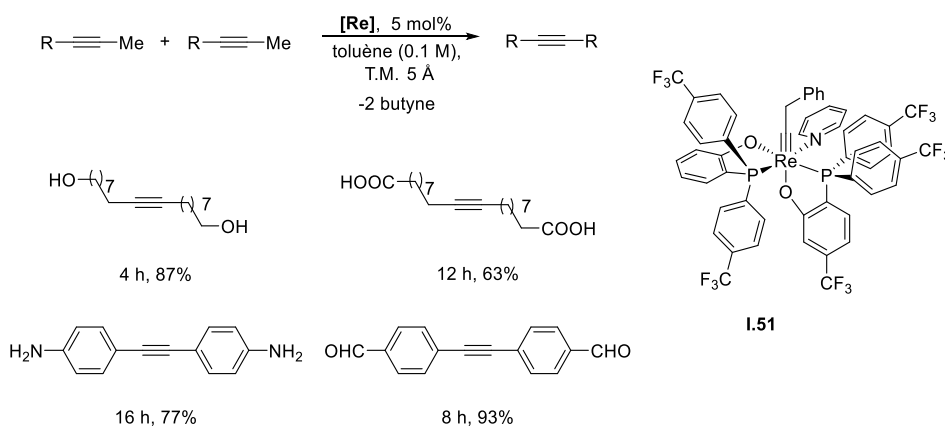


Schéma I 23

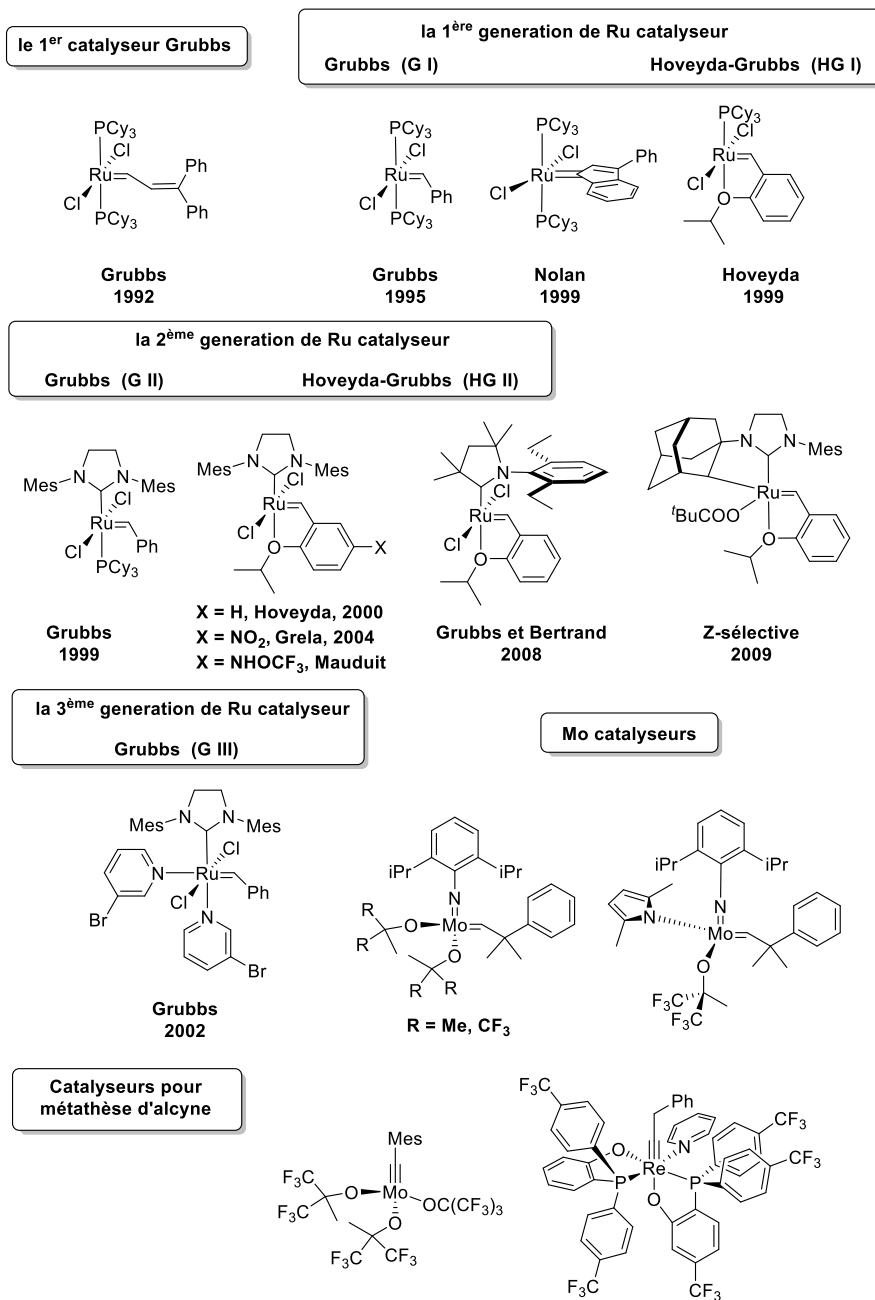
Au bilan, cette partie introductive non exhaustive a pu démontrer que la réaction de métathèse est un outil versatile en chimie organique mais également en synthèse de polymères. Les complexes de ruthénium et de molybdène sont assez largement

<sup>34</sup> Zier, M. L., Colombel-Rouen, S., Ehrhorn, H., Bockfeld, D., Trolez, Y., Mauduit, M., Tamm, M. *Organometallics*, **2021**, *40*, 2008–2015.

<sup>35</sup> Cui, M., Sung, H. H., Williams, I. D., Jia, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 6349–6360.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

utilisés. Une sélection de ces catalyseurs est résumée sur la **Figure I 3**.



**Figure I 3**

## I.5- Métathèse asymétrique

Bien que la réaction de métathèse d'alcènes ne crée pas directement de chiralité par la formation d'une double liaison carbone-carbone, le choix judicieux du produit organique de départ peut induire la formation d'un centre stéréogène, soit par dédoublement cinétique d'un composé racémique, soit par désymétrisation d'un composé achiral ou d'un composé *méso* utilisant des complexes comportant des ligands chiraux. Selon la stratégie utilisée, la formation par métathèse de composés énantioenrichis peut être classée en trois types et ce en fonction du produit de départ :

a) *Fermeture de cycle par métathèse asymétrique (ARCM : Asymmetric Ring-Closing Metathesis) (Schéma I 24)*. La métathèse par fermeture de cycle peut être rendue asymétrique de deux façons différentes. Si le diène de départ présente un centre stéréogène (diène racémique), la réaction de RCM conduirait à un dédoublement cinétique pour fournir un cycloalcène énantioenrichi et du produit de départ également énantioenrichi. Alternativement, l'utilisation d'un triène achiral (ou *méso*) possédant un centre prochiral, conduira à la formation d'un composé cyclique par désymétrisation du triène. Afin de limiter la formation de multiples produits, le substrat doit être convenablement préparé pour favoriser la formation d'un seul produit cyclique.

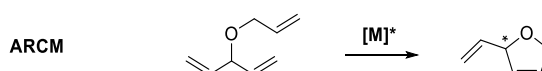


Schéma I 24

D'un point de vue mécanistique, deux voies sont possibles (Schéma I 25). Si la métathèse débute par l'alcène bleu (voie 1), l'étape énantiodiscriminante (celle qui détermine la configuration du centre asymétrique, symbolisée par \*) sera l'étape de cyclisation. Si la métathèse commence par un des alcènes violets, cette étape sera l'étape énantiodiscriminante (voie 2). En général, la voie 1 conduit à une meilleure énantiosélectivité, du fait que l'arrangement de la chaîne induit une contrainte stérique lors de la cyclisation. Pour favoriser la voie 1, les alcènes proches du centre prochiral (alcènes violets) sont généralement substitués. Cependant, cette modification structurale favorise la métathèse croisée entre deux triènes par la double liaison

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

monosubstituée (homodimérisation). Un compromis est généralement nécessaire pour obtenir les conditions optimales de cyclisation.

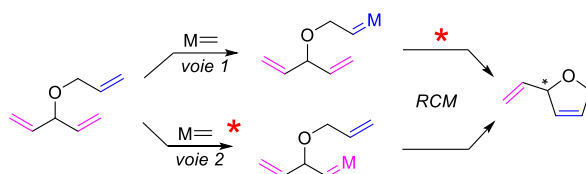


Schéma I 25

b) Ouverture de cycle par métathèse asymétrique et métathèse croisée (**AROCM** : *Asymmetric Ring-Opening Cross Metathesis*). L'utilisation d'un composé méso possédant une double liaison adaptée à l'ouverture de cycle, suivie d'une métathèse avec un autre alcène permettra de conduire à une molécule chirale (**Schéma I 26**). L'alcène cyclique utilisé en ROM est généralement un dérivé de norbornène, de cyclobutène ou plus rarement de cyclopropène.

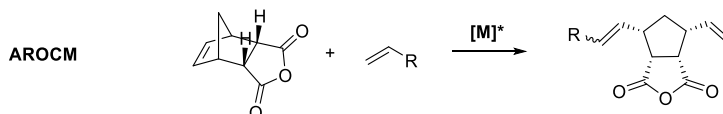


Schéma I 26

Deux mécanismes sont possibles (**Schéma I 27**). Soit la ROM intervient en premier suivie de la CM, soit la CM précède la ROM. Dans les deux cas, l'étape stéréodéterminante est l'ouverture de cycle. Cependant, outre l'énantiosélectivité, la stéréochimie de la double liaison est également à considérer.

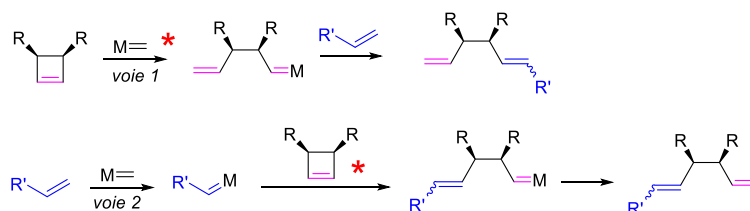
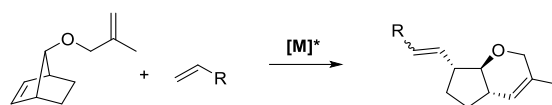


Schéma I 27

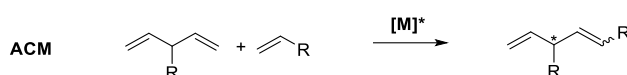
L'ajout d'une double liaison sur le système cyclique insaturé peut permettre

l'obtention de systèmes polycycliques, comme le montre le **Schéma I 28**.



**Schéma I 28**

c) *Métathèse croisée asymétrique (ACM : Asymmetric Cross Metathesis)*. Un diène achiral présentant un carbone prochiral, pourra subir une métathèse croisée sur une seule double liaison, conduisant de fait à une molécule chirale (**Schéma I 29**). La position des doubles liaisons sur le diène est importante, afin d'éviter la réaction de cyclisation (RCM). C'est pour cette raison que seuls des composés 1,4-diéniques sont utilisés jusqu'à présent. Cette réaction est particulièrement difficile à réaliser, car l'étape énantiodiscriminante est uniquement liée à l'approche d'une des doubles liaisons du diène sur la liaison métal-carbène. De plus, le contrôle de la stéréochimie de la double liaison est aussi à envisager.



**Schéma I 29**

La réaction de métathèse asymétrique nécessite la synthèse de catalyseurs chiraux de métathèse, ces catalyseurs étant principalement basés sur la structure des catalyseurs achiraux. Les complexes de ruthénium et de molybdène ont fait tous les deux l'objet de développements asymétriques et plusieurs chapitres de livres et revues ont fait le point sur ces développements.<sup>36</sup>

Cette partie décrira de manière chronologique les avancées en la matière, en séparant les complexes de molybdène et les complexes de ruthénium. Cette façon de faire a l'avantage de mettre l'accent sur les progrès continus, à la fois en terme de

<sup>36</sup> a) Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 945–950; b) Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4592–4633; c) Hoveyda, A. H., Malcolmson, S. J., Meek, S. J., Zhugralin, A. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 34–44; d) Kress, S., Blechert, S., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 41, 4389–4408; e) Stenne, Brice, Shawn K. Collins., *Theory and Practice*, **2014**, 233–267; d) Montgomery, T. P., Johns, A. M., Grubbs, R. H., *Catalysts*, **2017**, 7, 87.



design du complexe que de l'étendue des réactions étudiées.

### I.5-a Utilisation de catalyseurs à base de molybdène

Du fait du caractère acide de Lewis, les complexes à base de molybdène sont réactifs à l'oxygène et à l'eau, et nécessitent une utilisation sous atmosphère inerte. L'analyse des ligands entourant le métal sur les complexes de molybdène (ou plus rarement de tungstène) permet de transformer ceux-ci en version chirale sans trop altérer leur réactivité. A part le ligand alkylidène qui est la partie active du catalyseur, les ligands imido et alcoxy peuvent ainsi être modifiés. Le ligand imido a pour rôle de protéger le site actif, et présente donc un rôle important sur la réactivité du complexe. Il possède généralement des groupements encombrants. Les ligands alcoxy peuvent par contre être remplacés par des ligands chiraux, bidentates ou non, rendant ainsi le complexe apte pour la catalyse asymétrique.

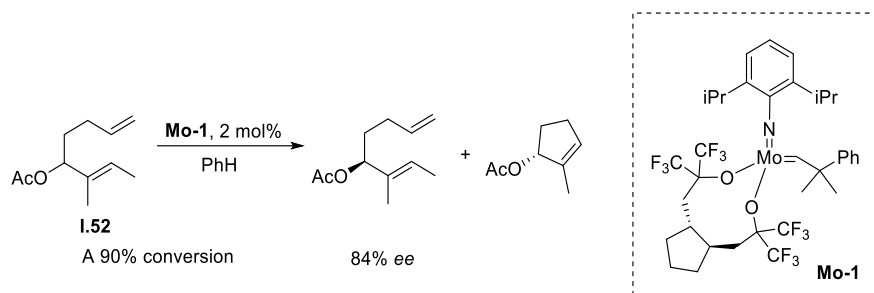
Les premiers catalyseurs de métathèse chiraux énantiomériquement purs, à base de molybdène et de diols chiraux, ont été synthétisés par l'équipe de Schrock dès 1993, et ont été utilisés pour étudier la tacticité des polymères.<sup>37</sup>

Le premier exemple en synthèse organique date de 1996, par l'équipe de Grubbs (**Schéma I 30**). Il s'agit d'un dédoublement cinétique de diènes **I.52** par métathèse asymétrique à l'aide d'un complexe chiral de molybdène **Mo-1**.<sup>38</sup> Les résultats obtenus sont cependant modestes, nécessitant une conversion élevée (90%) pour récupérer le diène de départ avec 84% d'excès énantiomérique.

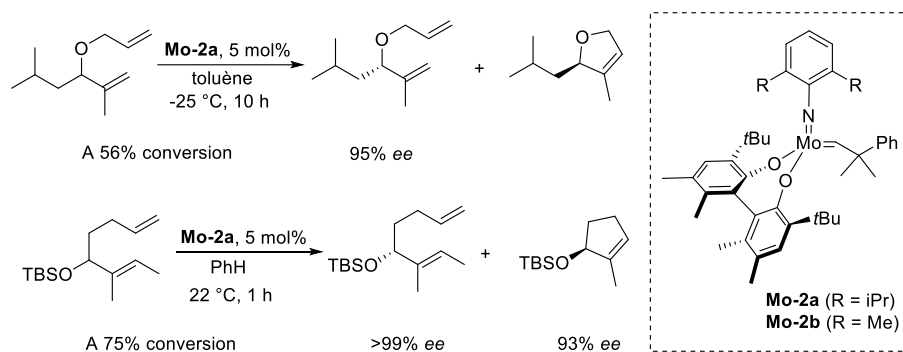
---

<sup>37</sup> a) McConville, D. H., Wolf, J. R., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4413–4414. b) Totland, K. M., Boyd, T. J., Lavoie, G. G., Davis, W. M., R. R. Schrock, R. R., *Macromolecules*, **1996**, *29*, 6114–6125.

<sup>38</sup> a) Fujimura, O., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2499–2500; b) Fujimura, O., Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 824–832.



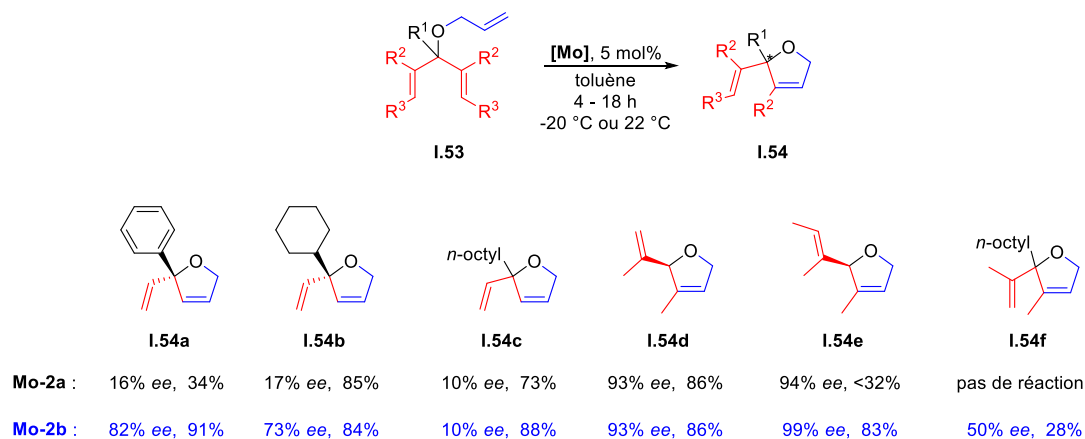
Une meilleure efficacité a été observée par Schrock et Hoveyda avec les complexes **Mo-2a** et **Mo-2b** comportant des ligands bidentates atropoisomères, comme le montre l'exemple ci-dessous (**Schéma I 31**).<sup>39</sup>



Les exemples de ARCM ont par la suite principalement été orientés vers la désymétrisation de diènes, permettant de fait d'obtenir des rendements plus élevés. Les deux complexes **Mo-2a** et **Mo-2b** (ne se différenciant que par la substitution au niveau du groupement imido), ont été utilisés avec des triènes simples **II.53** ne possédant qu'une fonction éther (**Schéma I 32**).<sup>40</sup>

<sup>39</sup> Alexander, J. B., La, D. S., Cefalo, D. R., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4041–4042.

<sup>40</sup> La, D. S., Alexander, J. B., Cefalo, D. R., Graf, D. D., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9720–9721.



### Schéma I 32

Les premiers tests ont été réalisés à température ambiante (22 °C). L'utilisation du catalyseur **Mo-2b**, moins encombré que **Mo-2a**, a conduit à des excès énantiomériques plus élevés et/ou à une meilleure conversion.

Des complexes chiraux à base de BiNOL **Mo-3a**, **Mo-3b**, **Mo-3c** et **Mo-4** (Figure I 4) ont par la suite été préparés et ont parfois montré une meilleure efficacité que **Mo-2b** en désymétrisation de diènes, notamment pour la formation de cycles à six chaînons.<sup>41</sup> Il est à noter que ces complexes peuvent être préparés *in situ* à partir du ligand chiral et d'un complexe organométallique achiral. De plus, la réaction peut même s'effectuer sans solvant, pour une réactivité similaire.

<sup>41</sup> a) Zhu, S. S., Cefalo, D. R., La, D. S., Jamieson, J. Y., Davis, W. M., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8251–8259; b) Tsang, W. P., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Organometallics*, **2001**, *20*, 5658–5669; c) Aeilts, S. L., Cefalo, D. R., Bonitatebus, Jr, P. J., Houser, J. H., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1452–1456.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

	Cat. (mol%)	T (°C)	Rendement (%)	ee (%)	
	<b>Mo-2a</b> (3)	Ta	86	93	
	<b>Mo-3a</b> (5)	Ta	72	90	
	<b>Mo-3c</b> (5)	54	96	96	
	<b>Mo-4a</b> (5)	Ta	81	92	
	<b>Mo-2b</b> (5)	Ta	83	99	
	<b>Mo-3a</b> (5)	Ta	<5	--	
	<b>Mo-3b</b> (5)	Ta	77	89	
	<b>Mo-3c</b> (5)	54	94	94	
	<b>Mo-2a</b> (5)	Ta	17	65	
	<b>Mo-2b</b> (5)	Ta	20	85	
	<b>Mo-3a</b> (5)	60	98	>99	
	<b>Mo-3c</b> (5)	54	>99	>99	
<b>Mo-4a</b> (5)	80	54	54	96	

**Mo-3a** R = *i*Pr, Ar = 2,4,6-*i*Pr<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>  
**Mo-3b** R = Me, Ar = 2,4,6-*i*Pr<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>  
**Mo-3c** R = *i*Pr, Ar = Mes

**Mo-4a** R = *t*Bu  
**Mo-4b** R = CHPh<sub>2</sub>  
**Mo-4c** R = 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Figure I 4

Ces catalyseurs ont été par la suite rapidement utilisés pour explorer toute la gamme de réactions de métathèse asymétrique.

La métathèse de fermeture de cycle a ainsi été étendue à des composés polyinsaturés *méso* **I.55**,<sup>42</sup> et à la synthèse d'éthers cycliques **I.57** (**Schéma I 33**).<sup>43</sup>

<sup>42</sup> Weatherhead, G. S., Houser, J. H., Ford, J. G., Jamieson, J. Y., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9553–9559.

<sup>43</sup> Kiely, A. F., Jernelius, J. A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2868–2869.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

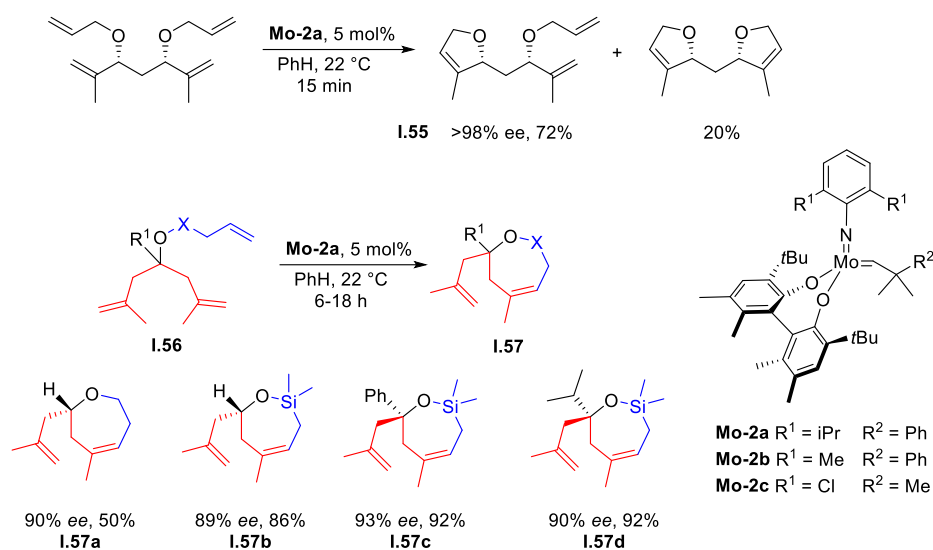


Schéma I 33

Étant donné l'importance des hétérocycles azotés dans la structure de produits naturels, leur synthèse énantiosélective a été particulièrement étudiée.<sup>44</sup> Le succès de la réaction est cependant très dépendant du choix du triène de départ, comme le montre l'étude de la synthèse d'hétérocycles azotés (**Schéma I 34**).

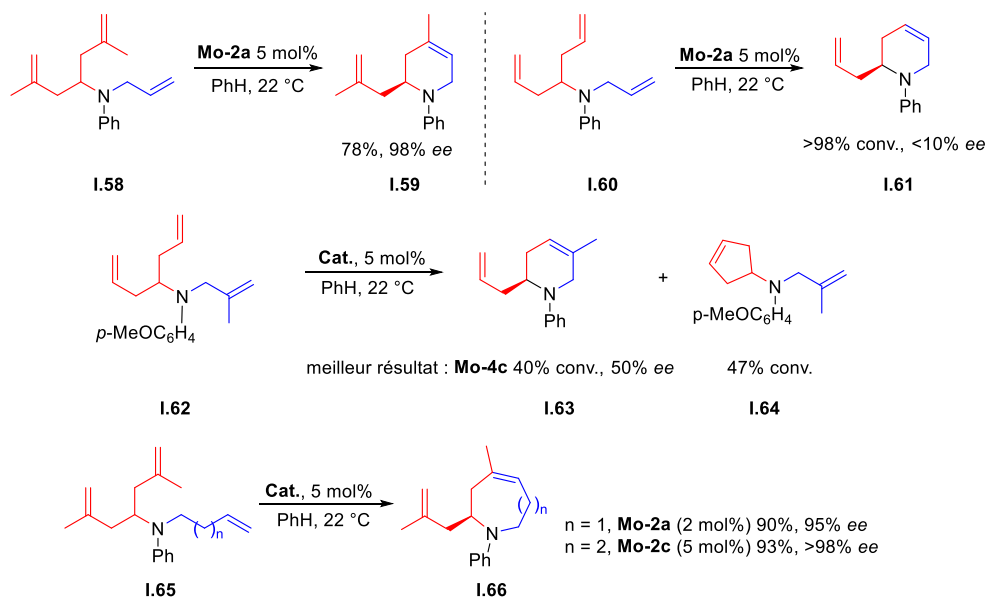


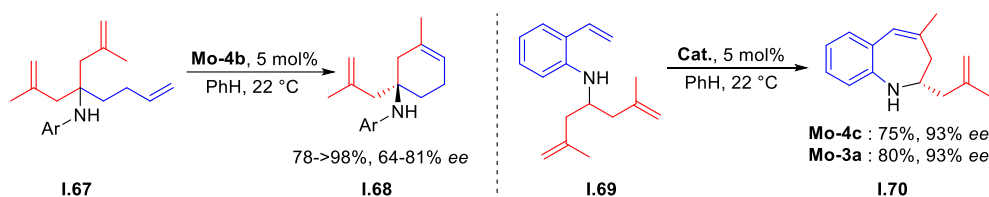
Schéma I 34

<sup>44</sup> Dolman, S. J., Sattely, E. S., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6991–6997.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

La réaction est fortement stéréosélective uniquement quand la double liaison liée à l'azote est monosubstituée, et les autres liaisons disubstituées. Cette configuration oriente l'attaque initiale du complexe vers l'unique double liaison monosubstituée. Si toutes les doubles liaisons sont monosubstituées comme dans le triène **I.60**, l'attaque n'est pas sélective, et le produit **I.61** est obtenu avec un très faible excès énantiomérique. De même, l'utilisation du triène **I.62** n'est pas optimale, l'attaque du complexe sur une des deux doubles liaisons monosubstituées étant l'étape stéréodéterminante. De plus, la formation du cyclopentène **I.64** est observée. Cette méthode permet toutefois d'obtenir des hétérocycles azotés de différentes tailles avec une très bonne énantiosélectivité (formation de **I.59** et **I.66**).

Les amines secondaires aromatiques **I.67** et **I.69** peuvent également être utilisées, comme le montrent les exemples ci-dessous (**Schéma I 35**).<sup>45</sup>



**Schéma I 35**

La désymétrisation de systèmes triéniques comportant un atome d'azote non lié à l'aromatique, en particulier les lactames et les carbamates présente un intérêt important en synthèse, car les produits obtenus présentent des motifs souvent rencontrés dans des molécules naturelles et/ou biologiquement actives. En particulier, la désymétrisation des lactames **I.71** permet de préparer des systèmes azotés bicycliques (**Schéma I 36**).<sup>46</sup> Les composés **I.71a-d** ont été mis en réaction avec 5-15 mol% de catalyseurs au molybdène, pour conduire aux composés bicycliques avec de bons rendements et excès énantiomériques, et ce même pour le triène **I.71d**, possédant uniquement des doubles liaisons monosubstituées. En revanche, avec le

<sup>45</sup> Dolman, S. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4899–4902.

<sup>46</sup> Sattely, E. S., Cortez, G. A., Moebius, D. C., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8526–8533.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

triène **I.71e**, deux composés sont obtenus : le composé bicyclique **I.72e** attendu ainsi qu'un composé spirocyclique **I.73** achiral, ce dernier étant majoritaire (70% de rendement).

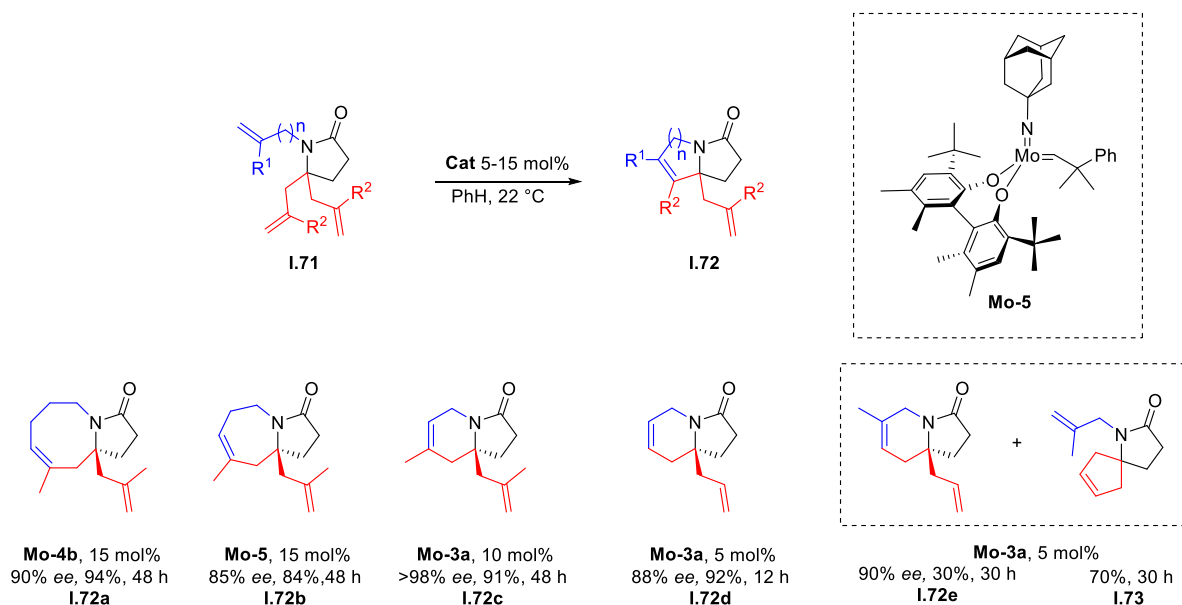


Schéma I 36

La différence de réactivité entre **I.71d** (un produit **I.72d**) et **I.71e** (deux produits **I.72e** et **I.73**) nécessite quelques commentaires. En effet, plusieurs hypothèses mécanistiques sont possibles pour accéder au produit **I.72d** (Schéma I 37), étant donné que toutes les doubles liaisons sont monosubstituées. La première coordination peut donc conduire aux intermédiaires **A** ou **B**. Une fermeture de cycle conduit ensuite au composé désiré **I.72d**, à partir de **A** ou **B**. Cependant, une autre voie est possible à partir de **A** conduisant à un cyclopentène achiral **I.74**, qui n'est pas observé. Celui-ci peut donc redonner le composé **A** par ROM et le complexe réagit sur la double liaison terminale pour conduire à **C**. Le composé **C** peut évoluer en **D** (par RCM/ROM), puis au composé **I.72d**. Plusieurs voies sont donc envisageables, et il est difficile de savoir si une voie est privilégiée. Par contre, en ce qui concerne le composé **I.71e**, les intermédiaires **B'** et **C'** (conduisant à un alkylidène 1,1-disubstitué) sont hautement défavorables. La voie restante est celle passant par **A'** qui conduit à la formation de **I.72e** (interaction avec un alcène 1,1-disubstitué) et à **I.73** (interaction avec un alcène

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

monosubstitué).

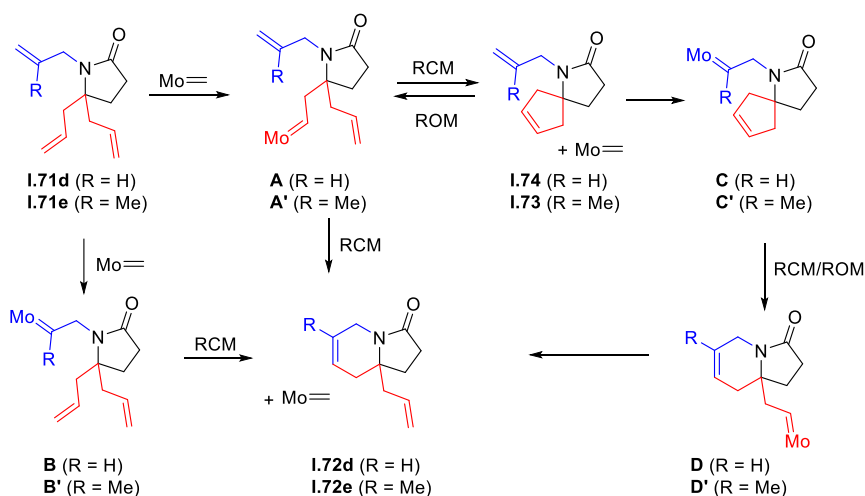


Schéma I 37

Ensuite, l'étude a été portée sur la désymétrisation d'amines où l'atome d'azote est non protégé ou protégé par un groupe Cbz ou acétyle (**Schéma I 38**). Les amines secondaires sont compatibles avec les conditions de métathèse. Cependant, les excès énantiomériques sont modérés. Avec des amines portant un groupe acétyle ou benzyloxycarbone, les excès énantiomériques obtenus sont bons à très bons et les rendements ont légèrement été augmentés (**I.76e** et **I.76g** vs **I.76c**).

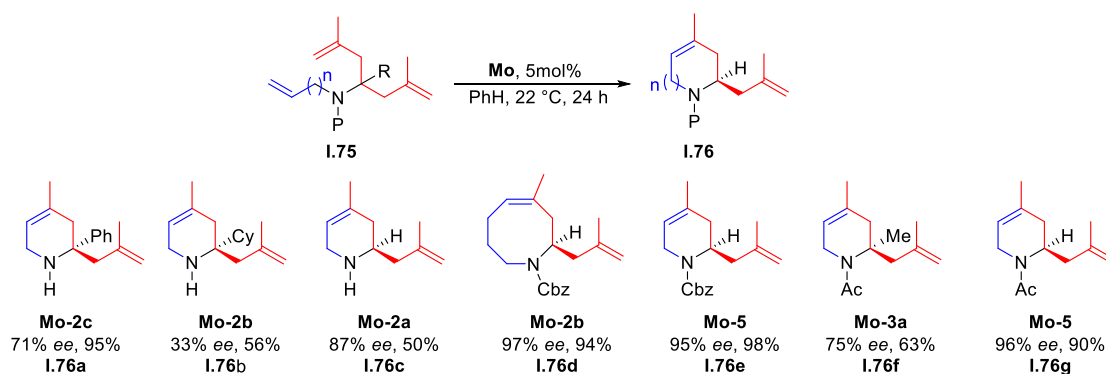


Schéma I 38

La réaction a été étendue à la synthèse asymétrique d'allylboronates cycliques.<sup>47</sup> Ceux-ci, après hydrolyse oxydante permettent d'obtenir des alcools diéniques,

<sup>47</sup> Jernelius, J. A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7345–7351.



## Chapitre I. La métathèse asymétrique

composés pouvant être formellement obtenus par une réaction de métathèse croisée asymétrique. Alternativement, ceux-ci peuvent réagir avec le trioxane pour conduire à la formation du diol **1.77**, sous la forme d'un seul stéréoisomère, comme le montre le **Schéma I 39**.

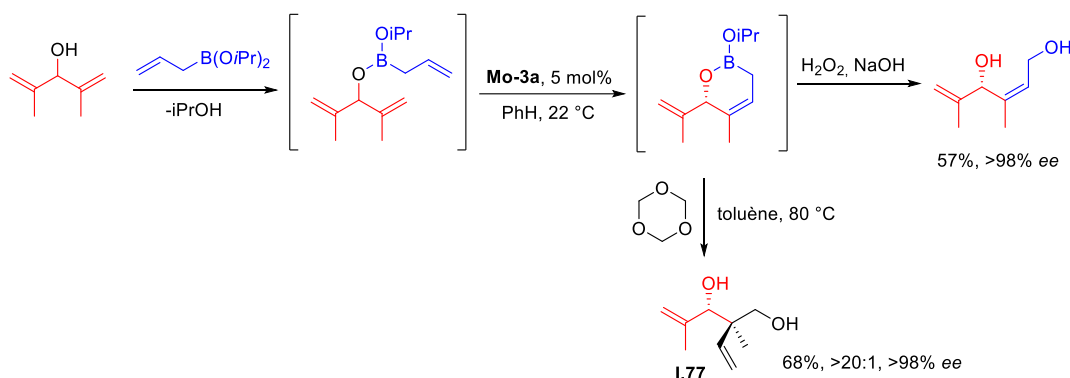


Schéma I 39

En 2006, la réaction de désymétrisation de triènes **1.78** et **1.80** a été utilisée avec succès pour la synthèse d'éthers d'énols cycliques (**Schéma I 40**).<sup>48</sup> Il est à noter que cette réaction est particulièrement dépendante du catalyseur utilisé, les catalyseurs **Mo-2a/c**, **Mo-4a** et **Mo-5**, ainsi que les catalyseurs à base de ruthénium (**Ru-16b/c** et **Ru-17a/b**, voir structure page 57-58) n'ont pas permis d'obtenir les composés de RCM.

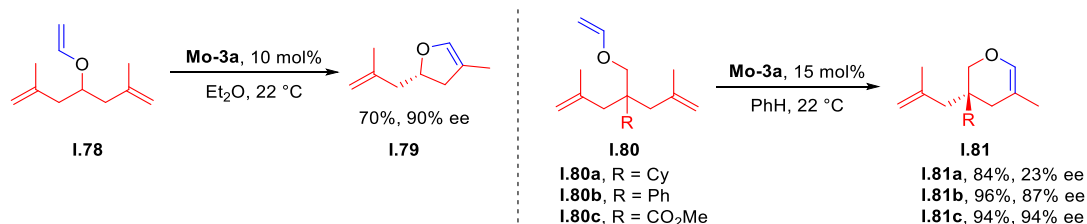


Schéma I 40

La réaction de métathèse énantiosélective n'est pas limitée aux fermetures de cycles (ARCM). En effet, dès 1999, le premier exemple de ROM-CM asymétrique a

<sup>48</sup> Lee, A. L., Malcolmson, S. J., Puglisi, A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5153–5157.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

été obtenu à partir d'un dérivé de norbornène (**Schéma I 41**).<sup>49</sup> Les premiers essais directement avec le norbornène **I.82** n'ont conduit qu'à des produits d'oligomérisation. Par contre, le dérivé *méso* **I.83**, possédant un substituant en position 7, a conduit, en présence de dérivés de styrène, aux composés attendus **I.84** avec de très bons rendements et une excellente sélectivité à la fois en faveur de l'isomère *E* et au niveau de l'excès énantiomérique. L'utilisation d'alcènes non aromatiques est possible, mais avec des résultats moins bons en termes de réactivité et d'excès énantiomérique, comme le montre la formation du composé **I.84d**.

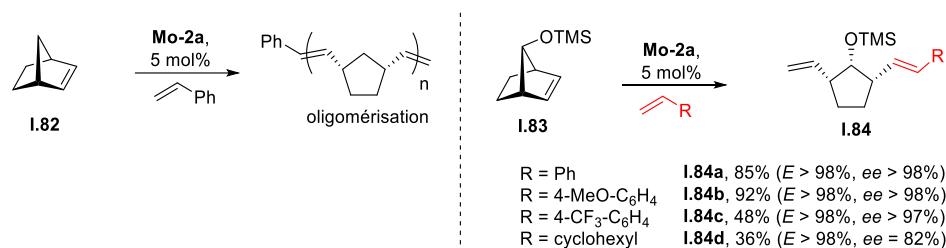


Schéma I 41

Les cyclobutènes substitués **I.85** ont de même été utilisés avec succès pour effectuer une ROM-RCM (**Schéma I 42**).<sup>50</sup> Le challenge était ici d'éviter la formation du composé *méso* **I.87a** qui était majoritaire en utilisant le catalyseur **Mo-2a**. Ceci peut provenir du fait que la métathèse commençait au niveau des doubles liaisons terminales. L'encombrement de ces doubles liaisons par un groupement méthyle a permis d'améliorer la formation du composé attendu **I.86b** avec un bon excès énantiomérique.

<sup>49</sup> a) La, D. S., Ford, J. G., Sattely, E. S., Bonitatebus, P. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11603–11604; b) La, D. S., Sattely, E. S., Ford, J. G., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7767–7778.

<sup>50</sup> Weatherhead, G. S., Ford, J. G., Alexanian, E. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1828–1829.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

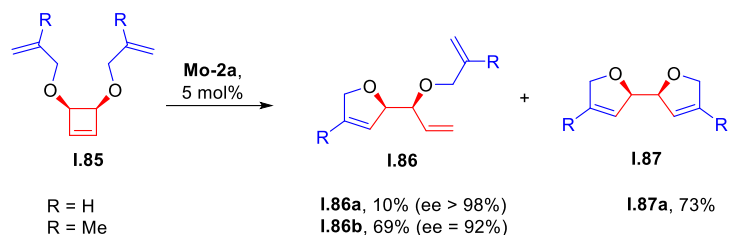


Schéma I 42

De manière similaire, des dérivés de norbornène **I.88** conduisent à des systèmes polycycliques fonctionnalisés par la même séquence d'ouverture de cycle, suivie d'une fermeture de cycle (ROM-RCM) (**Schéma I 43**).<sup>50</sup>

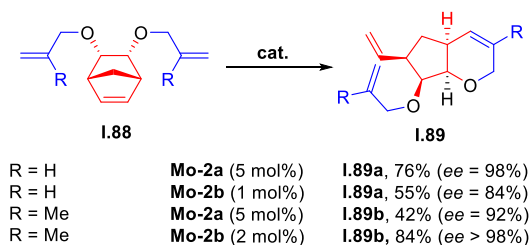


Schéma I 43

Les cyclopentènes possédant une double liaison exocyclique se sont révélés être aussi de bons substrats,<sup>51</sup> comme le montrent les exemples ci-dessous (**Schéma I 44**).

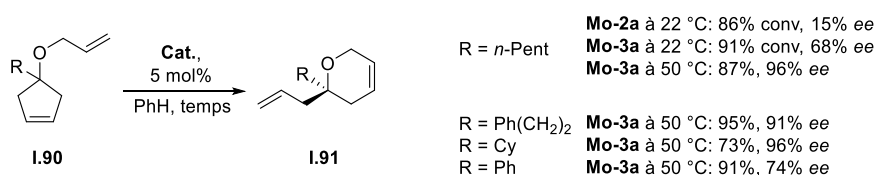


Schéma I 44

De manière remarquable, la réaction devient plus stéréosélective avec le catalyseur **Mo-3a** lorsque la réaction est conduite à plus haute température (50°C). Plusieurs chemins réactionnels peuvent être envisagés (**Schéma I 45**), soit par une

<sup>51</sup> Cefalo, D. R., Kiely, A. F., Wuchrer, M., Jamieson, J. Y., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3139–3140.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

ouverture de cycle suivie d'une fermeture de cycle (voie a), soit la double liaison terminale réagit en premier (conduisant à **I.93**), suivie d'une fermeture de cycle/ouverture de cycle (voie b). La préférence pour une voie ou pour une autre n'est pas évidente, et peut dépendre de la température, comme le montre l'influence de la température sur l'excès énantiomérique mesuré.

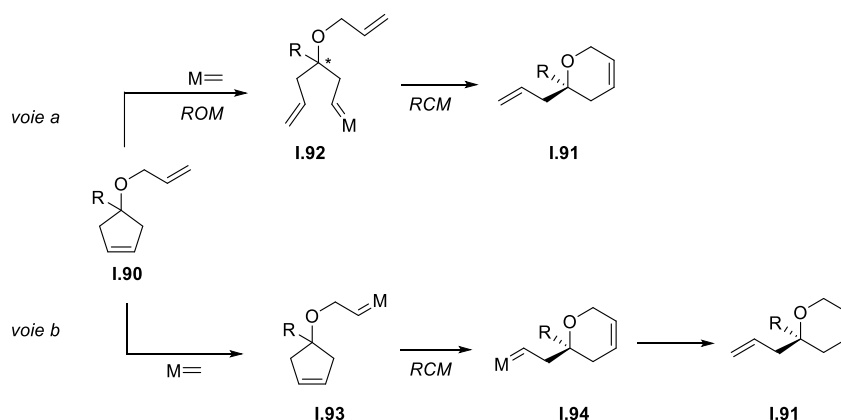


Schéma I 45

Un nouveau catalyseur (**Mo-5**) a été présenté en 2003, comportant pour la première fois un groupement alkylimido (**Schéma I 46**).<sup>52</sup> Celui-ci s'est révélé particulièrement efficace dans certaines réactions, telles que l'AROM/CM avec des allylboronates ou l'AROM/RCM avec des triènes dérivés du norbornène. Ces quelques exemples montrent la nécessité d'avoir une gamme variée de complexes de molybdène chiraux, étant donné les différences de réactivité observées en fonction la nature du substrat engagé.

<sup>52</sup> Tsang, W. P., Jernelius, J. A., Cortez, G. A., Weatherhead, G. S., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2591–2596.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

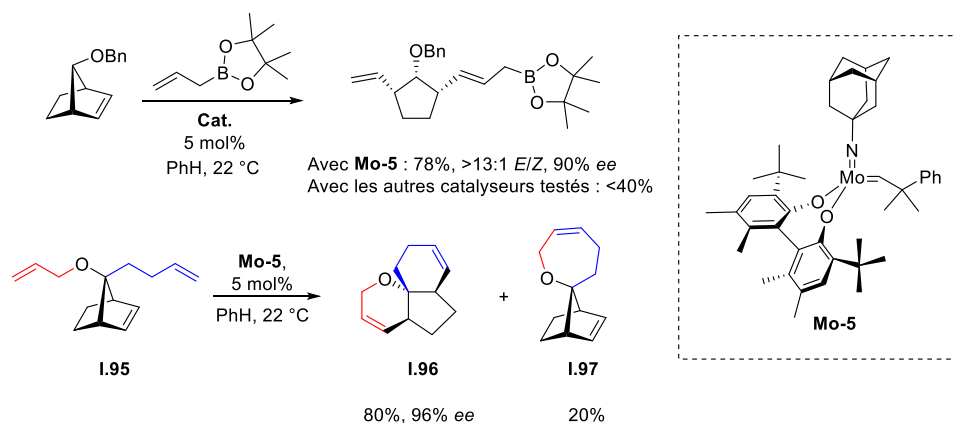


Schéma I 46

En 2008, Schrock et Hoveyda ont publié une nouvelle génération de catalyseurs chiraux à base de molybdène.<sup>53</sup> Dans le cadre de la synthèse de la (+)-quebrachamine, la désymétrisation du triène **1.98** a été étudiée (Schéma I 47). Les auteurs ont remarqué que cette réaction s'effectuait avec un bon rendement en utilisant le catalyseur achiral **1.2**, mais était totalement inopérante avec tous les catalyseurs chiraux de molybdène disponibles (<2% conv.) ainsi qu'avec le catalyseur **Ru-17b** (50% conv., <2% ee).

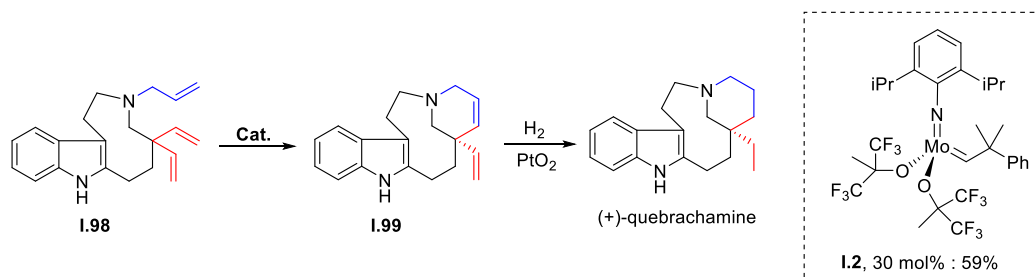
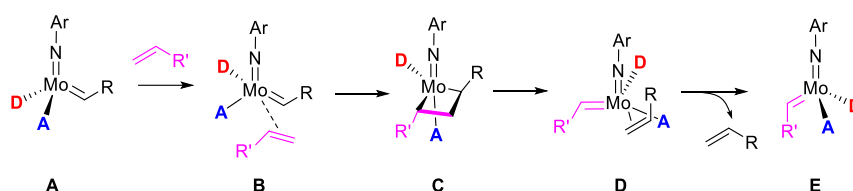


Schéma I 47

Les catalyseurs chiraux de molybdène développés jusqu'en 2008 comprennent un ligand bidentate (ligands X<sub>2</sub> de type biphenolate). Dans ces complexes, l'angle Mo-O est de l'ordre de 99°, très éloigné de l'angle de 127° mesuré pour le complexe

<sup>53</sup> a) Malcolmson, S. J., Meek, S. J., Sattely, E. S., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Nature*, **2008**, 456, 933–937; b) Sattely, E. S., Meek, S. J., Malcolmson, S. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 943–953.

**I.2**, équipé de deux ligands alcoolates monodentates. De plus, des études théoriques ont montré que des complexes de molybdène possédant un ligand électrodonneur et un ligand électroaccepteur étaient plus efficaces en métathèse. En outre, les complexes de molybdène présentant une chiralité au niveau du métal devraient être des catalyseurs de métathèse particulièrement efficaces (du fait d'une ressemblance structurale plus grande avec **I.2**). Ces complexes doivent présenter, à la place de deux groupements électroaccepteurs (**Schéma I 48**), un ligand électroaccepteur (**A**) et un ligand électrodonneur (**D**). Le groupement électroaccepteur est nécessaire pour que le complexe aie un caractère acide de Lewis suffisant pour permettre la coordination de l'alcène. Le ligand électrodonneur permet de distordre la géométrie du complexe pour conduire à la configuration **A**, et libérer le site de coordination de l'alcène pour conduire à l'intermédiaire **B**. Dans cette configuration, il est important que le ligand **A** soit chiral plutôt que le ligand **D**, étant donné qu'il est plus proche de l'alcène. Le ligand **D** facilite aussi la dégradation du métallacyclobutane **C** en composé **D** (effet *trans* du ligand donneur), puis **E** par le départ de l'alcène. Il est à noter que le composé **E** possède la configuration opposée au niveau du métal par rapport au complexe initial **A**.

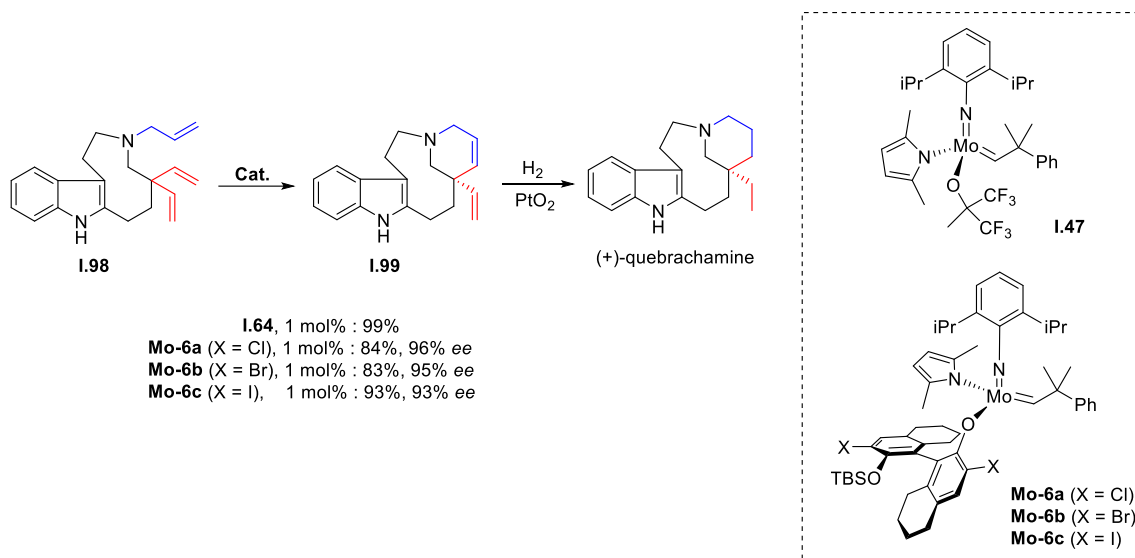


**Schéma I 48**

À partir de ces constatations, le composé **I.47** (**Schéma I 49**) possédant un ligand pyrrolyle, s'est révélé particulièrement efficace dans la réaction précédente, comme le montre l'excellente réactivité du catalyseur. D'un point de vue énantiosélectivité, le complexe **Mo-6a**, possédant 4 ligands différents, donc chiral sur le métal, a été préparé. Il s'est révélé particulièrement efficace dans la réaction de conversion de **I.98** en **I.99** avec un rendement de 84% et 96% ee. Ceci montre la possibilité de réactions

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

énantiosélectives à partir de complexes de molybdène possédant quatre substituants différents. La bonne énantiosélectivité obtenue est plutôt reliée à la présence du ligand chiral, étant donné que la configuration au niveau du métal n'est pas stable au cours de la réaction.<sup>54</sup>



### Schéma I 49

Ce nouveau type de complexe a été utilisé pour améliorer les réactions étudiées avec les complexes chiraux de molybdène, ou en polymérisation.<sup>55</sup> Un exemple intéressant est la formation d'hétérocycles oxygénés obtenus par ROM/CM catalysée par le complexe **Mo-7a** (Schéma I 50).<sup>56</sup> De très bonnes énantiosélectivité et diastéréosélectivité en faveur de l'isomère Z ont pu ainsi être obtenues. L'alcoolate encombré et le groupement adamantyle relativement éloigné permettent de bien discriminer les faces supérieures et inférieures du catalyseur, et de favoriser, lors de la formation du metallacyclopropane, l'agencement des groupements en position *cis*.

<sup>54</sup> Meek, S. J., Malcolmson, S. J., Li, B., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16407–16409.

<sup>55</sup> Flock, M. M., Jiang, A. J., Schrock, R. R., Muller, P., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7962–7963.

<sup>56</sup> Ibrahim, I., Yu, M., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3844–3845; b) Yu, M., Ibrahim, I., Hasegawa, M., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2788–2799.

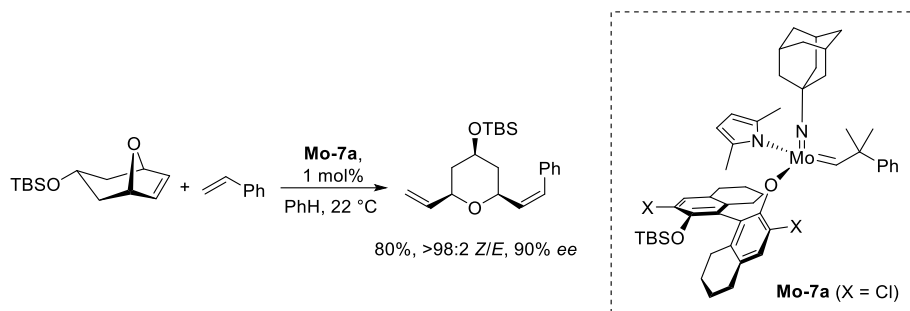


Schéma I 50

Ce type de catalyseur a été utilisé avec succès pour la première métathèse d'énynes asymétrique en 2009.<sup>57</sup> Contrairement aux complexes de ruthénium qui donnent principalement un composé *exo*, les complexes de molybdène conduisent préférentiellement au composé *endo* (Schéma I 51). Cette sélectivité s'explique par la coordination préférentielle du carbène sur la triple liaison. Inversement, dans le cas des complexes de ruthénium, la réaction de cyclisation démarre au niveau de la double liaison, conduisant au composé *endo*, comme détaillé page 22, Schéma I 19.

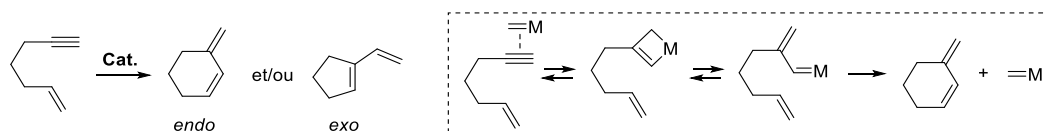


Schéma I 51

Étant donné que le composé **I.47** est très efficace en métathèse d'énynes, donnant exclusivement le composé *endo*, la version asymétrique a été étudiée. L'utilisation du catalyseur chiral **Mo-6b** sur le composé **I.100** donne exclusivement le composé *endo* **I.101** (Schéma I 52), mais avec un rendement de seulement 30% et 58% d'excès énantiomérique. On notera ici qu'une partie importante du produit de départ a été décomposée et que l'utilisation d'une atmosphère d'éthylène a permis d'améliorer le rendement. Une amélioration sensible du rendement et de l'excès énantiomérique a été constatée lorsque le dérivé iodé **Mo-6c** a été utilisé comme catalyseur. L'utilisation

<sup>57</sup> Lee, Y. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10652–10661.



## Chapitre I. La métathèse asymétrique

du composé **I.102** permet de mieux comprendre le rôle de l'éthylène. En effet, la réaction s'arrête à la formation du tétraène **I.103**, montrant une réaction de métathèse d'ényne intermoléculaire avec l'éthylène. L'utilisation d'une atmosphère d'azote facilite ensuite la réaction de métathèse de fermeture de cycle, c'est-à-dire l'étape énantiosélective, pour conduire au composé *endo* **I.104**, avec une grande efficacité.

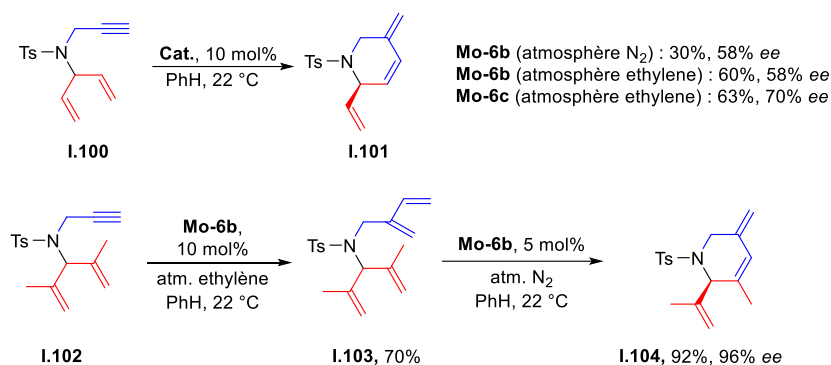


Schéma I 52

Cette étude a été poursuivie par l'utilisation des complexes de tungstène à la place des complexes de molybdène (**Schéma I 53**).<sup>58</sup> Ces derniers ont montré une plus grande préférence pour la formation du composé *endo*.

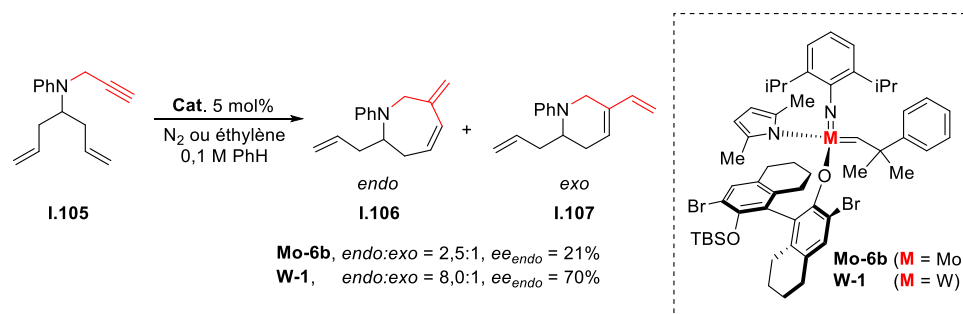


Schéma I 53

Une optimisation a été effectuée sur le substrat **I.105** (**Schéma I 54**). La modification de la partie imido du catalyseur n'a pas apporté d'amélioration de l'excès énantiomérique. En revanche, la modification de la partie alcoolate a révélé que le remplacement du groupement OTBS par un groupement OMe permettait d'atteindre

<sup>58</sup> Zhao, Y., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 784–787.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

81% d'excès énantiomérique. L'optimisation du solvant a montré que l'éther diéthylique était le solvant optimal en terme d'excès énantiomérique ou de sélectivité *endo/exo*. Le faible rendement (35%) s'explique par la formation compétitive d'oligomères.

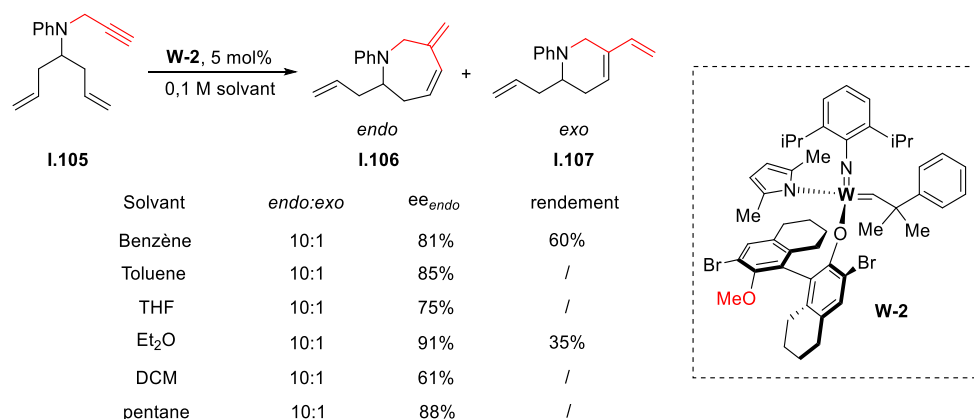


Schéma I 54

Les catalyseurs à base de molybdène étant des complexes insaturés, ils sont particulièrement instables à l'air et doivent être manipulés sous atmosphère inerte. En 2011, Fürstner et Heppekausen ont présenté une solution à ce problème par la synthèse de complexes de molybdène complexés par des ligands 2,2'-bipyridine ou 1,10-phénanthroline, et en particulier le complexe chiral **Mo-2d**, dérivé de **Mo-1a**, particulièrement stable à l'air (Schéma I 55).<sup>59</sup> L'introduction du ligand 2,2'-bipyridine permet en effet de conduire à un complexe à 18 électrons, particulièrement stable à l'air, mais non actif en catalyse. L'ajout de ZnCl<sub>2</sub> anhydre au milieu réactionnel et un chauffage à 80 °C permet de régénérer le complexe réactif à 14 électrons. En utilisant le triène **I.53d**, le composé cyclisé **I.54d** a été obtenu avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 90% avec le catalyseur **Mo-2d**, valeurs similaires à celles obtenues avec **Mo-2**. Cette étude a montré que la sensibilité à l'humidité et à l'oxygène des complexes à base de molybdène pouvait être surmontée par l'ajout d'un ligand approprié (ici la 2,2'-bipyridine).

<sup>59</sup> Heppekausen, J., Fürstner, A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7829–7832.

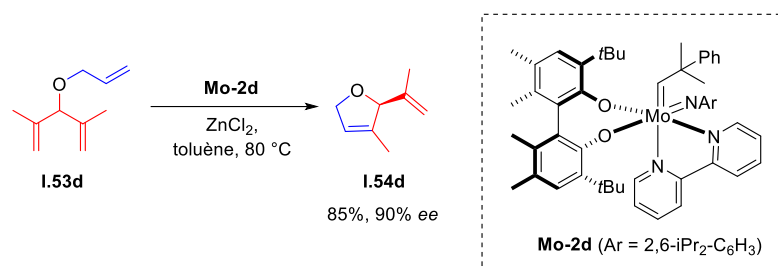


Schéma I 55

### I.5-b Utilisation de catalyseurs à base de ruthénium

Bien que les catalyseurs de métathèse utilisant le ruthénium aient été préparés à partir d'une grande variété de ligands, les catalyseurs chiraux ont été élaborés à partir des complexes possédant uniquement un ligand carbène, ce dernier étant la source de chiralité. Comme nous l'avons vu précédemment, ces ligands conduisent à des complexes plus stables que les complexes possédant des phosphines. De plus, ils peuvent être introduits facilement par échange de ligand sur un précurseur organométallique présentant deux phosphines. Il est à noter que les halogènes et la partie benzylidène peuvent avoir un rôle sur la réactivité et la sélectivité. En effet, les complexes possédant un benzylidène chélatant (version de Hoveyda) possèdent une plus grande stabilité et une plus grande réactivité.

Deux grandes classes de catalyseurs chiraux de Ruthénium peuvent être définies, selon que les ligands soient monodentates ou bidentates.<sup>36e</sup>

Les complexes présentant un ligand monodentate ont été les premiers synthétisés, dès 2001, car ce sont simplement la version chirale des complexes classiques de ruthénium (**Schéma I 56**).<sup>60</sup> Différents complexes possédant un ligand carbène *N*-hétérocyclique ont été préparés à partir d'une diamine chirale, et des groupements aromatiques substitués en position ortho permettant de transférer la chiralité vers le centre réactionnel. En effet, l'encombrement stérique généré par les substituants restreint la libre rotation des groupements aryles du CNH, et génère un environnement

<sup>60</sup> Seiders, T. J., Ward, D. W., Grubbs, R. H., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3225–3228.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

chiral autour du métal. L'étude de la métathèse de fermeture de cycle avec le complexe dérivé de (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexane (**Ru-1a**) n'a cependant pas permis d'obtenir une énantiosélectivité de la réaction ( $ee < 9\%$ ). Par contre, le complexe **Ru-2a**, dérivé de (1*R*,2*R*)-1,2-diphényléthylènediamine a conduit à une sélectivité modérée. L'ajout d'iodure de sodium au milieu réactionnel permet d'échanger les ions chlorures par les ions iodures sur le métal, et donc d'augmenter l'encombrement stérique au niveau du catalyseur induisant ainsi une amélioration de la sélectivité, aux dépens de la réactivité et la stabilité du catalyseur. Utilisé ici, il a permis d'améliorer l'énantiosélectivité (39%  $ee$ ), au détriment de la conversion (à cause d'une plus grande instabilité du catalyseur). L'utilisation d'un substrat plus encombré **I.54e** permet, dans ces mêmes conditions, d'améliorer grandement la sélectivité (90%  $ee$ ).

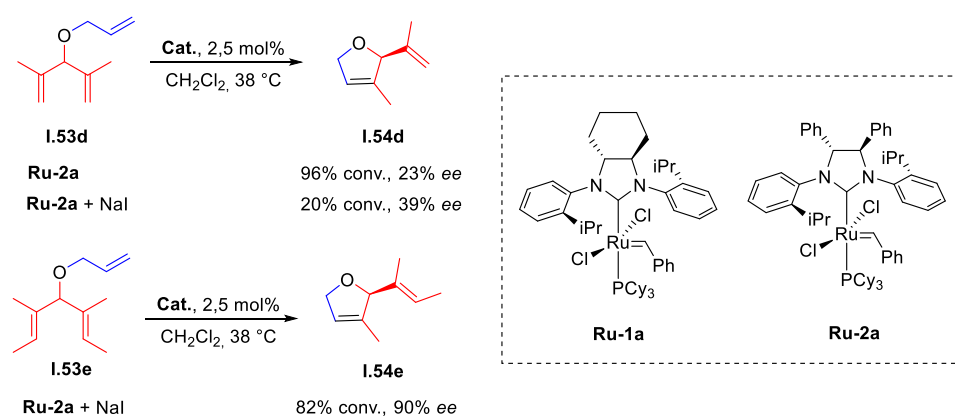


Schéma I 56

Une seconde série de catalyseurs a été préparée en 2006, sur le même principe.<sup>61</sup> Pour cela, différentes amines aromatiques ont été utilisées pour préparer les complexes **Ru-3**, **Ru-4** et **Ru-5** (Schéma I 57).

<sup>61</sup> Funk, T. W., Berlin, J. M., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1840–1846.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

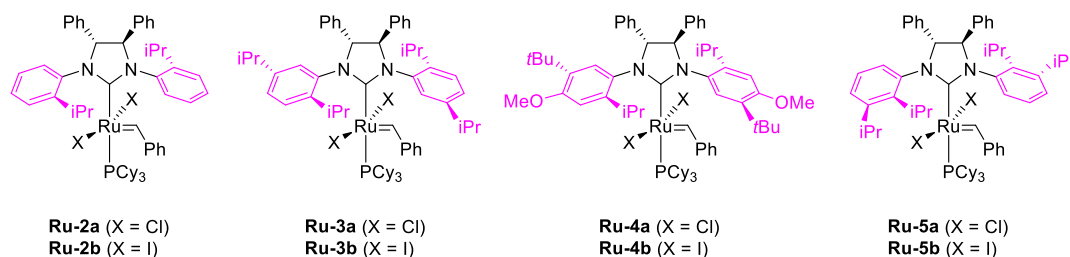


Schéma I 57

Ces complexes ont été testés en désymétrisation de triènes (**Schéma I 58**). De très bonnes énantiosélectivités ont été obtenues en utilisant des triènes possédant deux doubles liaisons trisubstituées. Les énantiosélectivités sont souvent relativement proches, quel que soit le catalyseur utilisé, hormis pour la synthèse du composé **I.54e**, où les dérivés iodés sont nettement plus efficaces (90% ee avec **Ru-2b**, et seulement 35% ee avec **Ru-2a**). L'utilisation de composés dont les doubles liaisons ne sont pas trisubstituées, comme le composé **I.108f**, conduit à une forte dégradation de l'énantiosélectivité. Une étude de solvants a été réalisée pour montrer que l'effet est minime, avec une préférence pour le THF ou le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

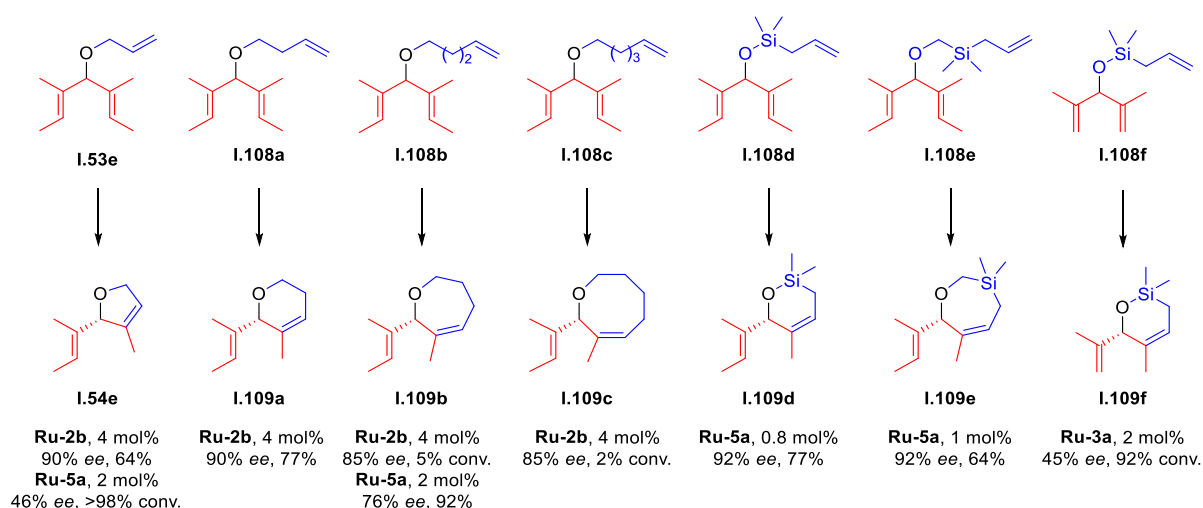


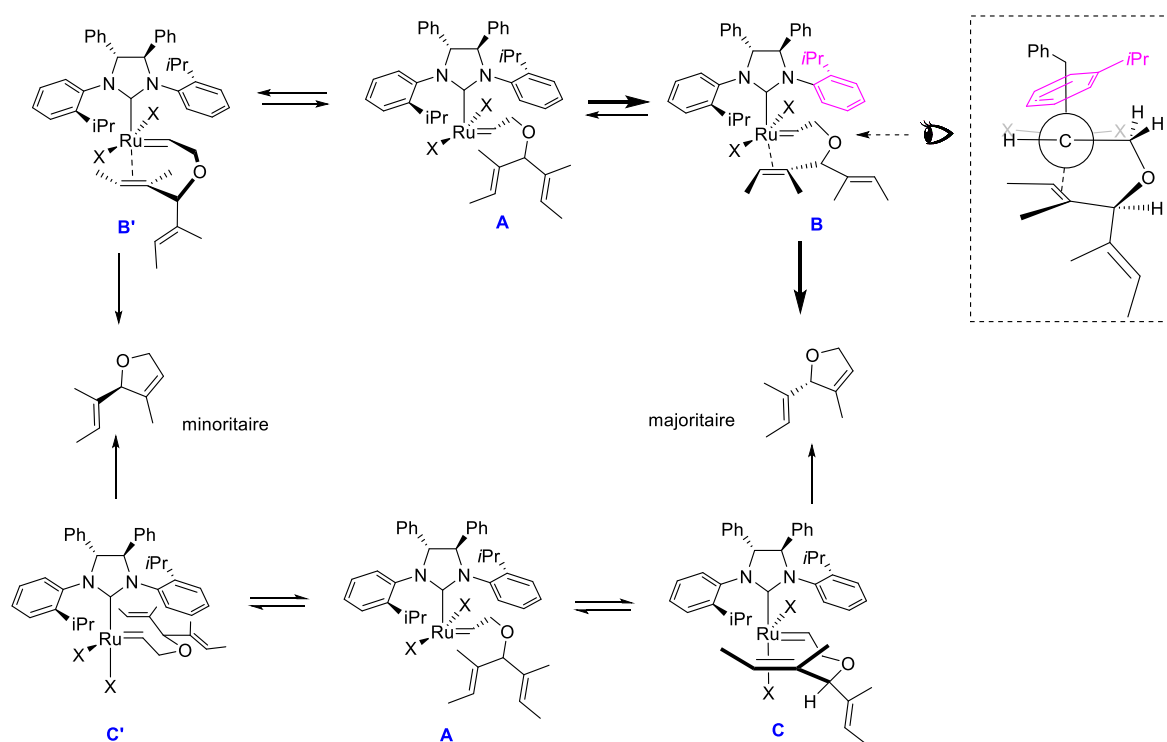
Schéma I 58

Sur la base des travaux théoriques de l'équipe de Cavallo,<sup>62</sup> l'équipe de Grubbs

<sup>62</sup> Costabile, C., Cavallo, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9592–9600; b) Correa, A., Cavallo, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13352–13353.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

a proposé un mécanisme pour expliquer la stéréosélectivité de cette réaction. (**Schéma I 59**). Dans un premier temps, la double liaison la moins substituée interagit avec le métal pour conduire à un nouveau métal-carbène **A**. L'alcène trisubstitué se coordine ensuite au métal par le dessous pour conduire au composé **B**. Les groupements aromatiques vont favoriser cette conformation, avec la chaîne se repliant du côté de l'isopropyle. Cette apparente contradiction s'explique par le fait que le groupement isopropyle est orienté vers l'extérieur (par rapport au centre métallique), induisant l'approche de l'autre côté de l'aromatique vers le site actif, comme le montre le schéma de Newman. L'approche par le côté (**A** → **C**), initialement proposée par Grubbs, s'est révélée relativement peu probable, d'après les calculs théoriques effectués.



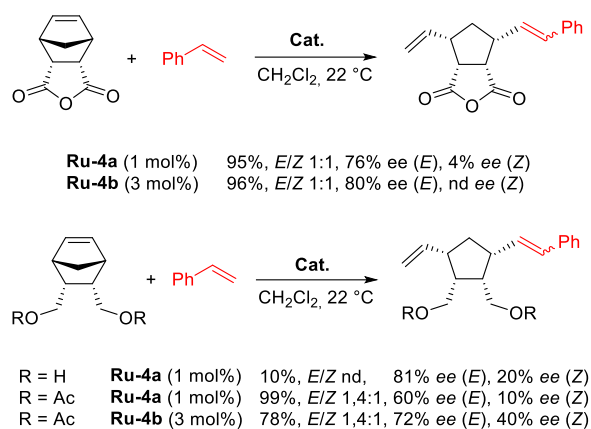
**Schéma I 59**

Ces complexes ont aussi été utilisés en métathèse d'ouverture de cycle, suivie d'une métathèse croisée (ROM/CM).<sup>63</sup> Contrairement aux résultats obtenus avec les

<sup>63</sup> Berlin, J. M., Goldberg, S. D., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7591–7595.

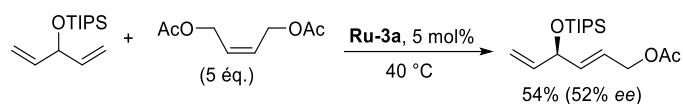
## Chapitre I. La métathèse asymétrique

complexes de molybdène, aucune sélectivité sur la double liaison n'est observée, et les excès énantiomériques sont de l'ordre de 70-80% (**Schéma I 60**).



### Schéma I 60

La réaction de métathèse croisée asymétrique est une réaction difficile à réaliser, car cela nécessite de maîtriser la coordination sélective d'une double liaison sur un diène (étape stéréosélective), la géométrie de l'oléfine formée (diastéréosélectivité *Z/E*), ainsi que la réactivité relative des deux composés insaturés (métathèse croisée ou homocouplage). Les premiers résultats ont été obtenus par l'équipe de Grubbs en 2006, et ont conduit à des enantiosélectivités modérées (**Schéma I 61**).



### Schéma I 61

Bien que les ligands utilisés dans les exemples précédents présentent une symétrie  $C_2$ , des ligands possédant une symétrie  $C_1$  ont été aussi utilisés pour la synthèse de catalyseurs chiraux. Dans cette situation, un substituant sur l'azote du CNH apporte la chiralité, et l'autre azote est substitué par un groupement achiral, permettant de moduler la réactivité. Par exemple, un substituant alkyle augmenterait la réactivité aux dépens de la stabilité, et un substituant aryle aurait l'effet inverse (permettant une charge de catalyseur plus faible, ou l'utilisation de températures plus

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

élevées). Le premier exemple de ce type de catalyseurs (**Ru-6a**) a été publié en 2007 par l'équipe de Collins (**Schéma I 62**).<sup>64</sup> Du fait de la perte de la symétrie sur le ligand, ces complexes peuvent exister sous la forme de deux rotamères sur l'axe Ru-CNH : *syn* quand le groupement benzylidène est du même côté que le groupement méthyle du ligand, et *anti*, quand les groupements sont dans des sens opposés. Le complexe **Ru-6a** est totalement *syn*, tandis que les complexes **Ru-6b/c** sont des mélanges *syn/anti* (16 :1 et 3,9 :1, respectivement). De même, le composé **Ru-7** (Version « Hoveyda » de **Ru-6a**) montre une rotation autour de la liaison Ru-CNH à température ambiante.

Ces complexes présentent une réactivité et une sélectivité relativement similaires comme le montre la transformation du triène **I.53e** en dihydrofurane **I.54e** (**Schéma I 62**). Ces résultats semblent montrer une faible influence des rotamères sur la sélectivité. Les résultats les plus marquants se retrouvent dans la cyclisation du composé **I.108d**. Ici, le complexe **Ru-6c** est le plus efficace, avec un excès énantiomérique légèrement supérieur à celui obtenu par l'équipe de Grubbs.

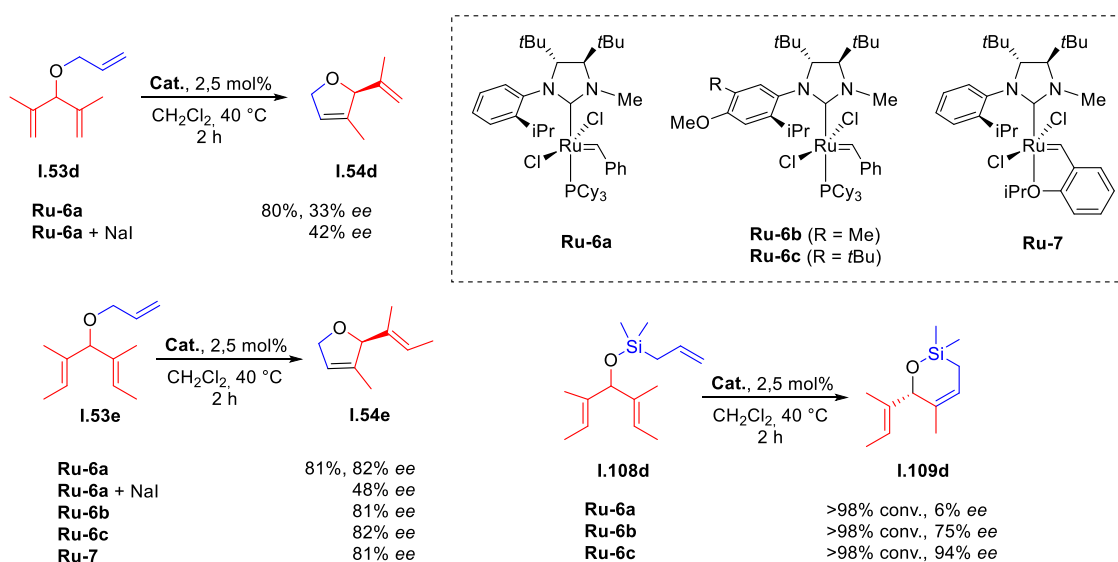


Schéma I 62

<sup>64</sup> a) Fournier, P. A., Collins, S. K., *Organometallics*, **2007**, *26*, 2945–2949; b) Fournier, P. A., Savoie, J., Stenne, B., Bédard, M., Grandbois, A., Collins, S. K., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8690–8695.



## Chapitre I. La métathèse asymétrique

Les complexes comportant un substituant *N*-méthyle sur le CNH ont une stabilité relativement limitée. C'est pourquoi des complexes analogues comportant un groupement benzyle ou propyle ont été préparés.<sup>65</sup> Ce type de complexe a été utilisé pour effectuer la première formation d'alcènes tétrasubstitués par désymétrisation de triènes, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 78%.

D'autres complexes (**Ru-8 à Ru-11**) basés sur une structure similaire ont été aussi préparés par l'équipe de Grisi, et testés en RCM de triènes. Dans ce cas, des sélectivités assez moyennes ont été mesurées (**Schéma I 63**).<sup>66</sup>

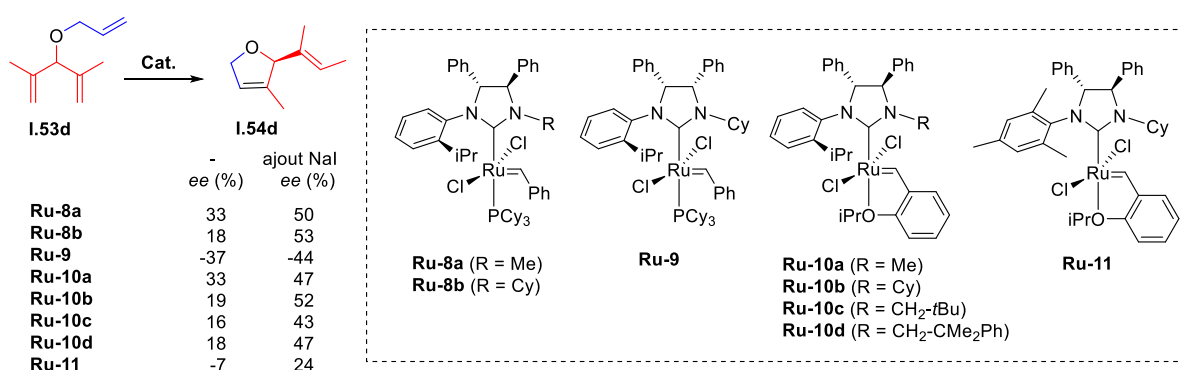


Schéma I 63

L'équipe de Blechert a aussi travaillé sur des complexes de symétrie  $C_1$ , en optant pour la conservation des deux groupements aryles sur le ligand CNH (pour une stabilité accrue), mais en différenciant leur rôle, d'un côté un groupement mésityle perpendiculaire à l'hétérocycle azoté (pour l'encombrement), et de l'autre côté un groupement aryle induisant la chiralité (**Schéma I 64**). Cette chiralité peut être induite par un groupement isopropyle (complexes **Ru-12a,b,c**),<sup>67</sup> ou encore par un pont avec

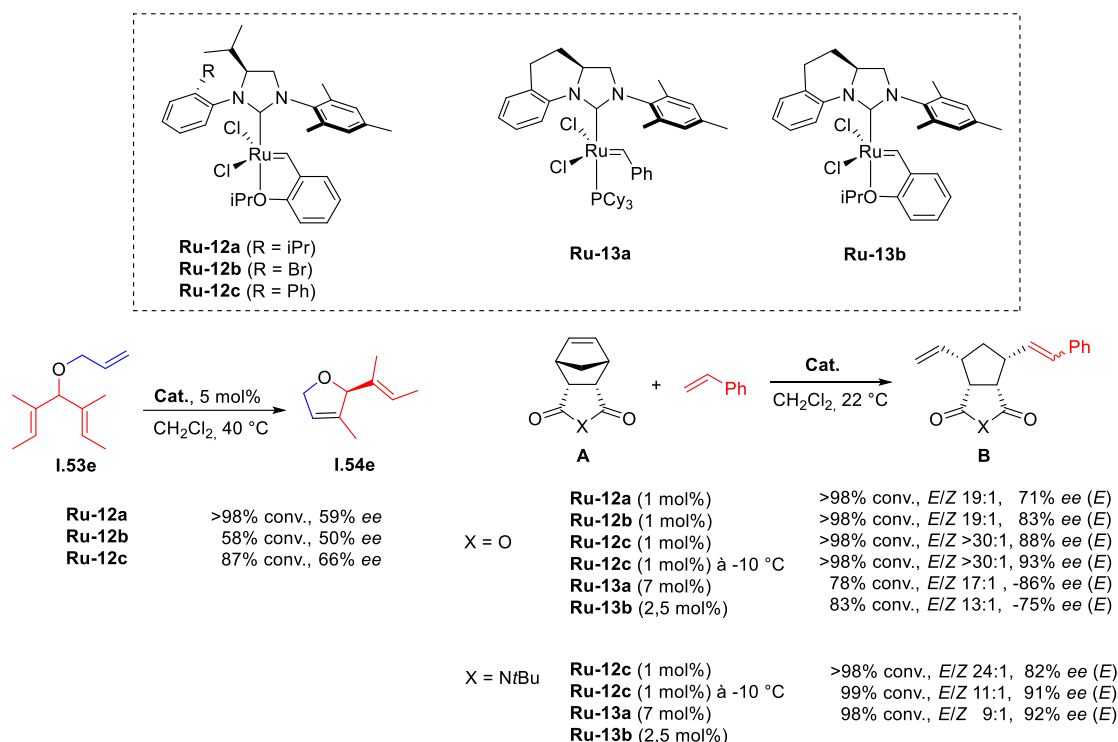
<sup>65</sup> a) Stenne, B., Timperio, J., Savoie, J., Dudding, T., Collins, S. K., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2032–2035; b) Savoie, J., Stenne, B., Collins, S. K., *Adv. Syn. Cata.*, **2009**, 351, 1826–1832.

<sup>66</sup> Paradiso, V., Bertolasi, V., Grisi, F., *Organometallics*, **2014**, 33, 5932–5935; b) Paradiso, V., Bertolasi, V., Costabile, C., Grisi, F., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 561–571; c) Paradiso, V., Menta, S., Pierini, M., Della Sala, G., Ciogli, A., Grisi, F., *Catalysts*, **2016**, 6, 177; d) Paradiso, V., Bertolasi, V., Costabile, C., Caruso, T., Dąbrowski, M., Grela, K., Grisi, F., *Organometallics*, **2017**, 36, 3692–3708.

<sup>67</sup> Tiede, S., Berger, A., Schlesiger, D., Rost, D., Lühl, A., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3972–3975.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

le cycle à cinq chaînons, bloquant toute rotation de ce groupement aryle (**Ru-13a,b**).<sup>68</sup>



### Schéma I 64

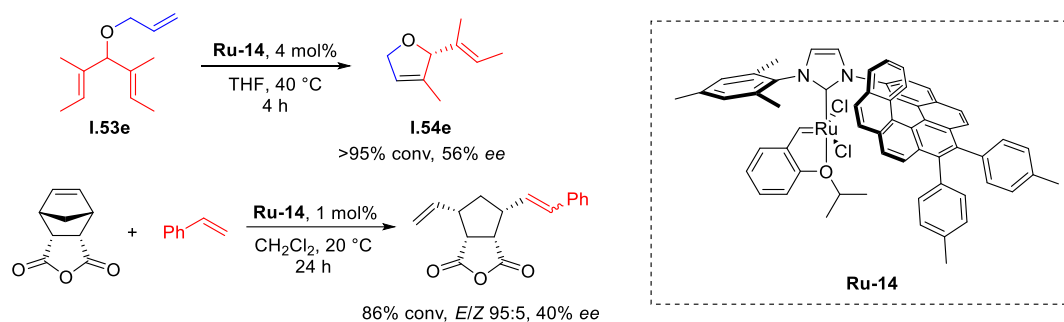
La desymétrisation du triène **I.53e** s'effectue toujours avec une sélectivité modérée, quel que soit le catalyseur utilisé. Par contre, ces catalyseurs se montrent particulièrement efficaces en ouverture de cycle/métathèse croisée (ROM/CM), atteignant des valeurs proches de 90% au niveau de l'excès énantiomérique, valeurs supérieures à celles obtenues par Grubbs avec les catalyseurs **Ru-4a,b**. De plus, les diastéréosélectivités au niveau de la double liaison sont bien meilleures avec une forte prédominance de l'isomère *E*.

En 2018, le catalyseur **Ru-14** comportant un motif hélicène comme inducteur de chiralité a été préparé, à partir d'une amine aromatique énantiopure (**Schéma I 65**).<sup>69</sup> Les premiers résultats montrent l'efficacité du catalyseur pour induire la chiralité. Les excès énantiomériques restent cependant modestes par rapport aux catalyseurs

<sup>68</sup> Kannenberg, A., Rost, D., Eibauer, S., Tiede, S., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3299–3302.

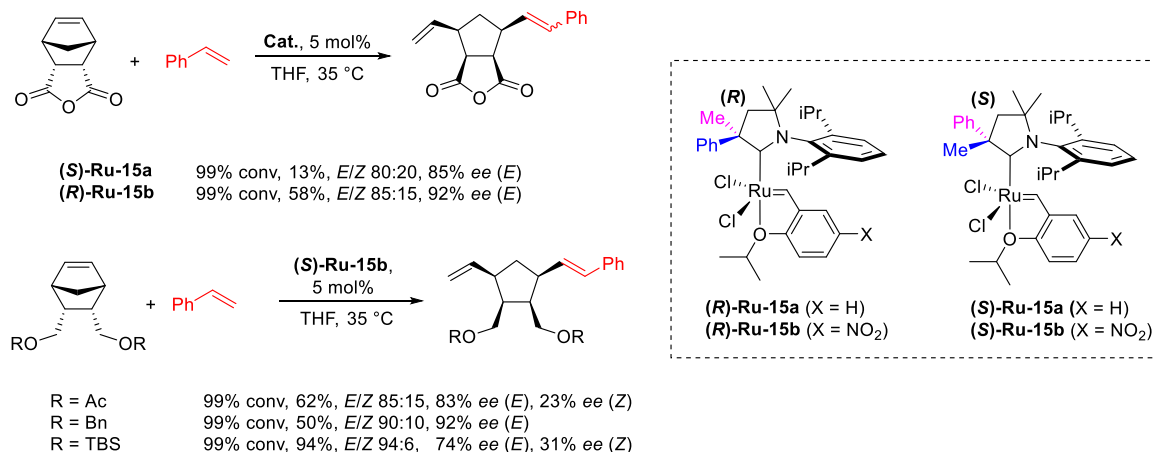
<sup>69</sup> Karras, M., Dąbrowski, M., Pohl, R., Rybáček, J., Vacek, J., Bednárová, L., Schmidt, B., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 10994–10998.

précédents.



**Schéma I 65**

Tout récemment, un nouveau type de catalyseur a été rapporté par les équipes de Bertrand et Mauduit. Celui-ci est équipé d'un CNH de type CAAC (carbène alkyl amino cyclique possédant un seul atome d'azote dans le cycle) (**Schéma I 66**).<sup>70</sup>



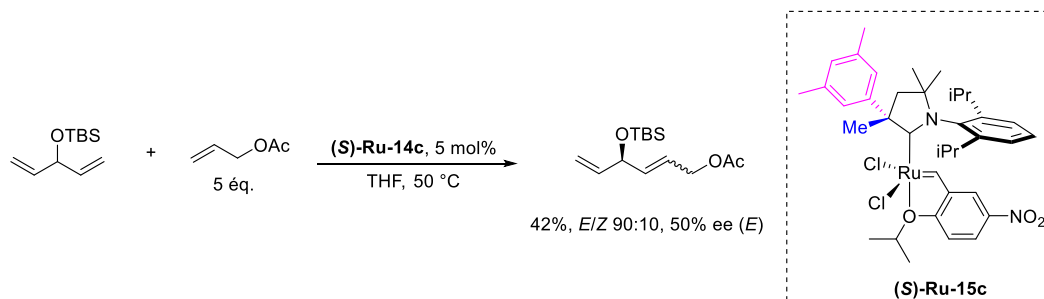
**Schéma I 66**

Ces catalyseurs ont été obtenus à partir des complexes racémiques grâce à une séparation par HPLC chirale sur une échelle de 100 mg. L'utilisation de 5 mol% de catalyseur permet d'effectuer des réactions de ROM/CM avec des ratio *E/Z* au minimum de 85/15 sur tous les substrats, et avec des excès énantiomériques supérieurs ou égaux à 74%. Des essais de métathèse croisée asymétrique ont conduit

<sup>70</sup> Morvan, J., Vermersch, F., Zhang, Z., Falivene, L., Vives, T., Dorcet, V., Roisnel, T., Crévisy, C., Cavallo, L., Vanthuyne, N., Bertrand, G., Jazzar, R., Mauduit, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 19895–19901.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

à des résultats comparables à ceux obtenus par Grubbs (**Schéma I 67**). Ces premiers résultats sont encourageants, montrant le potentiel des catalyseurs Ru-CAACs chiraux en réaction de métathèse asymétrique.



**Schéma I 67**

Une avancée importante a été réalisée avec l'utilisation de complexes bidentates. Dès 2002, l'équipe de Hoveyda propose un complexe équipé d'un ligand binaphtyle bidentate relié à la fois au ligand CNH et au métal par un groupement alcoxy, qui remplace de fait un ligand chlorure.<sup>71</sup> De part cette chélation, les complexes formés présentent l'avantage d'avoir une plus grande rigidité conformationnelle, mais possèdent une réactivité amoindrie. Ces complexes possèdent toutefois une grande stabilité, permettant leur purification et récupération par chromatographie. Ces complexes ont été utilisés en RCM avec des résultats très différents en terme de réactivité, le catalyseur **Ru-16a** étant quasi inactif (**Schéma I 68**). Les énantiosélectivités obtenues pour la transformation de **I.112** à **I.113** sont légèrement supérieures à celles obtenues avec les catalyseurs de ruthénium monodentates précédents. Le nature du solvant utilisé a ici une importance, car si la réaction est effectuée dans le THF à la place du toluène, une grande quantité de produit d'homodimérisation est obtenue. Concernant le composé **I.110**, uniquement l'isomère possédant les doubles liaisons Z conduit au produit désiré, l'autre isomère formant principalement des produits d'homodimerisation. Les résultats sont plus remarquables

<sup>71</sup> a) Van Veldhuizen, J. J., Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4954–4955; b) Van Veldhuizen, J. J., Gillingham, D. G., Garber, S. B., Kataoka, O., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12502–12508.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

en ROM/CM, car les composés sont obtenus avec une bonne énantiosélectivité et un bon contrôle de la configuration de la double liaison, en faveur de l'isomère *E*. De manière très intéressante, ces catalyseurs peuvent être récupérés après réaction.

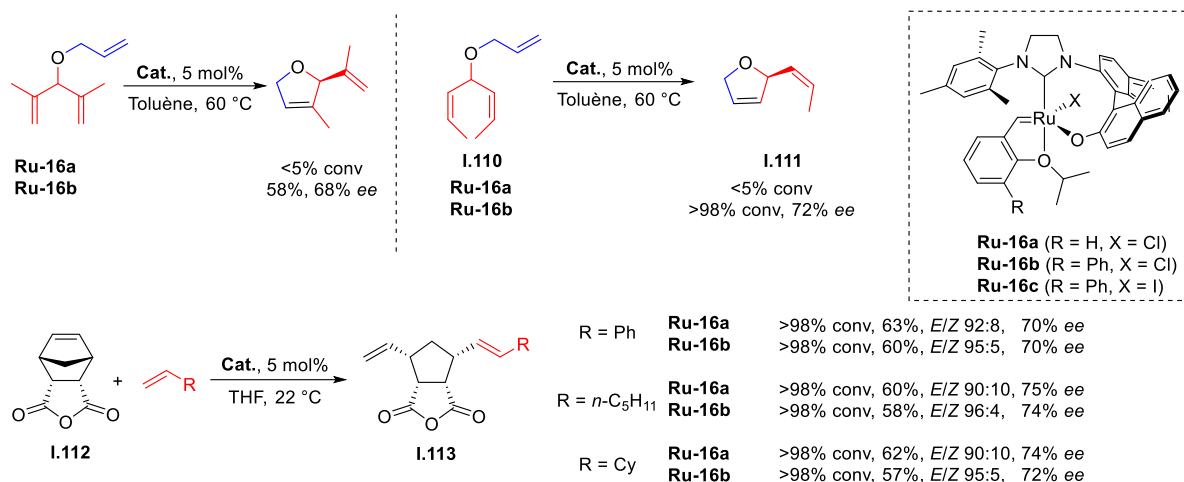


Schéma I 68

Ces catalyseurs ont été utilisés pour la synthèse de pyranes fonctionnalisés (Schéma I 69).<sup>72</sup> Ici, l'utilisation du complexe **Ru-16c**, comportant un atome d'iode lié au métal (à la place du chlore) permet d'améliorer les énantiosélectivités. La réaction est également diastéréosélective, seul l'alcène de configuration *E* est observé.

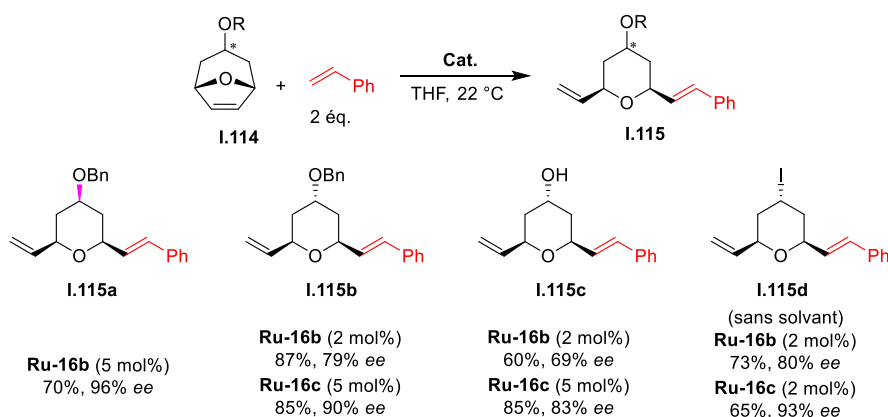


Schéma I 69

<sup>72</sup> Gillingham, D. G., Kataoka, O., Garber, S. B., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12288–12290.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

La préparation des complexes **Ru-16a/c** nécessitant un groupement binaphtyle assez difficile à obtenir (aminoalcool de chiralité axiale), un nouveau complexe à base d'un précurseur comportant une chiralité centrale (**Ru-17**) a été préparé.<sup>73</sup> Le dérivé iodé (**Ru-17b**) s'est révélé plus stable que le dérivé chloré, et a pu être purifié par chromatographie (**Schéma I.70**).

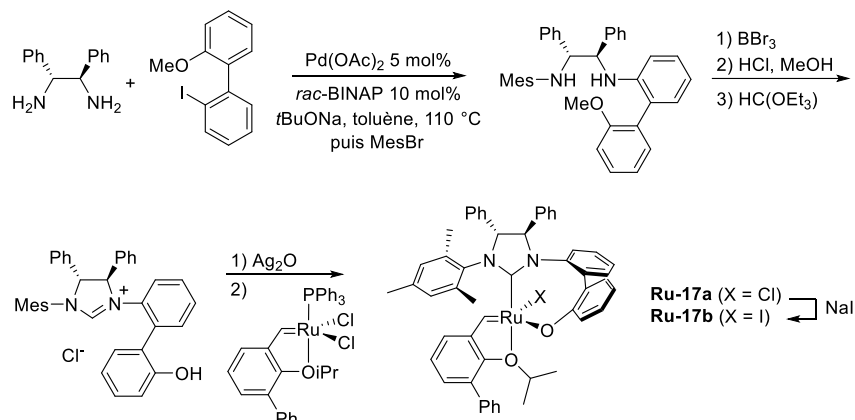


Schéma I 70

Ces complexes présentent une réactivité similaire ou supérieure à ceux possédant un groupement binaphtyle, comme le montrent les exemples ci-dessous (**Schéma I 71**).

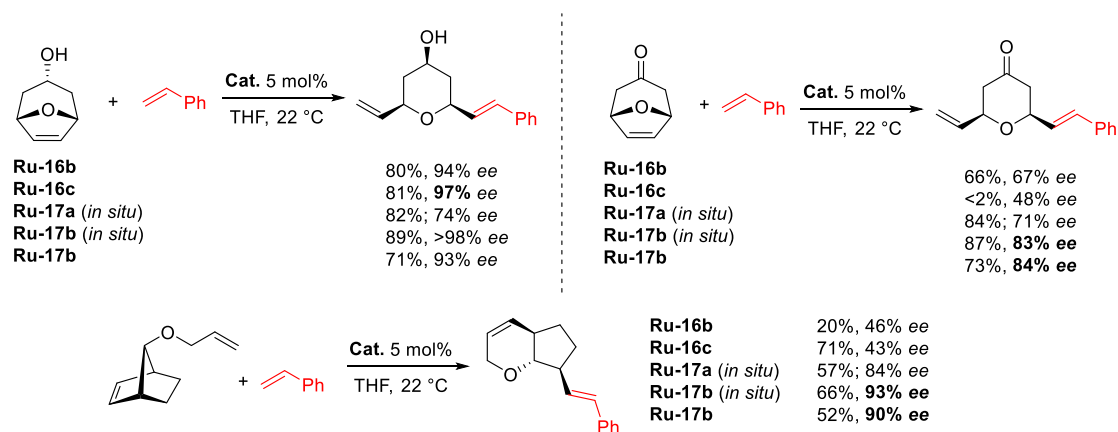


Schéma I 71

<sup>73</sup> Van Veldhuizen, J. J., Campbell, J. E., Giudici, R. E., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6877–6882.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

L'équipe de Hoveyda a ensuite appliqué cette méthodologie à la synthèse de la (+)-baconipyronne C (**Schéma I 72**).<sup>74</sup> Le composé **I.117** a été obtenu à partir de **I.116** et 8 équivalents de styrène en présence de 2 mol% du catalyseur **Ru-17b**. Le cycle pyranique a été ensuite ouvert pour fournir le fragment central de la molécule-cible **I.118**.

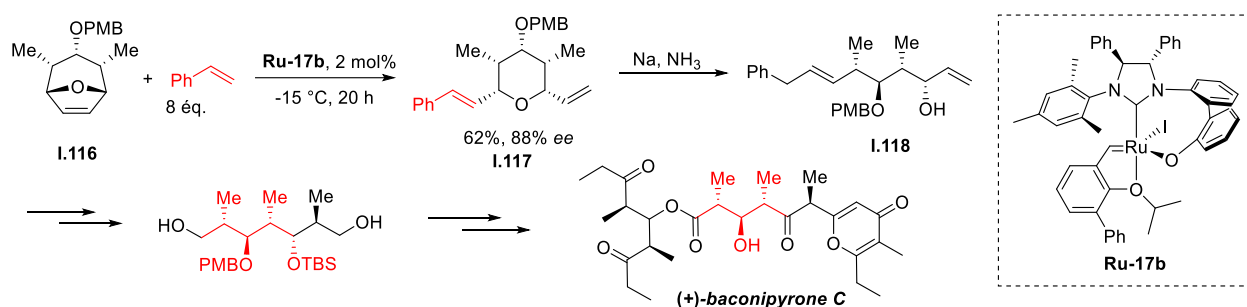


Schéma I 72

Ce complexe a été aussi utilisé en ROM/CM avec des cyclopropènes (**Schéma I 73**).<sup>75</sup> De manière à priori surprenante, la configuration absolue du centre stéréogène créé peut être inversée en fonction de l'alcène ajouté. En effet, à partir du styrène, le composé de configuration (*R*) est obtenu de manière très majoritaire. En revanche, l'utilisation d'acrylate d'allyle conduit préférentiellement à l'isomère (*S*). Ce résultat peut s'interpréter par le fait que le carbène dérivé du styrène n'occupe qu'un site de coordination autour du métal, tandis que ceux à partir des composés acrylate occupent deux sites, perturbant l'approche du cyclopropène.

<sup>74</sup> Gillingham, D. G., Hoveyda, A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3860–3864.

<sup>75</sup> Giudici, R. E., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3824–3825.

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

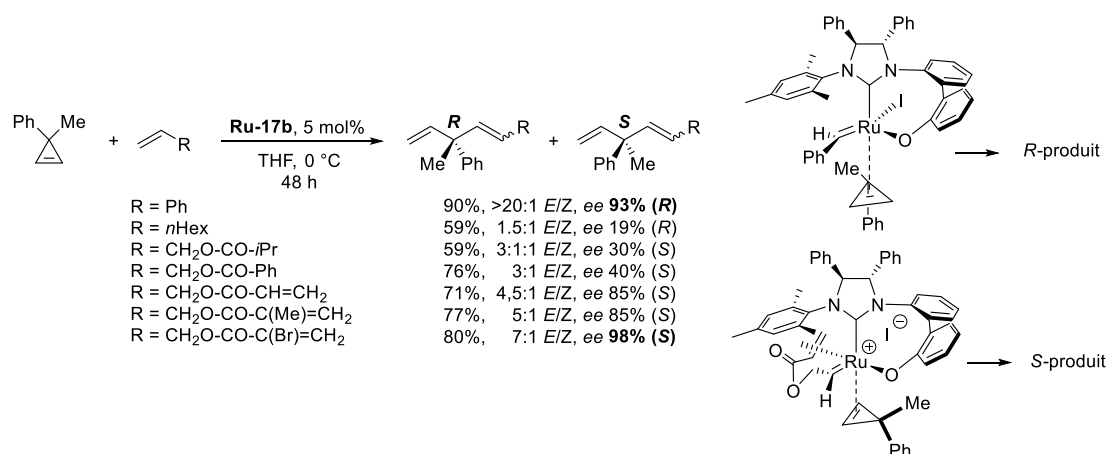


Schéma I 73

En 2013, une avancée importante a été réalisée par l'utilisation d'un nouveau complexe de ruthénium **Ru-18**, comportant un ligand bidentate, lié au métal par une liaison carbone-métal (**Schéma I 74**).<sup>76</sup> Ce complexe, présentant une chiralité au niveau du métal, a été obtenu à partir du complexe **Ru-19** racémique, par formation du complexe diastéréoisomère **Ru-20**. Ensuite, une séparation des deux isomères suivie d'un échange de ligand par l'ajout de nitrate de sodium a permis la préparation du complexe de ruthénium **Ru-18**.

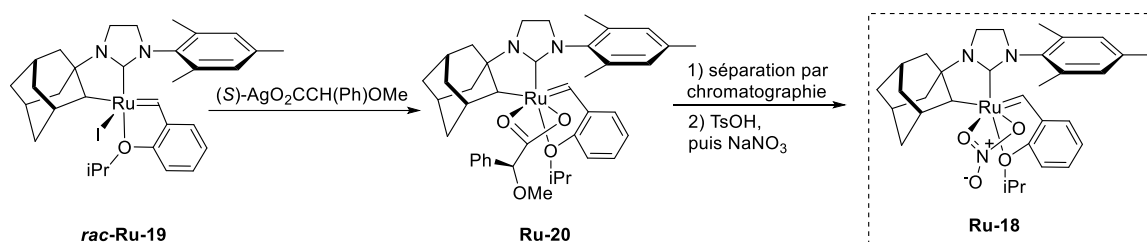


Schéma I 74

Contrairement aux précédents complexes de ruthénium chiraux, ce catalyseur permet d'effectuer la réaction de ROM/CM avec une grande énantiosélectivité et surtout une excellente diastéréosélectivité *Z/E* en faveur de l'isomère *Z* (**Schéma I 75**).

<sup>76</sup> Hartung, J. Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 10183–10185; b) Hartung, J., Dornan, P. K., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 13029–13037.



## Chapitre I. La métathèse asymétrique

substrat	R	rendement	Ratio : Z/E	ee(Z)	ee(E)	produit
<b>Série 1 :</b>						
	OAc	58%	98:2	75%		
	OAc	55%	76:24	>98%	>98%	
	OAc	64%	95:5	93%		
	OAc	55%	15:85	94%	93%	
	OAc	40%	70:30	95%	95%	
<b>Série 2 :</b>						
	OAc	79%	85:15	95%		
	OCCH <sub>3</sub>	65%	90:10	92%	84%	
	OH	69%	75:25	96%	82%	
	OBz	67%	75:25	91%	67%	

Schéma I 75

Les composés issus de norbornènes sont obtenus sous forme de mélange *Z/E* avec une énantiosélectivité identique pour chaque isomère (série 1). Par contre, les composés issus de cyclobutènes ont des énantiosélectivités différentes selon l'isomère *Z* ou *E* (série 2). Les auteurs ont donc supposé que ces deux types de produits étaient obtenus selon des mécanismes différents (**Schéma I 76**). Dans le cas des dérivés de norbornène, l'ouverture de cycle précède la métathèse croisée, celle-ci devenant

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

diastéréodéterminante (et n'a aucune influence sur l'excès énantiomérique). Dans le cas des dérivés du cyclobutène, l'ouverture de cycle s'effectue après la métathèse croisée, conduisant à des ratios différents d'énantiomères pour chaque isomère *Z* ou *E* (étape diastéréo et énantiodéterminante).

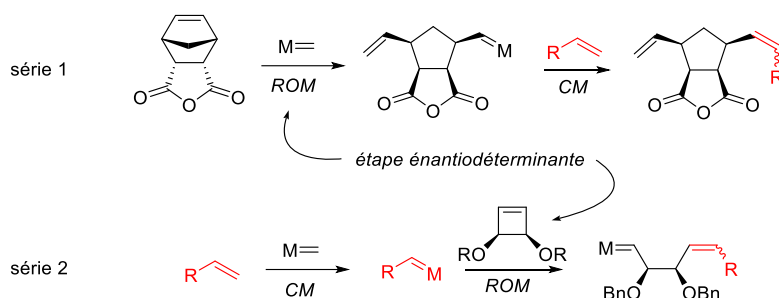


Schéma I 76

Le même complexe a été utilisé en métathèse par fermeture de cycle (**Schéma I 77**). Les études ont principalement porté sur des triènes possédant des doubles liaisons monosubstituées, car l'utilisation de triènes possédant des doubles liaisons trisubstituées n'a pas permis d'accéder au composé attendu. Les excès énantiomériques ne dépassent pas 69%. Enfin, la métathèse croisée conduit au composé de configuration *Z* avec un excès énantiomérique (prometteur) de 50%.

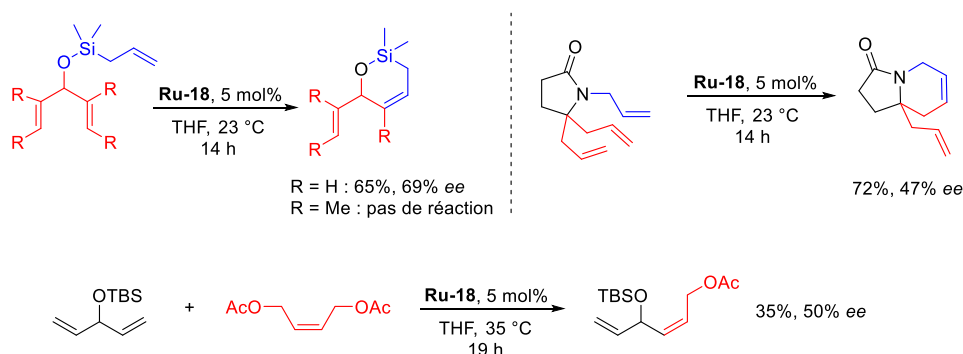


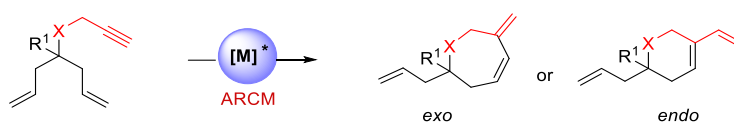
Schéma I 77

Contrairement aux précédents complexes de ruthénium, où l'approche de l'alcène s'effectue par le dessous (c'est-à-dire à l'opposé du ligand CNH), les auteurs proposent plutôt une approche de l'alcène par le côté pour ce type de complexe. Cette

approche expliquerait la préférence pour une configuration *Z* des alcènes obtenus. Ce mode de réactivité original montre le potentiel de ces complexes bidentates en réaction de métathèse asymétrique.

### I.5-c Métathèse d'énynes asymétrique

La métathèse d'énynes est une réaction qui a été très peu étudiée en version asymétrique. Cette transformation peut également être catalysée par des complexes chiraux de molybdène, tungstène ou ruthénium. Des substrats de type diénynes *méso* peuvent permettre d'obtenir deux produits *exo* et *endo* comme présenté précédemment (**Schéma I.78**). Les catalyseurs de molybdène et de tungstène conduisent souvent à un mélange de produits *exo* et *endo* alors que l'utilisation de catalyseurs de Grubbs permet d'obtenir sélectivement les composés *exo*.

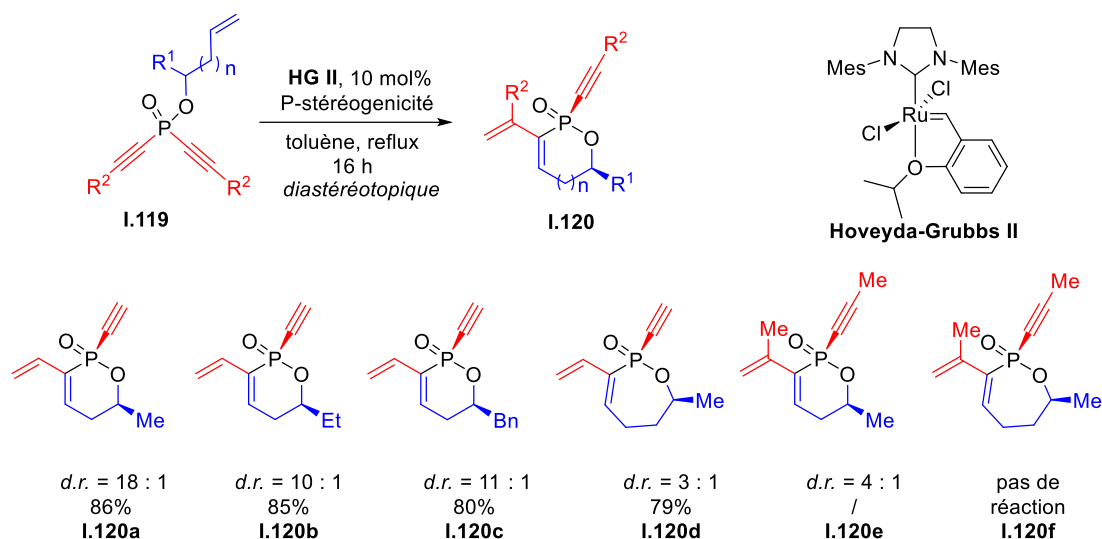


**Schéma I 78**

En 2009, la première fermeture de cycle par métathèse asymétrique de type diényne a été rapportée par Schrock (Voir page 45-46). Un an plus tard, l'équipe de Gouverneur<sup>77</sup> a décrit une réaction de métathèse diastéréosélective d'ènediynes **I.119** en utilisant le complexe achiral de Hoveyda-Grubbs II. Les résultats obtenus sont illustrés sur le **Schéma I 79**.

<sup>77</sup> Harvey, J. S., Giuffredi, G. T., Gouverneur, V., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1236–1239.

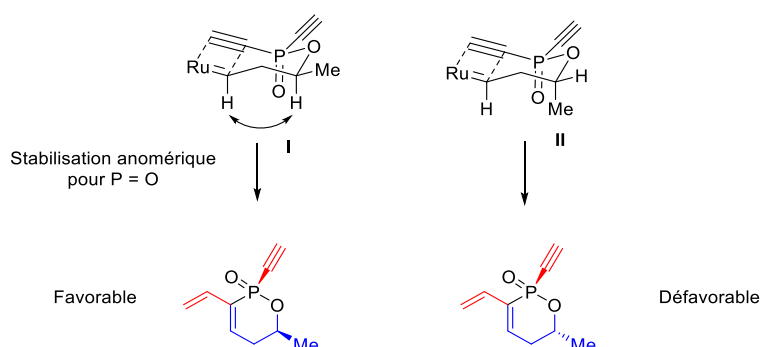
## Chapitre I. La métathèse asymétrique



**Schéma I 79**

Les alcynes terminaux se sont avérés compatibles avec cette méthodologie puisque les hétérocycles à six chaînons **I.120a-c** ont été isolés avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités ont été observées. En revanche, les alcynes substitués par un groupement méthyle ainsi que les substrats conduisant à des hétérocycles à sept chaînons ont semble-t-il posé problème (**I.120d-f**).

Ces observations permettent de démontrer que l'intermédiaire à six chaînons **I** est plus stable que celui à sept chaînons. Par ailleurs, la présence d'un substituant méthyle sur le motif alcène permet vraisemblablement de favoriser le composé *syn* en raison d'une stabilisation pseudo-anomérique (**Figure I 5**).



**Figure I 5**

## **I.6- Bilan bibliographique**

Ces trente dernières années, la métathèse asymétrique d'alcènes a largement été développée par plusieurs équipes. Le succès de la réaction de métathèse asymétrique est fortement corrélé au développement de la synthèse d'analogues chiraux de catalyseurs de métathèse. Cette méthodologie de synthèse peut s'avérer très utile pour la synthèse de produits naturels.

Différentes types de réactions ont été étudiés. Premièrement, les ARCM de triènes ont permis la préparation de composés (hétéro)cycliques énantioenrichis en utilisant des complexes de molybdène ou ruthénium. Deuxièmement, les AROM/CM ont conduit à des résultats remarquables (bonnes énantiosélectivités) toujours en utilisant des complexes de molybdène ou ruthénium.

Contrairement à la métathèse asymétrique d'alcènes, la métathèse asymétrique d'énynes est actuellement sous-développée. Au cours de ces dix dernières années, seuls 3 exemples ont été décrits dans la littérature. Deux exemples concernent des désymétrisations impliquant des diénynes et des complexes de Schrock, et un autre exemple concerne une version diastéréosélective sur des substrats de type énediyne. Ce constat établi nous conforte dans notre choix d'apporter notre contribution dans ce domaine et nous incite donc à développer des systèmes catalytiques efficaces pour la métathèse asymétrique d'énynes.

## I.7- Objectifs de thèse

### I.7-a Étude de la métathèse asymétrique d'énynes

Les objectifs de cette thèse consistent d'abord en l'étude de métathèse asymétrique d'énynes, notamment la désymétrisation d'ènediynes. Comme présenté précédemment, la métathèse asymétrique d'alcènes a bien été développée, à la fois à l'aide de complexes de ruthénium ou de molybdène. Par contre, à notre connaissance, la métathèse asymétrique d'énynes a été très peu étudiée. Seul des complexes chiraux de molybdène ont été employés (conduisant principalement aux produits *endo*), et aucune étude avec des complexes de ruthénium n'a été rapportée à ce jour en version énantiosélective (**Schéma I 80**). Il nous a donc semblé important de combler cette lacune, étant donné le potentiel synthétique de cette réaction (formation de 1,3-diènes potentiellement fonctionnalisables). Pour ce faire, nous allons d'abord étudier la réactivité de la réaction de métathèse d'ènediynes avec des catalyseurs de ruthénium achiraux, afin d'évaluer les paramètres importants de réactivité, et d'avoir des produits racémiques de référence pour déterminer les excès énantiomériques par chromatographie chirale. Sur la base de cette étude, nous pourrons alors entreprendre la désymétrisation de ces composés avec des catalyseurs chiraux déjà décrits dans la littérature.

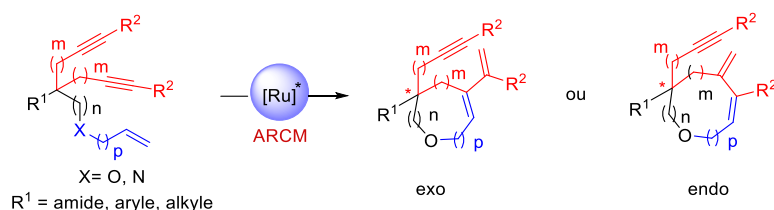


Schéma I 80

### I.7-b Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

Afin de réaliser ces travaux, nous nous concentrerons premièrement sur la

## Chapitre I. La métathèse asymétrique

synthèse de substrats originaux de type ènediynes **I.121**, puis sur la préparation d'ènediynes moins fonctionnalisés **I.124** et enfin sur des diénynes **I.127** (**Schéma I 81**).

Les substrats **I.122** seront préparés par une double propargylation d'acylcyanhydrines **I.123** en utilisant une méthodologie développée au sein de notre équipe. Ainsi, les hydroxyamides **I.122** pourront être obtenus et une O-fonctionnalisation permettra d'accéder aux substrats cibles **I.121**.

Par ailleurs, une série de substrats de type ènediynes sera synthétisée *via* une double addition sur des esters ou chlorures d'acides **I.126** pour obtenir les alcools **I.125**. Ces derniers permettront d'accéder à une deuxième série d'ènediynes **I.124** après O-fonctionnalisation.

Enfin, des substrats de type diényne **I.127** seront également préparés par O-propargylation des diènes **I.128** ces derniers étant obtenus par une double vinylation des esters **I.129**.

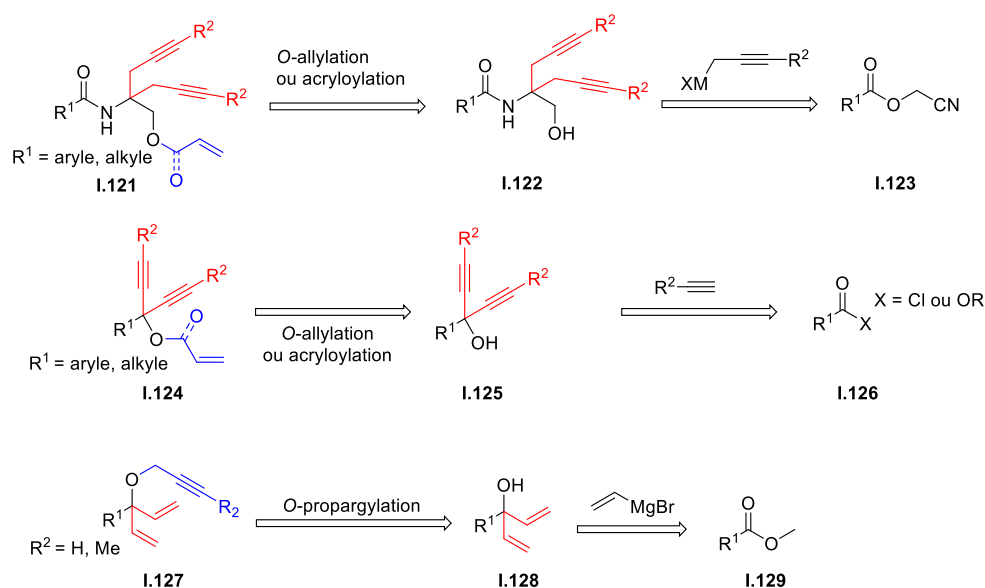
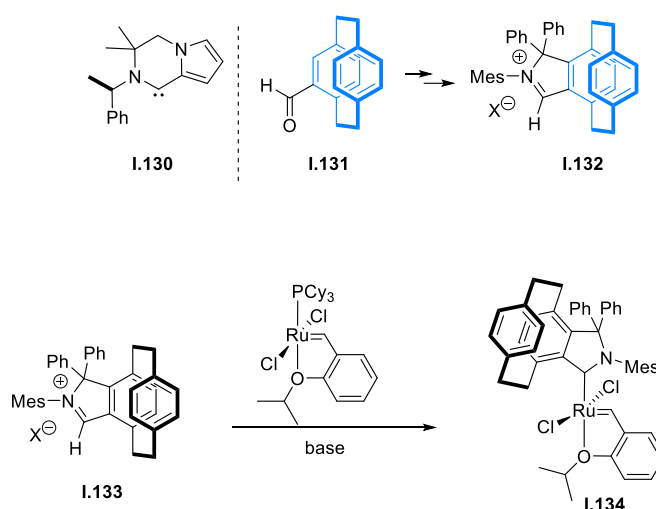


Schéma I 81

### I.7-c Étendre la potentialité des CAACs en métathèse asymétrique

Très récemment, les équipes de Mauduit et Bertrand ont montré que des complexes de ruthénium équipés de ligands CAACs étaient des candidats intéressants pour catalyser des réactions de métathèse asymétrique (Voir page 55-56). Nous proposons ici de synthétiser un dérivé de CAAC et de nouveaux CAACs chiraux en vue de préparer les complexes de ruthénium correspondants (**Schéma I 82**).



**Schéma I 82**

En s'inspirant des travaux décrits par l'équipe de Bertrand,<sup>78</sup> un ligand dérivé de CAAC **I.130** ainsi que le ligand dérivé de CAAC **I.132** seront ciblés. L'introduction de la chiralité sur le ligand sera réalisée en utilisant une amine chirale, telle que l' $\alpha$ -méthylbenzylamine de chiralité centrée ou *via* l'utilisation de dérivés du *p*-cyclophane **I.131** de chiralité planaire.<sup>79</sup>

<sup>78</sup> a) Lavallo, V., Canac, Y., Präsang, C., Donnadiou, B., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5705–5709; b) Rao, B., Tang, H., Zeng, X., Liu, L. L., Melaimi, M., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 14915–14919.

<sup>79</sup> Friedmann, C. J., Ay, S., Bräse, S., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4612–4614.



---

*Chapitre II*

---



## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

### II.1- Introduction

Les nitriles sont des fonctions chimiques modérément électrophiles qui peuvent subir l'addition nucléophile de réactifs organométalliques. La plupart des travaux dans ce domaine montrent que seule une mono-addition est réalisable en raison de la formation d'une imine métallée intermédiaire, dont l'électrophilie est limitée.<sup>80</sup> Une seconde addition sur cet intermédiaire peu réactif est donc très difficile et après l'hydrolyse en milieu acide, une cétone **II.1** est souvent obtenue (**Schéma II 1**).

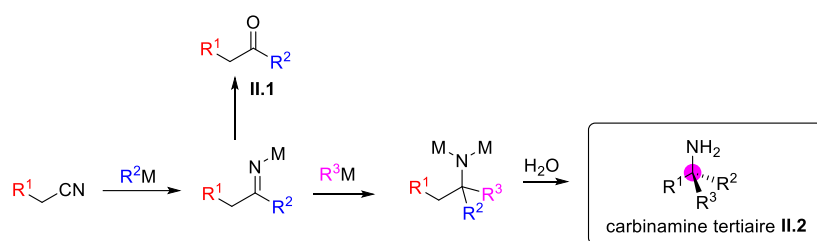


Schéma II 1

Néanmoins, on notera ici qu'une seconde addition nucléophile sur l'imine métallée permettrait d'accéder, après hydrolyse, à des carbinamines tertiaires **II.2** (**Schéma II 1**).

Les carbinamines tertiaires sont des motifs structuraux très intéressants, rencontrés dans de nombreuses molécules bioactives (naturelles ou synthétiques) telles que : la kétamine, le dizocilpine, la phénytoïne, l'Huperzine A et la Myriomycine

<sup>80</sup> a) Rabasso, N. "Chimie Organique : généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, 2<sup>ème</sup> édition", De Boeck, **2011**; b) Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. « Organic Chemistry, 2nd Edition », Oxford Press, **2012**.

(Figure II 1).<sup>81,82</sup>

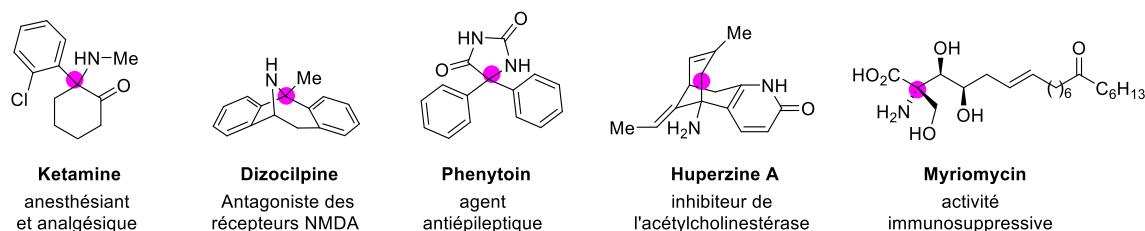


Figure II 1

Plusieurs méthodologies de synthèse de carbinamines tertiaires reposant sur une double addition nucléophile de réactifs organométalliques sur des nitriles ont été développées dans la littérature.<sup>83</sup> Quelques-unes de ces méthodes de synthèse seront présentées dans la partie qui suit.

<sup>81</sup> a) Das, J., *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13514–13525; b) Chang, M.-Y., Huang, Y.-P., Lee, T.-W., Chen, Y.-L., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3283–3287; c) Bai, D., *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 469–479; d) Rogawski, M. A., Löscher, W., *Nat. Rev. Neurosci.*, **2004**, *5*, 553–564; e) Fujita, T., Hamamichi, N., Kiuchi, M., Matsuzaki, T., Kitao, Y., Inoue, K., Hirose, R., Yoneta, M., Sasaki S., Chiba, K., *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 846–853.

<sup>82</sup> a) Glossop, P. A., Lane, C. A. L., Price, D. A., Bunnage, M. E., Lewthwaite, R. A., James, K., Brown, A. D., Yeadon, M., Perros-Huguet, C., Trevethick, M. A., Clarke, N. P., Webster, R., Jones, R. M., Burrows, J. L., Feeder, N., Taylor, S. C. J. Spence, F. J., *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6640–6652; b) Rajapakse, H. A., Nantermet, P. G., Selnick, H. G., Barrow, J. C., McGaughey, G. B., Munshi, S., Lindsley, S. R., Young, M. B., Ngo, P. L., Katherine Holloway, M., Lai, M.-T., Espeseth, A. S., Shi, X.-P., Colussi, D., Pietrak, B., Crouthamel, M.-C., Tugusheva, K., Huang, Q., Xu, M., Simon, A. J., Kuo, L., Hazuda, D. J., Graham, S., Vacca, J. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1885–1889; c) Harikrishnan, L. S., Finlay, H. J., Qiao, J. X., Kamau, M. G., Jiang, J., Wang, T. C., Li, J., Cooper, C. B., Poss, M. A., Adam, L. P., Taylor, D. S., Chen, A. Y. A., Yin, X., Sleph, P. G., Yang, R. Z., Sitkoff, D. F., Galella, M. A., Nirschl, D. S., Van Kirk, K., Miller, A. V., Huang, C. S., Chang, M., Chen, X.-Q., Salvati, M. E., Wexler, R. R., Lawrence, R. M., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 6162–6175.

<sup>83</sup> Pearson-Long, M. S. M., Boeda, F., Bertus, P., *Adv. Synth. Cat.*, **2017**, *359*, 179–201.

## II.2- Double addition d'organométalliques sur des nitriles

La réaction de double addition d'organomagnésiens sur des nitriles a été découverte par hasard en 1939 par l'équipe de Allen et Henze.<sup>84</sup> La réaction du bromure d'allylmagnésium sur l'éthoxyacétonitrile **II.3** n'a pas conduit à la formation de l'éthoxyméthylallylcétone **II.4** mais seule la carbinamine tertiaire **II.5** a été observée. L'utilisation de 2 équivalents de bromure d'allylmagnésium a permis de conduire à une conversion totale, et un rendement isolé de 79% a été obtenu (**Schéma II 2**).

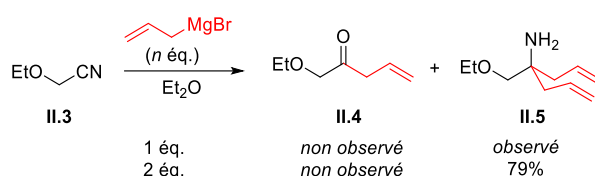


Schéma II 2

La réactivité du bromure d'allylmagnésium est particulière. En effet, à titre de comparaison la double addition du bromure de *n*-propylmagnésium sur le nitrile **II.3** n'est pas observée, la réaction se limitant à la formation de la cétone correspondante après hydrolyse de l'intermédiaire **II.6**. En revanche, l'ajout d'un réactif de Grignard allylique permet de réaliser une seconde addition sur l'imine métallée **II.6**, conduisant à la carbinamine tertiaire **II.7** (**Schéma II 3**).

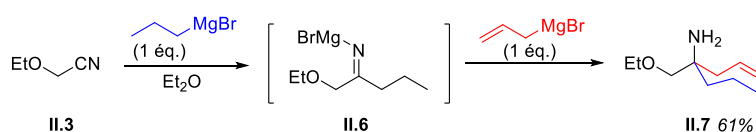


Schéma II 3

Cette réaction de double allylation n'est pas limitée aux  $\alpha$ -alcoxonitriles, mais peut également être appliquée aux nitriles aliphatiques. Dans ce cas, les rendements obtenus sont beaucoup plus modestes, l'effet chélatant de la fonction éther n'étant ici

<sup>84</sup> Allen, B. B., Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 1790–1794.

pas présent (Schéma II 4).<sup>85</sup>

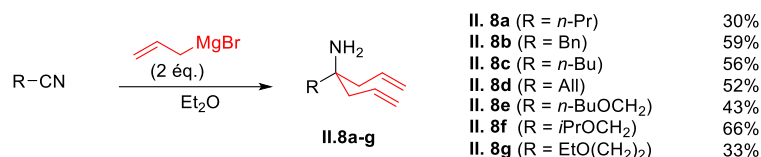


Schéma II 4

En complément de ces différents travaux, des études concernant l'implication d'organolithiens, d'organocériens ou encore de dérivés du samarium, de bore ou d'indium comme agents nucléophiles ont également été reportés.<sup>86,87</sup>

Notre équipe s'est aussi investie dans des études de double addition nucléophile sur des nitriles. Ces travaux seront présentés dans la partie suivante.

### II.3- Double addition d'organométalliques sur des acylcyanhydrines

#### II.3-a Utilisation d'organomagnésiens

Dans le cadre de la synthèse de 1,4- dicétones utilisant des complexes de titane et des organomagnésiens,<sup>88</sup> notre équipe de recherche a récemment démontré que l'addition de réactifs de Grignard sur des acylcyanhydrines **II.9** pouvait conduire à la formation de carbinamines tertiaires. Plus particulièrement, une réaction conduite en absence de complexes de titane a fourni un mélange de produits : un alcool tertiaire

<sup>85</sup> a) Henze, H. R., Allen, B. B., Leslie, W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 87–89; b) Henze, H. R., Thompson, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 1422–1425; c) Bouchoule, C., Miginiac, P. C. R., *Acad. Sci. Paris.*, **1968**, 266, 1614–1616.

<sup>86</sup> a) Kamau, M. G., Harikrishnan, L. S., Finlay, H. J., Qiao, J. X., Jiang, J., Poss, M. A., Salvati, M. E., Wexler, R. R., Lawrence, R. M., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2696–2703; b) Ciganek, E., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4521–4527.

<sup>87</sup> a) Yu, M., Zhang, Y., Guo, H., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1495–1500; b) Kuznetsov, N. Y.; Maleev, V. I., Khrustalev, V. N., Mkrtychyan, A. F., Godovikov, I. A., Strelkova, T. V., Bubnov, Y. N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 334–344; c) Kuznetsov, N. Y., Kolomnikova, G. D., Khrustalev, V. N., Golovanov, D. G., Bubnov, Y. N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5647–5655; d) Ritson, D. J., Cox, R. J. Berge, *J. Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 1921–1933.

<sup>88</sup> Setzer, P., Beauseigneur, A., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 8691–8694.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

**II.10**, une cétone **II.11**, un cétoester **II.12** et un hydroxyamide **II.13**. Cette observation expérimentale a alors incité notre équipe à expliquer la formation de ce dérivé de carbinamine tertiaire **II.13** en vue d'optimiser les conditions de réaction permettant d'accéder à ce type de composé (**Schéma II 5**).

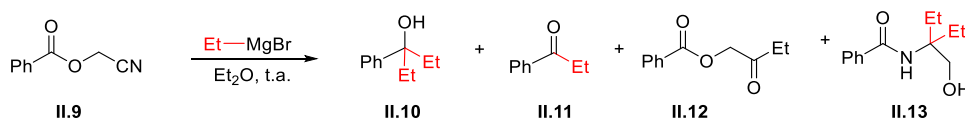


Schéma II 5

Un mécanisme a alors été proposé par notre équipe pour la formation de l'hydroxyamide **II.13**. Le premier équivalent de réactif Grignard s'additionne sur la fonction nitrile pour conduire à l'imine métallée **II.14**, qui va ensuite réagir avec la fonction ester de manière intramoléculaire pour former une acylimine intermédiaire **II.15**. Celle-ci, disposant d'une bonne électrophilie, va réagir avec un second équivalent d'organomagnésien et, après hydrolyse, l'hydroxyamide **II.13** est obtenu (**Schéma II 6**).

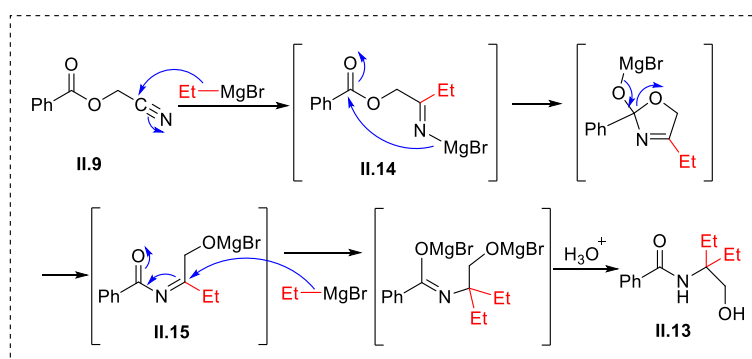


Schéma II 6

Un travail d'optimisation des conditions de réaction a été réalisé et les résultats sont présentés sur le **Schéma II 7**.

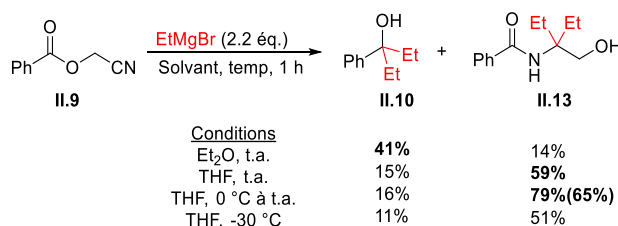


Schéma II 7

Cette étude mettant en jeu la double addition du bromure d'éthylmagnésium sur le benzoate de cyanométhyle **II.9** a démontré que l'effet du solvant est crucial (**Schéma II 7**).<sup>89</sup> En effet, il apparaît que la double addition nucléophile sur la fonction ester est favorisée lorsque la réaction est réalisée dans l'éther diéthylique. En revanche, quand la réaction est conduite dans le THF, l'hydroxyamide cible est le produit majoritaire. Pour affiner ces conditions, différentes températures ont été testées et un rendement de 65% a été obtenu en hydroxyamide **II.13** après addition du réactif organométallique à 0 °C.

Par ailleurs, en présence d'un groupement méthoxy en position *ortho* de la partie aromatique de l'ester, seul l'alcool tertiaire a été obtenu (**Schéma II 8**). Dans ce cas, la présence de ce groupement coordinant oriente l'addition nucléophile sur l'ester et non le nitrile.<sup>90</sup>

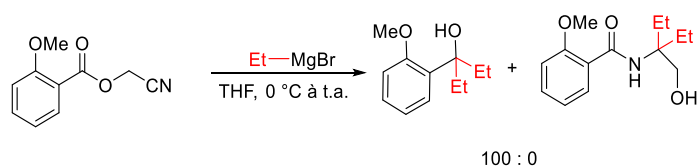


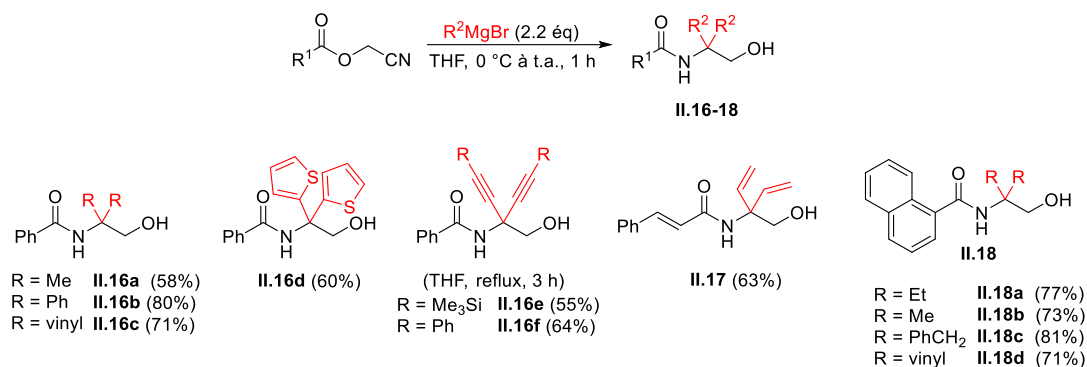
Schéma II 8

Cette réaction de double addition a ensuite été exemplifiée sur d'autres substrats en utilisant différents réactifs de Grignard. Les résultats sont rassemblés sur le **Schéma II 9**.

<sup>89</sup> Boukattaya, F., Stanovych, A., Setzer, P., Abid, S., Ammar, H., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 8655–8657.

<sup>90</sup> Boukattaya, F., Caillé, J., Ammar, H., Rouzier, F., Boeda, F., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P. *Synthesis*, **2016**, 48, 906–916.



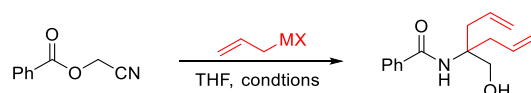


**Schéma II 9**

Au regard de résultats obtenus, de bons rendements (55% à 81%) ont été obtenus avec des nucléophiles variés tels que des alkyl-, aryl-, vinyl- ou hétéroarylmagnésiens. Les réactions impliquant des alcynures de magnésium ont été réalisées au reflux du THF pendant 3 h en raison de la plus faible nucléophilie de ces espèces. Enfin, il est à noter que cette réaction tolère la présence d'un accepteur Michael sur l'acylcyanhydrine (produit **II.17**). Afin de limiter l'addition nucléophile sur la fonction ester, l'introduction d'un groupement R<sup>1</sup> encombrant (1-naphtyl) a permis d'améliorer de manière significative les rendements en hydroxyamides (produits **II.18a-d**).

### II.3-b Utilisation d'organozinciques

Dans le cadre de la thèse de Julien Caillé,<sup>91</sup> une étude impliquant des organozinciques allyliques a été effectuée. Après optimisation, il a été démontré que l'utilisation d'allylzinc permettait de rendre cette réaction plus rapide et efficace que celle utilisant le bromure d'allylmagnésium comme agent nucléophile. Dans ce cas, un très bon rendement quantitatif a été obtenu après seulement quinze minutes de réaction à température ambiante (**Tableau II 1**).



Entrée	MX	Conditions	Rdt
--------	----	------------	-----

<sup>91</sup> Caillé, J., Pantin, M., Boeda, F., Pearson-Long, M., Bertus, P. *Synthesis*, **2019**, 51, 1329–1341.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

1	MgBr	0 °C à t.a., 1 h	64%
2	ZnBr	t.a., 15 min	quant.

Tableau II 1

La réaction a ensuite été exemplifiée avec d'autres cyanoesters et d'autres dérivés bromés (précurseurs d'organozinciques). Les résultats obtenus sont présentés sur le **Schéma II 10**.

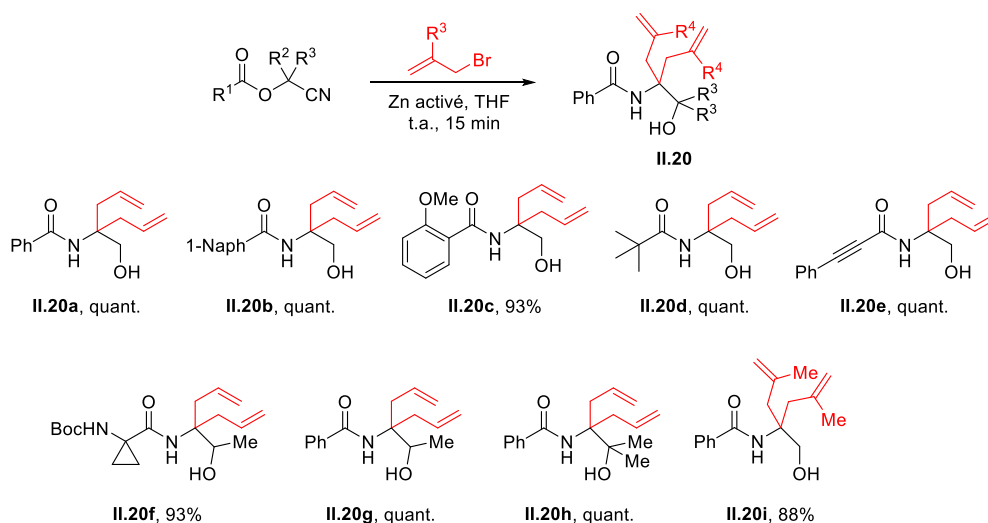


Schéma II 10

De manière générale, de très bons rendements (88% à quantitatif) ont été obtenus. La réaction tolère la présence de groupements phényle, 1-naphthyle, 2-méthoxyphényle, alkyle, cyclopropyle sur le résidu ester de l'acylcyanhydrine et est également compatible avec la présence d'une fonction ester  $\alpha,\beta$ -insaturée. D'autre part, la présence de substituants méthyle ou *gem*-diméthyle sur le carbone central de l'acylcyanhydrine ne perturbe pas la réactivité. Par ailleurs la présence d'un groupement coordinant (méthoxy) sur la partie aromatique de l'ester n'est pas rédhibitoire comme dans le cas des organomagnésiens puisqu'un bon rendement de 93% a été obtenu pour **III.20c**. Enfin, l'utilisation d'un dérivé allylique substitué a permis de conduire à l'hydroxyamide **III.20i** avec un rendement de 88%.

Cet axe de recherche de notre équipe concernant la synthèse d'hydroxyamides à

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

partir d'acylcyanhydrines constitue une base solide pour envisager la préparation de substrats polyinsaturés valorisables dans des réactions de désymétrisation par métathèse. Ainsi, en s'appuyant sur les résultats présentés ci-avant, le premier objectif de cette thèse repose sur la préparation d'hydroxyamides *bis*-propargylés (**Schéma II 11**). Ces hydroxyamides pourront ensuite être *O*-allylés ou *O*-acryloylés pour conduire à des ène-dynes originaux.

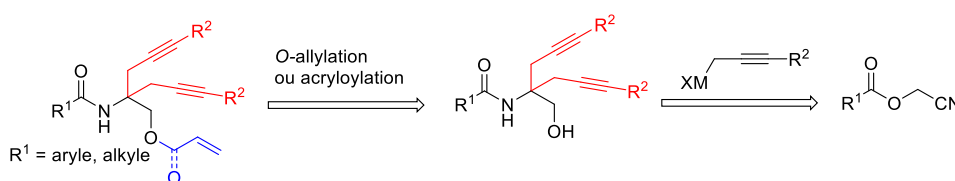


Schéma II 11

Une fois ces ènediynes synthétisés, nous pourrions envisager d'évaluer leurs réactivités dans des réactions de métathèse de type ARCM.

## II.4- Accès aux hydroxyamides équipés de fonctions alcynes

### II.4-a Préparation des acylcyanhydrines et cyanocarbonates

Dans un premier temps, une série d'acylcyanhydrines a été préparée par réaction entre un acide carboxylique et du chloroacétonitrile en présence de triéthylamine. Selon cette méthode, six composés ont été préparés avec des rendements compris entre 39% et 88% (**Schéma II 12**).<sup>92</sup>

<sup>92</sup> Setzer, P., Forcher, G., Boeda, F., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 171–180.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

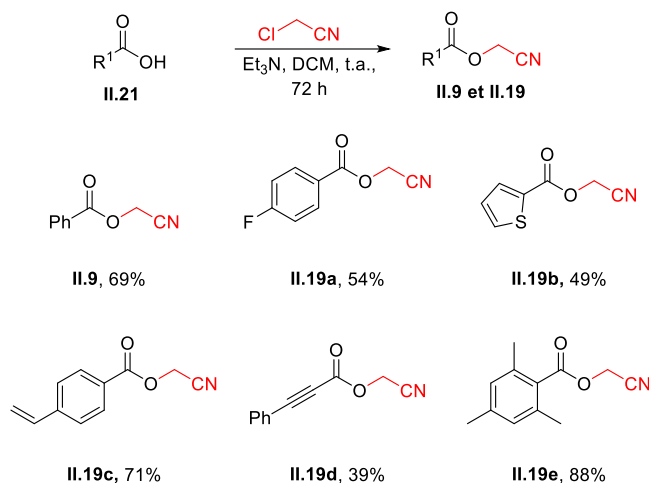


Schéma II 12

En parallèle, le cyanoester **II.24** a été préparé *via* une réaction d'estérification entre le chlorure de benzoyle **II.22** et l'alcool **II.23** avec un rendement isolé de 76%.<sup>92</sup> Ensuite, la réaction entre le cyanure de benzoyle **II.25** et le cinnamaldéhyde **II.26** en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a permis de conduire au composé **II.27** avec un rendement non optimisé de 23% après recristallisation.<sup>93</sup> Enfin le cyanocarbonate **II.28** a été préparé à partir de cyanure de sodium, de formaldéhyde et de dicarbonate de di-*tert* butyle avec un rendement de 82% (Schéma II 13).<sup>94</sup>

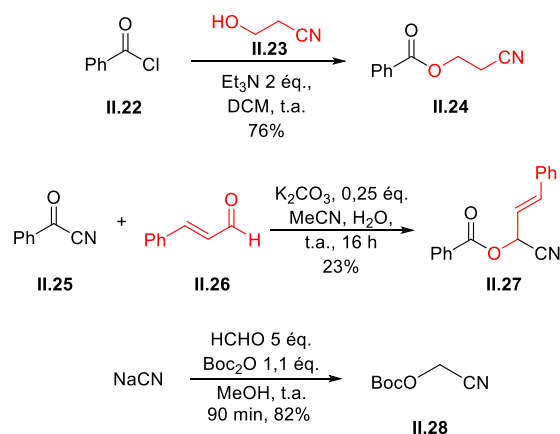


Schéma II 13

<sup>93</sup> Okimoto, M., Chiba, T., *Synthesis*, **1996**, 1188–1190.

<sup>94</sup> Pearson-Long, M. S. M., Beauseigneur, A., Karoyan, P., Szymoniak, J., Bertus, P., *Synthesis*, **2010**, 3410–3414.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

---

Une fois ces substrats en main, leur fonctionnalisation par double addition en utilisant des réactifs organométalliques a pu être envisagée. Afin d'obtenir les hydroxyamides correspondants, deux organométalliques peuvent être potentiellement utilisés : (i) les organomagnésiens et (ii) les organozinciques.

Comme présenté précédemment, dans notre équipe, les cyanoesters ont été fonctionnalisés par une double allylation en utilisant les organomagnésiens et les organozinciques. Les résultats nous ont montré que les organozinciques donnent de bons rendements et moins de sous-produits par rapport aux organomagnésiens. Nous avons donc décidé de choisir les organozinciques pour introduire les motifs propargyliques sur les cyanoesters préparés.

Les réactions de propargylation sur des aldéhydes, cétones ou encore imines sont relativement classiques en chimie organique.<sup>95,96</sup> Cependant, ce type de réaction mettant en jeu des nitriles comme électrophiles n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études dans la littérature. Un exemple peu classique peut malgré tout être mentionné ici.<sup>97</sup> En effet, l'utilisation conjointe de bromure de propargyle, de zinc et de benzonitrile conduit de manière surprenante à des pyridines **II.29 (Schéma II 14)**.

---

<sup>95</sup> a) Epsztein, R., in *Comprehensive Carbanion Chemistry* (Eds. E. Buncl, T. Durst), Elsevier, New York, **1984**, chap. 3, p. 107; b) Yamamoto, H., in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 81; c) Kleinman, E. F., Volkmann, R. A., in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 975; d) Marshall, J. A., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 31–48; e) Marshall, J. A., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3163–3186; f) Denmark, S. E., Fu, J., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2763–2794; g) Ferreira, F., Denichoux, A., Chemla, F., Bejjani, J., *Synlett*, **2004**, 2051–2065; h) Marshall, J. A., Synthesis and Reactions of allenylzinc compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., Wiley: New York, **2006**, *Vol. 1*, 421–455; i) Marshall, J. A., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8153–8166

<sup>96</sup> a) Mesnard, D. Miginiac, L., *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *397*, 127–137; b) Poisson, J. F. Normant, J. F., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1889–1891; c) Lin, M.-J., Loh, T.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13042–13043; d) Oestreich, M., Sempere-Culler, F., *Chem. Commun.*, **2004**, *40*, 692–693; e) Acharya, H. P., Miyoshi, K., Kobayashi, Y., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3535–3538; f) Jammi, S., Mouysset, D., Siri, D., Bertrand, M. P., Feray, L., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1589–1603; g) Cyklinsky, M., Botuha, C., Chemla, F., Ferreira, F., Pérez-Luna, F., *Synlett*, **2011**, 2681–2684; h) Bejjani, J., Botuha, C., Chemla, F., Ferreira, F., Magnus, S., Pérez-Luna, A., *Organometallics*, **2012**, *31*, 4876–4885.

<sup>97</sup> He, Y., Guo, S., Zhang, X., Fan, X., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 10611–10618

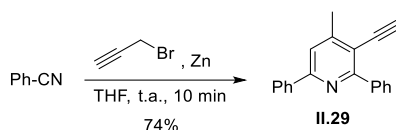


Schéma II 14

Cet article ne fait pas mention d'explications relatives au mécanisme réactionnel impliqué dans cette transformation pour le moins étonnante. Ce résultat surprenant explique probablement le fait que les réactions de propargylation mettant en jeu des nitriles soient si peu étudiées. Notre travail débutera donc par une phase d'optimisation des conditions de réaction.

### II.4-b Premiers essais

La double addition peut s'effectuer selon les conditions de Barbier<sup>98</sup> (tous les réactifs sont mis en réaction ensemble) ou en deux étapes (préparation de l'organozincique, puis addition sur les cyanoesters).

Le premier essai a été effectué en utilisant les conditions de Barbier sur le substrat **II.30a** ( $R^1 = \text{Ph}$ ) en présence du bromure de propargyle et de Zn activé (**Schéma II 15**).

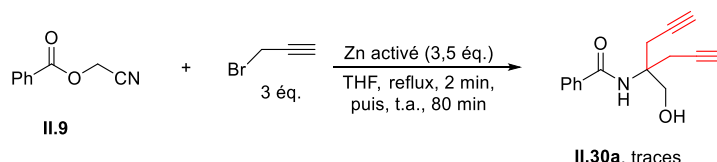


Schéma II 15

Dans ces conditions, seules des traces de l'hydroxyamide **II.30a** ont été détectées par RMN <sup>1</sup>H.

Ensuite, la méthode impliquant la préparation préalable de l'organozincique a été testée sur deux acylcyanhydrines phénylée et naphtylée (**Schéma II 16**). Pour ces

<sup>98</sup> a) Li, C.J., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5643-5668; b) Cho, Y. S., Lee, J. E., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., *Tetrahedron*, **1999**, 40, 1725-1728.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

deux essais, un mélange d'hydroxyamides cibles et de produits alléniques a été observé et des rendements modestes ont été obtenus pour **II.30a** et **II.30b**.

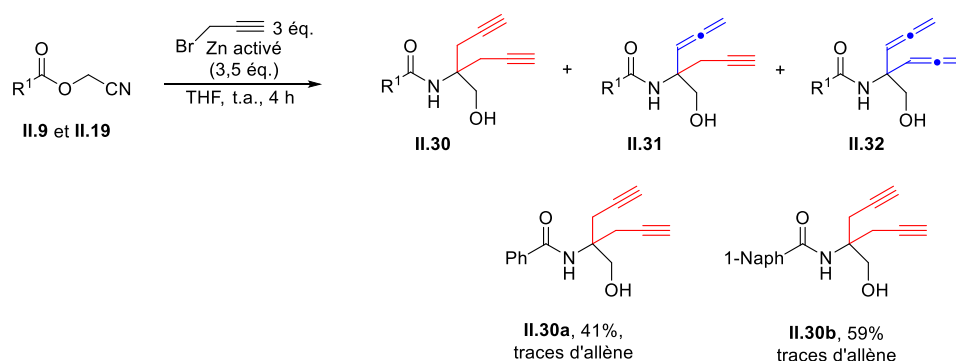


Schéma II 16

La formation de composés alléniques peut facilement s'expliquer par le fait que l'organozincique préparé à partir de bromure de propargyle et de zinc coexiste sous deux formes en équilibre comme illustré sur le **Schéma II 17**. L'existence de cet équilibre explique que la gamma addition sur la fonction nitrile puisse fournir un mélange allène/alcyne.



Schéma II 17

### II.4-c Optimisation des conditions de réaction

#### Utilisation de propargyles substitués :

Un premier essai mettant en jeu l'acylcyanhydrine **II.9**, le 1-bromobut-2-yne et du zinc en utilisant les conditions de Barbier a été effectué dans le THF (**Schéma II 18**). Dans ces conditions, le produit de double addition **II.35a** a été détecté sous forme de traces après la purification et le composé **II.34**, issu d'une monoaddition, a été isolé avec un rendement de 22%.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

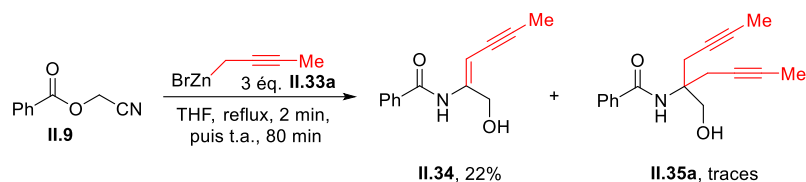


Schéma II 18

A ce stade de l'étude, il semble que l'utilisation des conditions de Barbier ne soit pas adaptée à notre méthodologie. Notre choix s'est alors porté sur une stratégie en deux temps : préparation de l'organozincique, puis addition sur les cyanoesters (Schéma II 19).

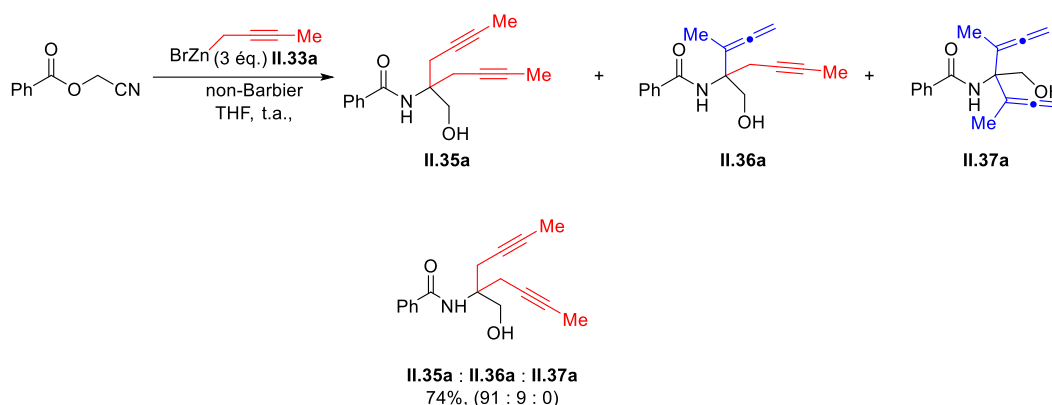


Schéma II 19

L'utilisation de cette méthode en deux étapes permet de conduire cette fois-ci au produit **II.35a** avec un rendement isolé de 74%. Cependant, on notera qu'un mélange du diyne **II.35a** et de produit allénique **II.36a** a été obtenu avec un ratio d'alcyne : allène de 91 : 9, aucune trace de produit **II.37a** n'étant par contre observée.

Ensuite, afin de vérifier l'influence du substituant sur la position terminale de l'alcyne, une série de tests a été effectuée en utilisant le 1-bromopent-2-yne (Schéma II 20).



## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

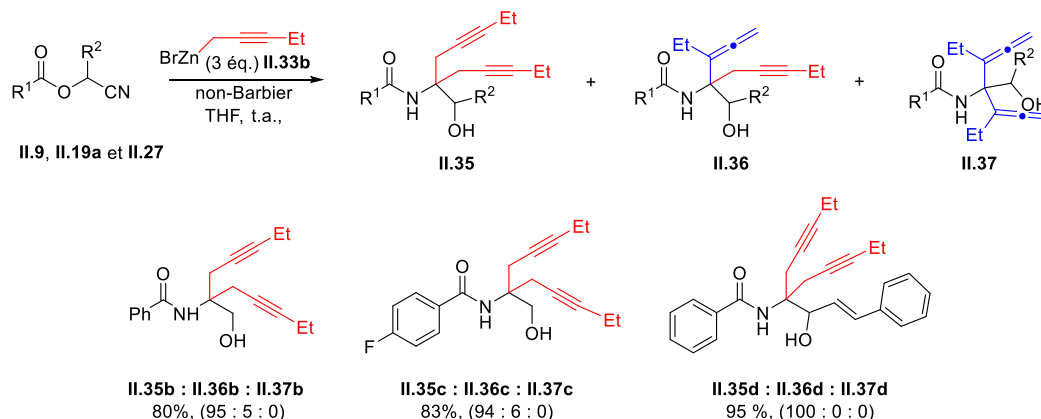


Schéma II 20

L'ajout de l'organozincique préparé à partir du 1-bromopent-2-yne sur l'acylcyanhydrine **II.9** a conduit à un mélange de produits **II.35b** et **II.36b** avec un rendement de 80%, le ratio alcyne : allène étant ici de 95 : 5. Une légère amélioration de la sélectivité a donc été observée. De la même manière, lorsque l'acylcyanhydrine **II.19a** ( $R^1 = 4\text{-fluoro-phényl}$ ) a été soumise à des conditions similaires, un mélange de composés **II.35c** et **II.36c** a été obtenu avec un rendement isolé de 83% et un ratio alcyne : allène de 94 : 6. Enfin, de manière très intéressante, l'utilisation de l'acylcyanhydrine **II.27** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{styrényl}$ ) a conduit à la formation du produit **II.35d** avec un rendement isolé de 95% sans aucune trace d'allène.

Au bilan, l'utilisation de dérivés propargyliques substitués par un groupement méthyle ou éthyle permet d'obtenir de bons rendements compris de 74% et 95% en produits de double addition tout en limitant la formation des sous-produits alléniques (moins de 10%). Visiblement, le cas des acylcyanhydrines substituées en position alpha ( $R^2 = \text{styrényl}$ ) semble relativement favorable puisqu' aucune trace de produit allénique n'a été observée dans ce cas, probablement en raison de la gêne stérique imposée par ce substituant  $R^2$ . Notre objectif étant toujours d'obtenir un diyne pur (sans allène), la suite logique de cette étude s'est tournée vers l'utilisation d'alcynes substitués par un groupement plus volumineux (triméthylsilyle) pour limiter la formation du produit allénique.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

L'organozincique issu de l'alcyne **II.33c** a donc été préparé et ajouté sur l'acylcyanhydrine **II.9** à température ambiante dans du THF (**Schéma II 21**).

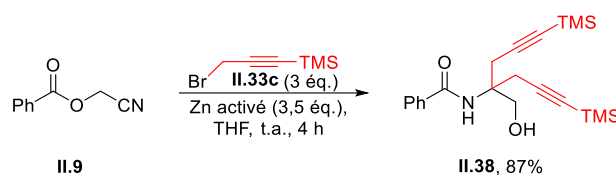


Schéma II 21

Après 4 h de réaction, une conversion totale est observée et seul le produit **II.38** a été obtenu avec un rendement de 87% après purification par chromatographie sur gel de silice, sans aucune trace d'allène.

Ce résultat démontre donc que la taille du substituant terminal de l'alcyne permet de limiter la formation des sous-produits alléniques. En effet, au regard du mécanisme réactionnel proposé sur le **Schéma II 22**, le contrôle de la régiosélectivité de la  $\gamma$ -addition de l'espèce nucléophile repose sur l'équilibre métallotropique des espèces **II.33c** et **II.33c'**. Dans cette situation, l'espèce **II.33c** réagit plus favorablement que **II.33c'** avec l'acylcyanhydrine **II.9** avec une gêne stérique amoindrie pour les intermédiaires réactionnels **A** et **D**.

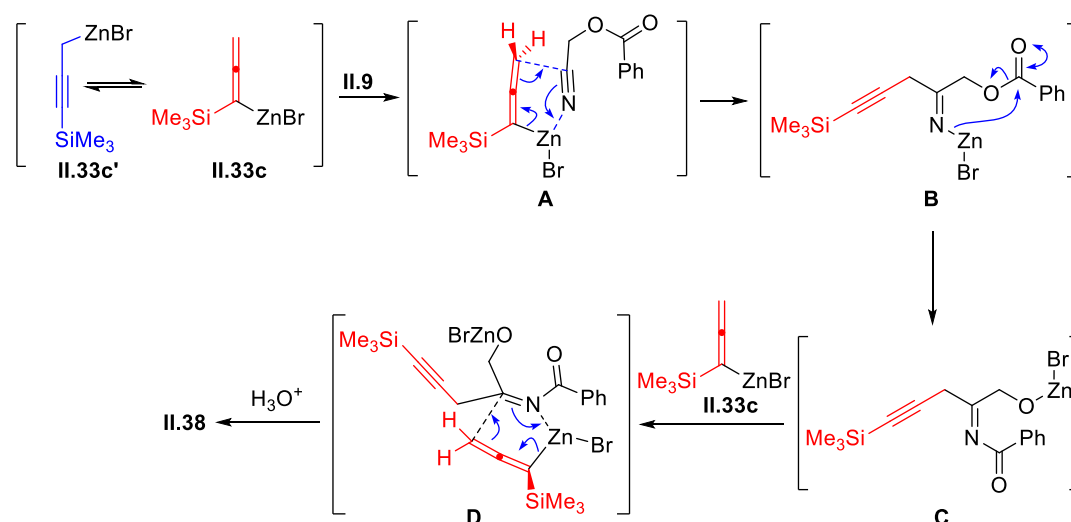
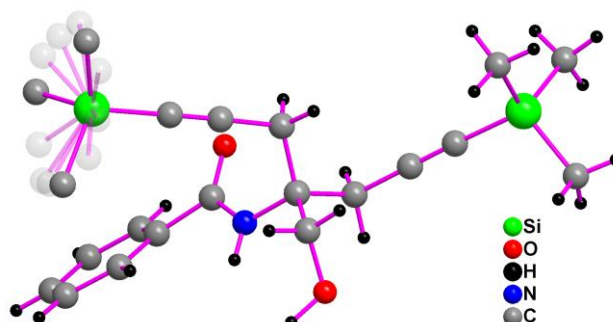


Schéma II 22

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

---

La structure du produit **II.38** a été confirmée grâce à une analyse par diffraction des rayons X dont le résultat est illustré sur la **Figure II 2**.



*Figure II 2*

### II.4-d Exemplification

La suite du travail a consisté en une exemplification de la réaction et les résultats sont présentés sur le **schéma II 23**.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

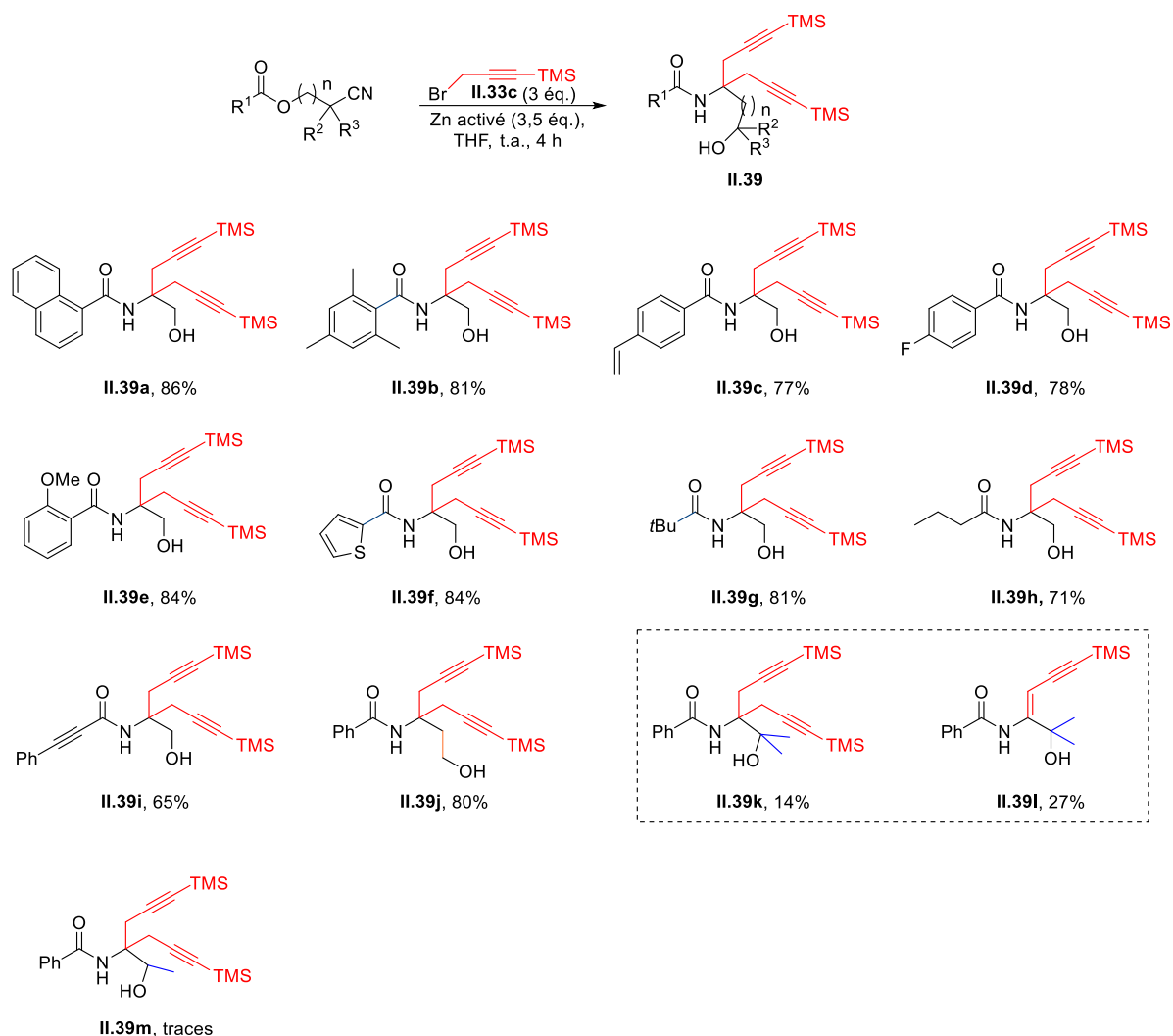


Schéma II 23

La présence d'un groupement aryle volumineux sur le résidu acyle des acylcyanhydrines (1-naphtyl et mésityl) s'est avéré compatible avec la méthodologie puisque les hydroxyamides **II.39a** et **II.39b** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 86% et 81%. Ensuite, la réactivité d'acylcyanhydrines équipées de groupements aromatiques R<sup>1</sup> diversement substitués a été investiguée. Les produits **II.39c** (*p*-styrényl) et **II.39d** (*p*-fluoro-phényl) ont été obtenus sans difficulté avec des rendements respectifs de 77% et 78%. La présence d'un groupement méthoxy en position *ortho* de ce noyau aromatique ne perturbe pas la réactivité, comme en atteste l'obtention de l'hydroxyamide **II.39e** avec un rendement de 84%. On notera ici que ce type de substituant avait tendance à orienter l'addition nucléophile sur la fonction ester

lorsque des réactifs de Grignard étaient utilisés (effet de coordination avec le magnésium). Ensuite, un exemple impliquant un substituant hétéroaromatique (thiophène) a été réalisé avec succès, l'hydroxyamide **III.39f** étant isolé avec un rendement de 84%.

Cette réaction n'est pas limitée à des acylcyanhydrines substituées par un groupement aryle côté ester, mais également compatible avec des substituants alkyles sur cette position. Par exemple, les hydroxyamides fonctionnalisés avec des résidus *tert*-butyl et encore *n*-propyl (**II.39g** et **II.39h**) ont été isolés avec des rendements respectif de 81% et 71%. Ensuite, la présence d'un système  $\alpha,\beta$ -insaturé côté ester s'est avérée également compatible avec notre méthodologie, l'hydroxyamide **II.39i** étant isolé avec un rendement de 65% après la réaction de double addition. L'ajout d'un atome de carbone entre les deux centres électrophiles du substrat n'a également pas perturbé le transfert d'acyle. En effet, le composé **II.39j** a également été obtenu sous ces conditions avec un rendement de 80%. L'introduction d'un groupement *gem*-diméthyle entre les fonctions ester et nitrile de l'acylcyanhydrine semble en revanche perturber la réactivité. En effet, l'hydroxyamide **II.39k** a été isolé avec un rendement de seulement 14% alors qu'un sous-produit **II.39l** issu d'une mono-addition a quant à lui été obtenu avec un rendement de 27%. La gêne stérique engendrée par la présence du groupement *gem*-diméthyle à proximité du centre électrophile est probablement à l'origine de ce problème de réactivité. De manière un peu étonnante, la réaction entreprise avec un substrat monométhylé dans cette position alpha des centres électrophiles a conduit au produit **II.39m** uniquement sous forme de traces.

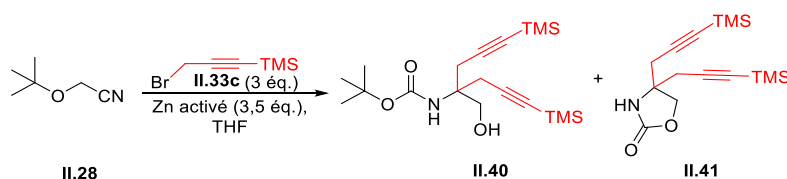
### II.5- Accès aux aminoalcools *N*-Boc protégés

Le succès de la synthèse des hydroxyamides fonctionnalisés par ces résidus propargyliques nous a ensuite conduit à envisager l'extension de cette méthodologie à d'autres substrats : les cyanocarbonates. Le principal intérêt de ce travail réside dans le fait que nous pourrions accéder dans ce cas à des aminoalcools *N*-Boc protégés,

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

précurseurs d'acides aminés quaternaires.

L'organozincique issu de l'alcyne **II.33c** a donc été préparé et ajouté sur le cyanocarbonate **II.28**. Les résultats sont présentés dans le **Tableau II 2**. Il est à noter ici qu'outre la formation des composés de double addition classiques, le précurseur de l'hydroxyamide **II.40** peut cycliser dans le milieu réactionnel pour conduire à une oxazolidinone **II.41** en fonction de la durée et de la température de réaction.



Entrée	T	Temps	II.40 : II.41 (Brut)	Rdt
1	0 °C	10 min	86 : 14	77%, II.40 12%, II.41
2	70 °C	70 min	0 : 100	quant. II.41

Tableau II 2

Lorsque la réaction est réalisée à 0°C pendant 10 min, deux produits **II.40** et **II.41** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 77% et 12% (**Tableau II 2, entrée 1**). En revanche, à haute température (70 °C), seul le produit **II.41** a été observé et isolé avec un rendement quantitatif (**Tableau II 2, entrée 2**).

A ce stade, l'accès aux hydroxyamides et aux hydroxycarbamates a été validé au travers de 13 exemples et de bons rendements ont été obtenus. Ces composés seront par la suite utilisés pour la synthèse de substrats de type énediynes avant d'évaluer la réactivité de ces derniers en métathèse désymétrisante.

### II.6- Valorisation des motifs diynes par cycloaddition [2+2+2]

Avant de synthétiser les énediynes à partir des hydroxyamides fraîchement

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

préparés, nous avons souhaité valoriser ces composés en étudiant leur réactivité dans des cycloadditions [2+2+2]. Comme illustré sur le **Schéma II 24**, ce type de transformation pourrait nous permettre d'accéder à des indanes fonctionnalisés ou encore à des pyridines.<sup>99</sup>

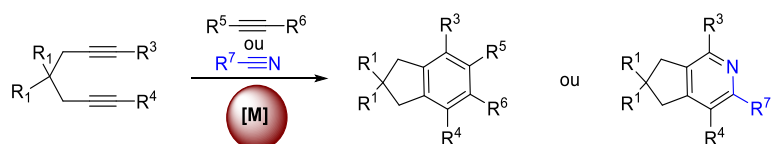


Schéma II 24

La cycloaddition [2+2+2] est une réaction catalysée par des métaux transitions tels que le cobalt, le nickel, le palladium, le rhodium, le titane, l'iridium et le ruthénium.<sup>100</sup> Le cobalt et le nickel sont des métaux relativement peu coûteux et notre choix s'est porté sur l'utilisation de complexes de cobalt pour réaliser ce travail.

Après un examen de la littérature concernant ces cycloadditions [2+2+2], il ressort que les alcynes terminaux semblent plus réactifs vis à vis des complexes de cobalt pour cette application.<sup>101</sup> Ainsi, les diynes **II.42** ont été préparés à partir des composés **II.39a** et **II.40** par méthanolyse du groupement TMS. Les composés **II.42a** et **II.42b** ont été isolés avec d'excellents rendements (**Schéma II 25**).

<sup>99</sup> a) Domínguez, G., Pérez-Castells, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3430–3444; b) J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3787–3802; c) Agenet, N., Gandon, V., Buisine, O., Slowinski, F., Malacria, M., in *Organic Reactions* (Ed.: T. V. RajanBabu), Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, vol. 68, p. 1–302; d) Wedding, N., Hapke, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4525–4538.

<sup>100</sup> Chopade, P. R., Louie, J., *Adv. Syn. Catal.*, **2006**, *348*, 2307–2327.

<sup>101</sup> Gandon, V., Leca, D., Aechtner, T., Vollhardt, K. P. C., Malacria, M., Aubert, C., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3405–3407.

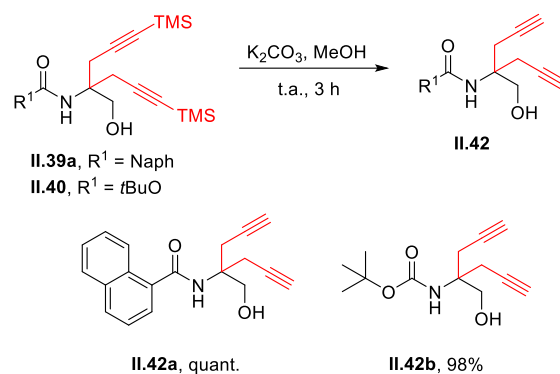
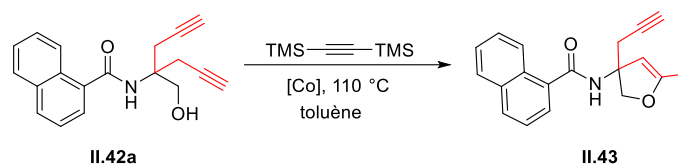


Schéma II 25

Le diyne **II.42a** a ensuite été mis en réaction avec des catalyseurs de cobalt et le 1,2-bis(triméthylsilyl)éthyne (**Tableau II 3**).



Entrée	Cat. / mol%	t/h	Conv.	Rdt
1	Co(CO) <sub>8</sub> , 10	64	100%	27%
2	CpCo(CO) <sub>2</sub> , 22	96	22%	/

Tableau II 3

En s'inspirant des travaux de la littérature,<sup>102</sup> le premier essai a été effectué en utilisant [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>] comme catalyseur. Après 64 h de réaction à 110 °C, une conversion totale a été observée. Malheureusement, après la purification, un produit issu d'une réaction d'hydroalcoxylation **II.43** a été isolé avec un rendement de 27% sans aucune trace de l'indane ciblé (**Tableau II 3, entrée 1**). Un second catalyseur [CpCo(CO)<sub>2</sub>] a ensuite été évalué dans cette réaction.<sup>103</sup> Après quatre jours de réaction à 110 °C, une conversion de 22% en produit d'hydroalcoxylation **II.43** a été observée sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut (**Tableau II 3, entrée 2**).

<sup>102</sup> García-Lacuna, J., Domínguez, G., Blanco-Urgoiti, J., Pérez-Castells, J., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5219–5223.

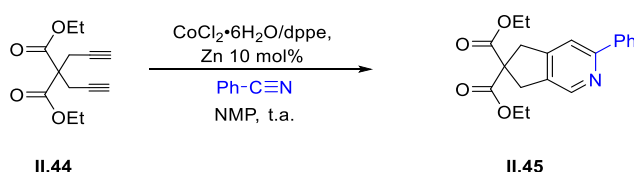
<sup>103</sup> L. V. R. Boñaga, H-C Zhang, A. F. Moretto, H. Ye, D. A. Gauthier, J. Li, G. C. Leo, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3473–3485.



## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

Les deux catalyseurs testés, bien que très utilisés pour ce type de réaction de cycloaddition [2+2+2], n'ont malheureusement pas bien fonctionné. Afin de valider la cycloaddition, l'utilisation d'un partenaire de type nitrile a été considéré pour la suite du travail.

En 2007, Okamoto<sup>104</sup> a démontré que le catalyseur [CoCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O] permettait de catalyser la cycloaddition [2+2+2] entre le diyne **II.44** et le benzonitrile en présence de ligand dppe (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) et de Zn activé. Avant d'appliquer cette réaction à nos substrats, nous avons d'abord souhaité reproduire les résultats de l'équipe d'Okamoto. Le diyne **II.44** a donc été préparé pour prendre cette réaction en main. En présence de 5 mol% de complexe [CoCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O], une faible conversion (40%) a été détectée par RMN <sup>1</sup>H et un rendement de 39% a été obtenu. L'augmentation de la quantité de complexe a permis d'obtenir une conversion totale et dans ce cas un rendement de 86% a été obtenu (**Tableau II 4**).



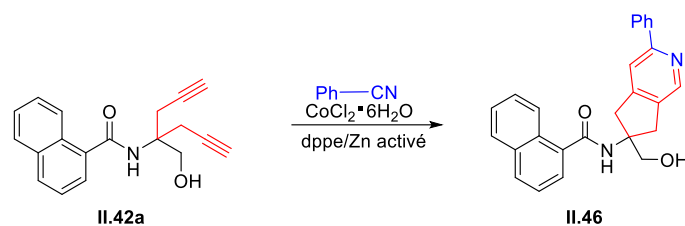
Entrée	Cat./dppe/mol	t	Conv.	Rdt
1	5%/6%	16 h	40%	39%
2	7,5%/9%	7 h	100%	86%

Tableau II 4

Ces conditions ont alors été appliquées pour effectuer la cycloaddition [2+2+2] entre le diyne **II.42a** et le benzonitrile (**Tableau II 5**).

<sup>104</sup> Kase, K., Goswami, A., Ohtaki, K., Tanabe, E., Saino, N., Okamoto, S., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 931–934.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters



Entrée	Cat./dppe/Zn/mol	Sol.	t	T	Conv.	Rdt
1	5%/6%/10%	NMP	24 h	t.a., à 50 °C	21%	/
2	10%/12%/20%	NMP	3 h	t.a.	100%	54% trace
3	5%/6%/10%	PhCN	3 h 30	t.a.	100%	66%

Tableau II 5

L'utilisation de 5 mol% de catalyseur  $[\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$  a conduit à une conversion de seulement 21% au bout de 24 h de réaction à 50 °C (**Tableau II 5, entrée 1**). Ensuite, le doublement de la charge catalytique a permis d'aboutir à une conversion complète, la pyridine **II.46** étant obtenue avec un rendement de 54%. Dans ce cas, des traces de NMP résiduelles ont été détectées par RMN  $^1\text{H}$  après la purification (**Tableau II 5, entrée 2**). Enfin l'utilisation du benzonitrile comme solvant a permis de conduire à une conversion totale au terme de 3 h 30 de réaction avec un rendement isolé de 66% pour **II.46** (**Tableau II 5, entrée 3**).

Une fois ces conditions optimisées, la réaction a ensuite été entreprise avec l'acétonitrile. D'autre part, l'aminoalcool *N*-Boc protégé **II.42b** a également été engagé dans cette réaction de cycloaddition [2+2+2] (**Schéma II 26**).

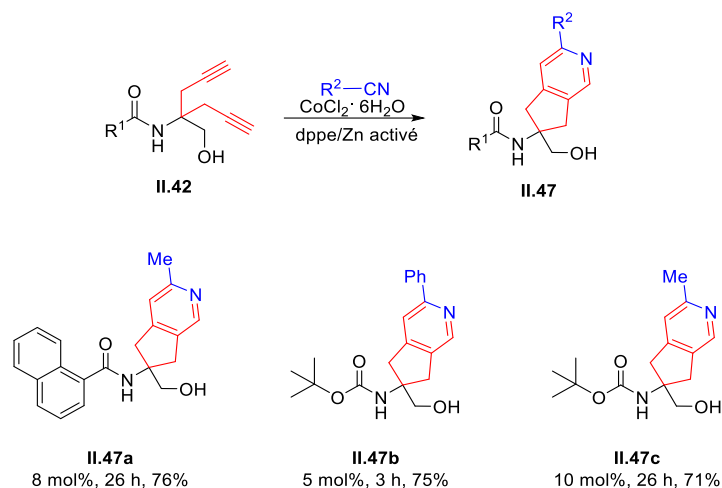


Schéma II 26

Grâce à cette méthode, trois nouvelles pyridines ont été préparées avec des rendements compris entre 71% et 76%. Il est à noter que l'acétonitrile semble moins réactif que le benzonitrile dans cette réaction.

Ce type de pyridine fonctionnalisée représente un intérêt particulier dans la domaine de la chimie médicinale. En effet, l'équipe de Schaefer a démontré que le composé **II.48** exhibait une activité intéressante contre la sclérose systémique (**Figure II 3**).<sup>105</sup>

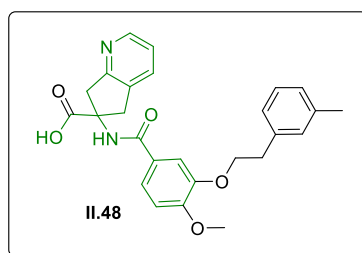


Figure II 3

Enfin, par curiosité la réactivité en cycloaddition [2+2+2] de l'hydroxyamide **II.39a** vis-à-vis du benzonitrile a été évaluée (**Schéma II 27**). Dans ce cas, la pyridine **II.49** n'a malheureusement pas été observée. Ce résultat semble confirmer que l'utilisation

<sup>105</sup> Schaefer, M., Pernerstorfer, J., Kadereit, D., Strobel, H., Czechtizky, W., Chen, L. C., Safarova, A., Weichsel, A., Patek, M., From PCT Int. Appl. **2009**, WO 2009135590 A1 20091112.

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

d'un hydroxyamide dont la fonction alcyne est protégée par un groupement TMS tend à inhiber la réaction comme l'avait mentionné l'équipe d'Okamoto.

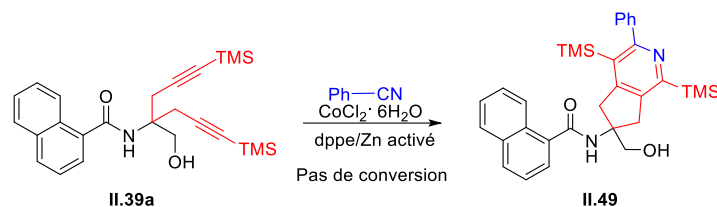


Schéma II 27

### II.7- Synthèse d'ènediynes

Un de nos objectifs étant toujours de préparer des substrats de type ènediynes afin d'étudier leur réactivité en métathèse désymétrisante, nous nous sommes alors tournés vers la préparation d'ènediynes à partir des hydroxyamides précédemment synthétisés.

Comme expliqué précédemment, les hydroxyamides équipés de groupements méthyle et éthyle sur la fonction alcyne ont été obtenus sous forme de mélange allène/alcyne. Des réactions d'O-allylation ont malgré tout été entreprises sur ces mélanges de composés dans l'espoir d'être en capacité de séparer les sous-produits alléniques à l'issue de cette transformation. Ainsi, les hydroxyamides **II.35** ont été O-allylés après traitement par NaH suivi d'une addition de bromure d'allyle (**Schéma II 28**). Grâce à cette méthode, 4 ènediynes originaux ont été préparés avec des rendements compris entre 63% et 74%, sans qu'aucune trace de produit allénique n'ait été décelée sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  après la purification.

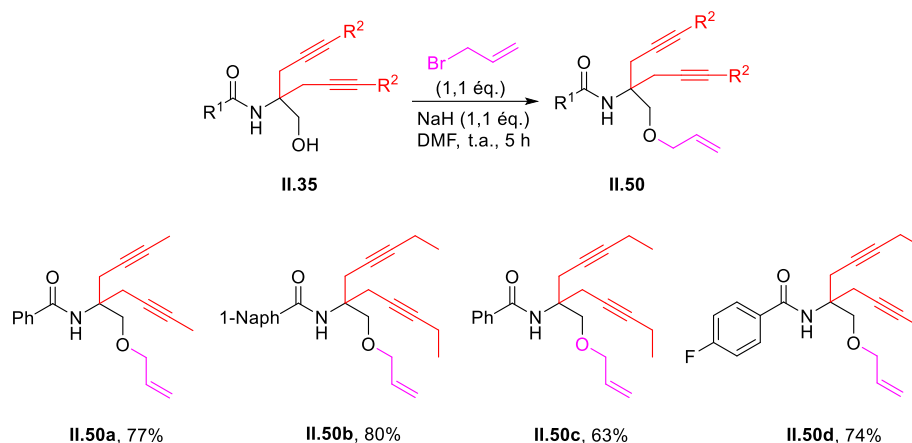


Schéma II 28

En parallèle, une réaction d'O-acryloylation de l'hydroxyamide **II.35a** a permis d'accéder à l'ènediyne **II.51** avec un rendement non optimisé de 27%. Ensuite, les produits **II.52** et **II.54** disponibles au laboratoire ont permis de fournir deux exemples de substrats ènediynes **II.53** et **II.55**. L'ènediyne **II.53** a été réalisée par O-alkylation entre l'hydroxyamide **II.52** et le 1-bromo-5-pentène avec un rendement non optimisé de 31%. Une oxydation sur l'ènediyne **II.54** a permis d'obtenir **II.55** avec un rendement de 71% (**Schéma II 29**).

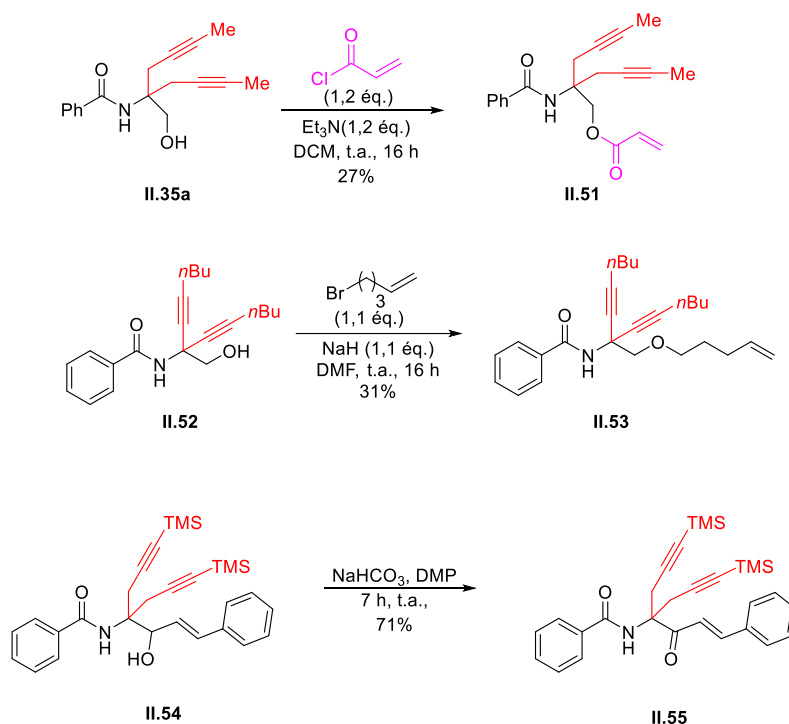


Schéma II 29

Ces sept substrats de type ènediynes pourront donc être engagés dans des réactions de désymétrisation par métathèse.

### II.8- Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, des réactions de propargylation d'acylcyanhydrines ont été étudiées. Il a été démontré que l'utilisation de résidus propargyles substitués par un groupement méthyle ou éthyle permettait de limiter la formation de sous-produits alléniques. La solution pour contourner ce problème a été trouvée et le recours à des alcynes substitués par des groupements triméthylsilyle s'est avéré très efficace. Une série de 13 hydroxyamides équipés de deux fonctions alcynes a pu être obtenue avec de bons rendements et une valorisation de ces composés a été réalisée par réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe de cobalt. De nouvelles pyridines fonctionnalisées ont ainsi pu être isolées (**Schéma II.30**).

## Chapitre II. Préparation de composés insaturés à partir de cyanoesters

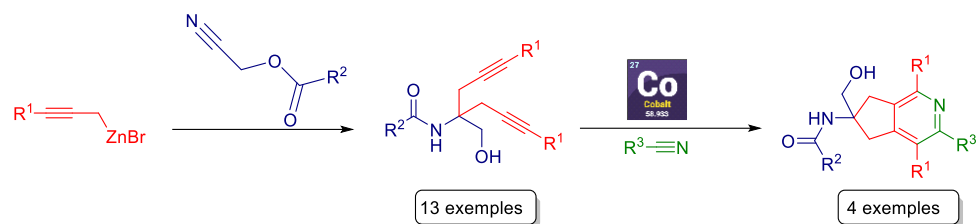


Schéma II 30

Enfin, une série de substrats de type ènediène a été préparée en vue d'étudier leur réactivité dans des réactions de désymétrisation par métathèse (**Schéma II 31**).

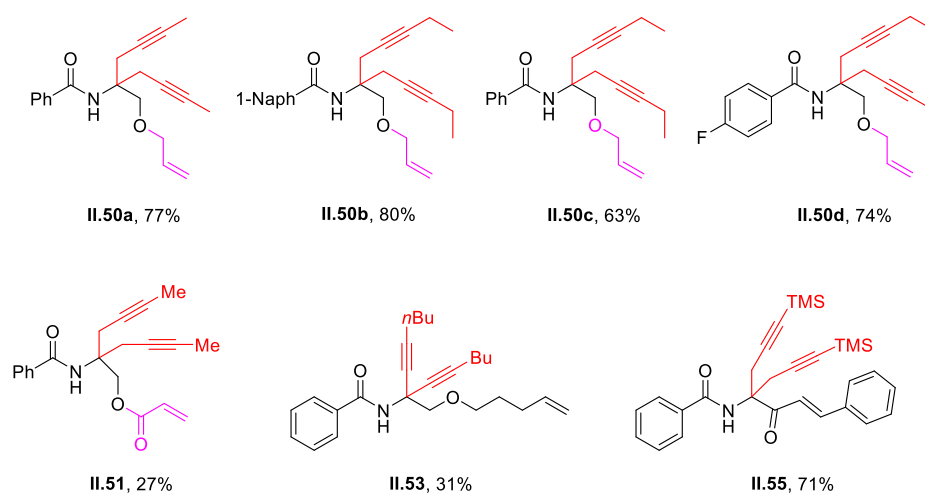


Schéma II 31

---

*Chapitre III*

---





## Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

### III.1- Introduction

L'objectif est de valoriser les dérivés d'hydroxyamides obtenus grâce à la méthodologie décrite dans le chapitre précédent en étudiant la réactivité d'ènediynes en métathèse. Cette stratégie constituerait une voie de synthèse élégante d'hétérocycles oxygénés à sept chaîons équipés d'un diène, d'un alcyne et d'une fonction amide (**Schéma III 1**).

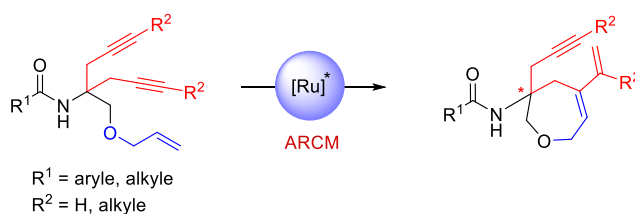


Schéma III 1

Les tétrahydrobenzoxépines **III.2** (**Schéma III 2**) sont des squelettes importants pour les composés bioactifs comme par exemple la *Microansamycin* H.<sup>106,107</sup> Dans ce contexte, notre méthodologie impliquant une métathèse désymétrisante asymétrique pourrait conduire à une série de composés tétrahydrobenzoxépines **III.2** en 3 étapes à partir du composé **III.1**. Cette méthodologie n'est pas limitée aux tétrahydrobenzoxépines simples et peut potentiellement ouvrir des perspectives de post-fonctionnalisation sur la fonction alcyne : couplages de Sonogashira, cycloadditions 1,3-dipolaires [3+2] de type Huisgen ou encore cycloadditions [4+2] de type Diels-Alder.

<sup>106</sup> Wang, J., Li, W., Wang, H., Lu, C., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1058–1061.

<sup>107</sup> Sittihan, S., Ruchirawat, S., *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 4470–4473.

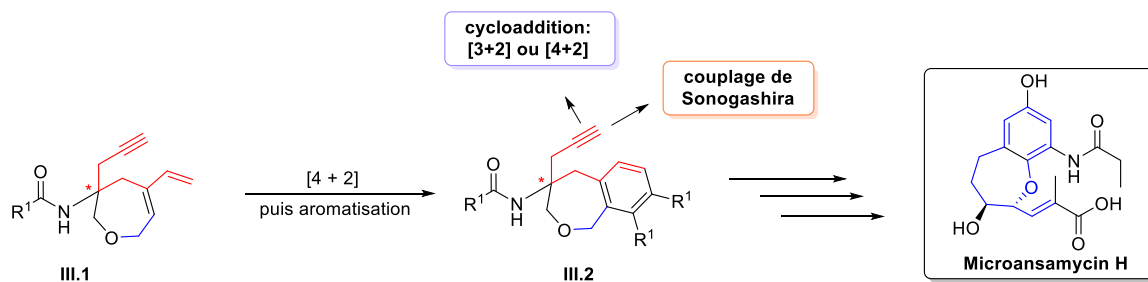


Schéma III 2

## III.2- Premiers essais

Un résultat préliminaire encourageant a été obtenu dans notre équipe en 2017 dans le cadre du stage de Master 2 d'Oksana Reznichenko (**Schéma III 3**).<sup>108</sup> En effet, la désymétrisation du diényne **III.3** catalysée par le complexe ruthénium **G II** a permis d'aboutir à la formation du composé *exo* **III.4** avec une conversion de 50%. Ce premier résultat nous a donc encouragé à poursuivre cette étude de réactivité en étudiant cette fois-ci la métathèse d'ènediynes nouvellement préparés.

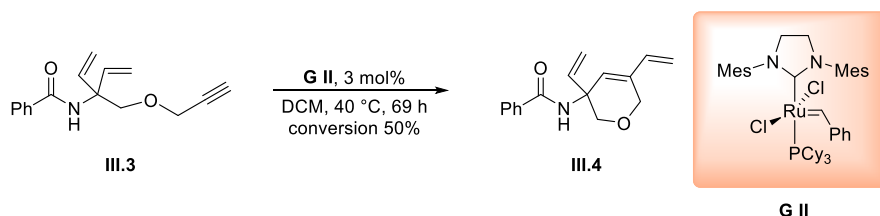
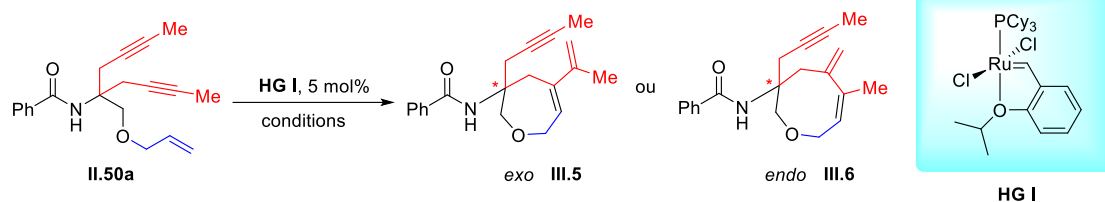


Schéma III 3

Le succès de la synthèse des ènediynes présenté dans le chapitre précédent nous a permis d'évaluer la réactivité de ces substrats en métathèse. Cette étude a été conduite dans un premier temps en utilisant un catalyseur de type **HG I** (**Tableau III 1**).

<sup>108</sup> Reznichenko, O. «Préparation de ligands chiraux pour des applications en métathèse asymétrique», Rapport Master 2, Université du Maine, 2017.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes



Entrée	Sol.	additif	T/°C	t/h	Conv. %
1	DCM	/	t.a.	16	0
2	DCM	éthylène	t.a.	16	0
3	Toluène	/	t.a.	16	0
4	Toluène	éthylène	t.a.	16	0
5	DCM	/	40	8	0
6	DCM	éthylène	40	8	0
7	Toluène	/	80	8	0
8	Toluène	éthylène	80	8	0

Tableau III 1

La réactivité de l'ènediynes **II.50a** en présence de 5 mol% de **HG I** a été évaluée dans deux solvants classiquement utilisés pour ce genre de transformation : le DCM et le toluène. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée après 16 heures de réaction à température ambiante. Ensuite, l'éthylène ayant déjà été utilisé comme additif pour exacerber la durée de vie de l'espèce active en solution,<sup>109</sup> nous avons souhaité vérifier l'impact de cet additif dans notre étude (**Tableau III 1, entrées 2, 4, 6 et 8**). Là encore, aucune conversion n'a été observée que ce soit dans le DCM ou le toluène. Par ailleurs, l'augmentation de la température n'a pas permis d'observer le produit souhaité, même sous atmosphère d'éthylène.

Les premiers résultats de métathèse ont démontré que l'ènediynes insaturé **II.50a** semblait présenter un problème de réactivité en réaction de métathèse. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la présence de la fonction amide, qui pourrait former un composé stable **III.7** avec le catalyseur, et inhiber la réaction (**Schéma III 4**).

<sup>109</sup> Mori, M., Sakakibara, N., Kinoshita, A., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6082–6083.

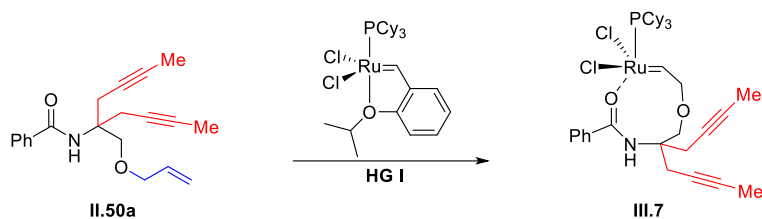


Schéma III 4

Partant de ce constat, nous avons décidé d'étudier cette réaction de désymétrisation en utilisant des substrats moins fonctionnalisés. Une synthèse de ces nouveaux substrats sera donc présentée ci-après.

### III.3- Synthèse de ènediynes oxygénés

L'objectif ici est donc de préparer des ènediynes de type **I.124** selon la stratégie présentée sur le **Schéma III 5** ci-dessous.

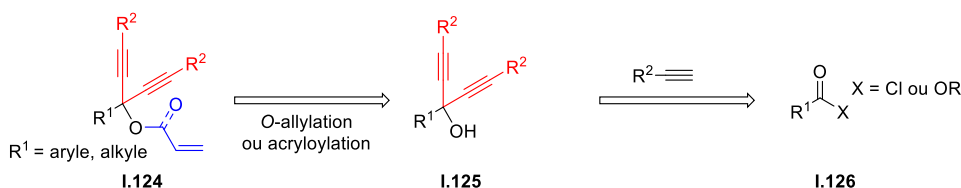
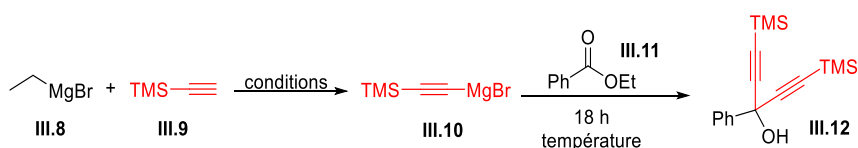


Schéma III 5

Ces composés seront synthétisés par O-allylation ou O-acryloylation des diynols **I.125**, ces derniers étant obtenus par double addition d'alcynures de lithium ou de magnésium sur des esters ou chlorures d'acides **I.126**.

Dans un premier temps, la réactivité du triméthylsilylacétylure de magnésium vis-à-vis du benzoate d'éthyle a été investiguée (**Tableau III 2**).



Entrée	III.8	III.9	Conditions	T/°C	Conv.	Rdt
1	2,2 éq.	2,5 éq.	0 °C, 15 min,	50	64%	/

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

2	2,2 éq.	2,5 éq.	t.a., 15 min,	50	68%	/
3	3 éq.	3 éq.	45 °C, 2 h	45	91%	43%

Tableau III 2

La préparation de l'alcynure de magnésium **III.10** est effectuée par réaction entre le bromure d'éthyle magnésium **III.8** (2,2 éq.) et le triméthylsilylacétylène **III.9** (2,5 éq.) à 0 °C pendant 15 min.<sup>110</sup> Cet agent nucléophile est ensuite ajouté à une solution de benzoate d'éthyle **III.11** dans le THF et est laissé sous agitation 18 h à 50 °C pour conduire à une conversion de 64% (**Tableau III 2, entrée 1**). Afin d'améliorer ce résultat, le triméthylsilylacétylure de magnésium a été préparé à température ambiante et une conversion de 68% a été observée (**Tableau III 2, entrée 2**). Une augmentation du nombre d'équivalents de nucléophile (3 éq.) et un temps de réaction de 2 h à 45 °C<sup>111</sup> ont permis d'obtenir une conversion de 91% ainsi qu'un rendement isolé de 43% (**Tableau III 2, entrée 3**).

Ces résultats n'étant pas satisfaisants, nous avons ensuite appliqué une méthode inspirée des travaux de Sangtrirutnugul.<sup>112</sup> L'addition de l'alcynure de lithium sur le chlorure de benzoyle **III.13** a permis dans ce cas d'obtenir le diynol **III.12** avec un rendement de 75% après purification par chromatographie sur gel de silice (**Schéma III 6**).

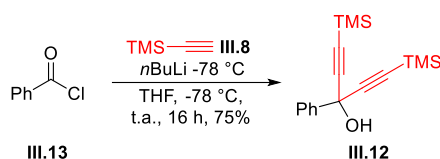


Schéma III 6

Une fois ces conditions en main, l'exemplification de la réaction a été conduite en faisant varier la nature du chlorure d'acyle et de l'alcyne. Ainsi, quatre nouveaux

<sup>110</sup> Boukattaya, F. «Addition d'organomagnésiens sur des nitriles fonctionnalisés. Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique », Rapport Thèse, Université du Maine, **2016**.

<sup>111</sup> Rodriguez, S., Uria, U., Reyes, E., Carrillo, L., Tejero, T., Merino, P., Vicario, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 6780–6784.

<sup>112</sup> Ampawa, S., Kethong, C., Kiriratnikom, J., Phomphrai, K., Sangtrirutnugul, P., *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 4156–4162.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

diynols **III.14a-d** ont été obtenus avec des rendements compris entre de 43% et 96% (**Schéma III 7**).

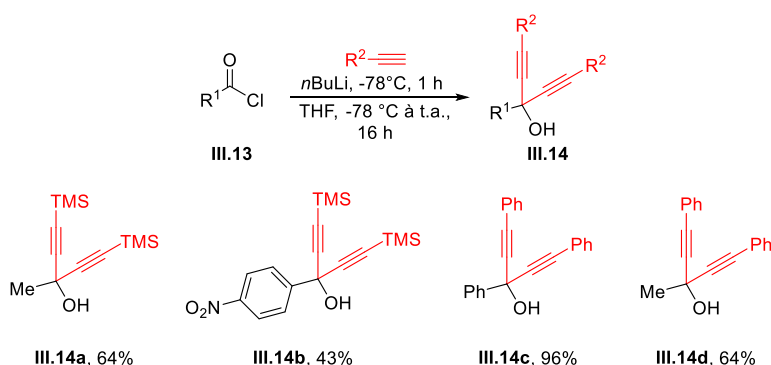


Schéma III 7

L'étape de synthèse suivante repose sur des réactions d'O-alkylation. Des essais préliminaires de déprotonation des alcools ayant conduit à des réactions de désilylation partielles, les diynols **III.12**, **III.14a** et **III.14b** ont d'abord été soumis à une méthanolyse des groupements silylés avant l'étape de O-fonctionnalisation **III.15** (**Schéma III 8**). Les alcyne terminaux **III.15a** et **III.15b** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 95% et 99% alors que le produit **III.15c**, très volatil, n'a pas été isolé.

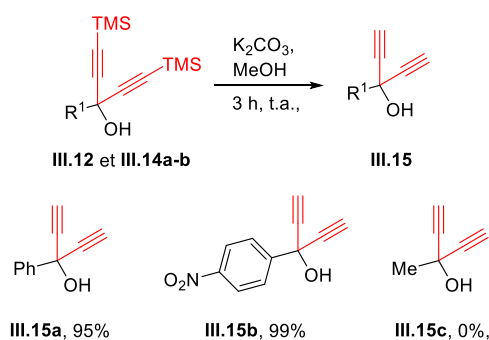


Schéma III 8

Une fois ces quatre diynols (**III.14c-d** et **III.15a-b**) préparés, des réactions d'O-alkylation ont été effectuées (**Schéma III 9**). Ainsi, les ènediynes **III.16a-f** ont été synthétisés avec de bons rendements compris entre 81% et 94%. Il est à noter que

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

l'ènediynes **III.16g** n'a pas pu être préparé selon ces conditions, car l'utilisation de NaH pour former l'alcoolate sur le diynol **III.14** a engendré une réaction d'élimination au lieu de la substitution nucléophile attendu sur le 4-bromobutène. Par ailleurs, l'ènediynes **III.16h** n'a pas été isolé pur en raison de la formation de sous-produits non identifiés.

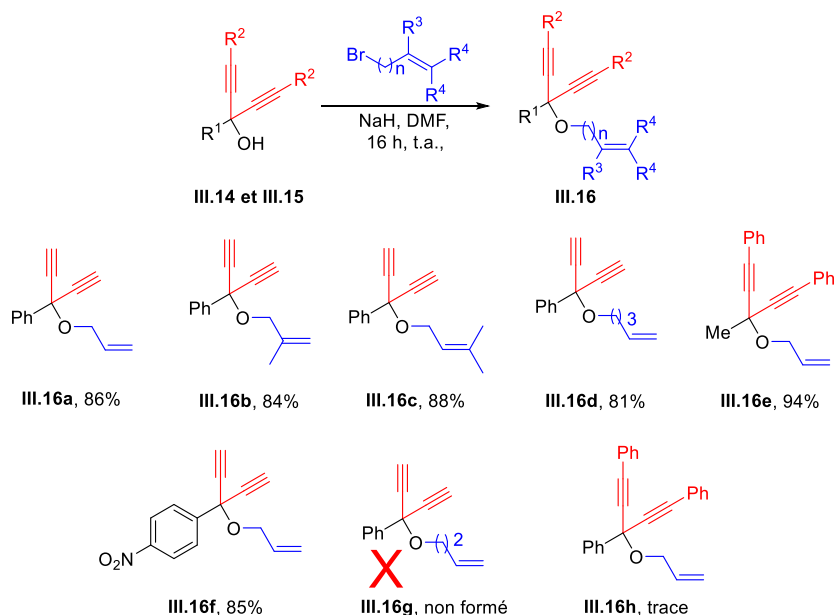


Schéma III 9

En parallèle de ce travail, une autre série d'ènediynes a été préparée (**Schéma III 10**). Tout d'abord, l'ènediynes **III.20** a été obtenu avec un rendement isolé de 86% par acryloylation<sup>113</sup> de l'alcool **III.15a** et un ènediynes silylé **III.18** a été préparé *via* une réaction entre le chlorosilane **III.17** et le diynol **III.15a** avec un rendement de 92%. Ensuite, afin d'évaluer l'impact de la présence d'un atome de fluor sur l'oléfine pour la réactivité en métathèse, le substrat fluoré **III.24** a été synthétisé.<sup>114</sup> Ce composé a été obtenu en trois étapes à partir de l'ester fluoré **III.21**. La réduction de ce dernier par  $AlH_3$ , formé *in situ* par réaction entre  $LiAlH_4$  et  $AlCl_3$ , a conduit au composé **III.22** avec un rendement de 39% (le composé **III.22** est obtenu en solution dans l'éther diéthylique). Ensuite, le mésylate correspondant **III.23** a été isolé avec un rendement

<sup>113</sup> Mateu, N., Kidd, S. L., Kalash, L., Sore, H. F., Madin, A., Bender, A., Spring, D. R., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13681–13687.

<sup>114</sup> Tkachenko, A. N., Radchenko, D. S., Mykhailiuk, P. K., Grygorenko, O. O., Komarov, I. V., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5674–5676.



### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

non optimisé de 49%. Enfin, une ultime étape d'allylation entre **III.23** et le diynol **III.15a** a été réalisée pour conduire à la formation du substrat **III.24** isolé avec un rendement de 74%.

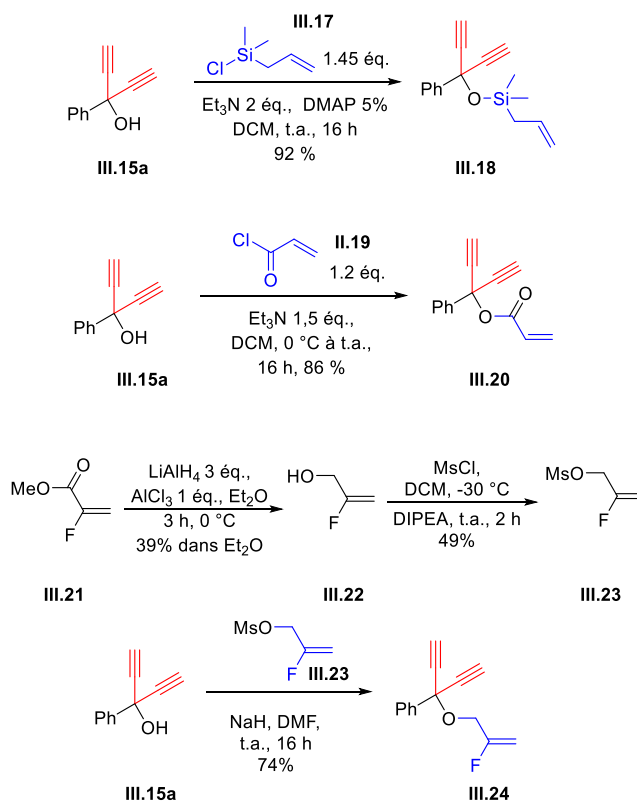


Schéma III 10

En parallèle, la préparation de l'ènediynes **III.28** a été entreprise en s'appuyant sur notre savoir-faire présenté au chapitre précédent. En effet, la méthodologie développée pour la synthèse des hydroxyamides a été appliquée pour la préparation du diynol **III.27** (**Schéma III 11**). Dans ce cas, le benzoate de méthyle joue le rôle de partenaire électrophile et une conversion de 81% a été mesurée. Cependant, le diynol **III.26** et l'ester **III.25** n'ayant pas réagi n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Le mélange a alors été converti en diynol **III.27** et ceci a permis d'isoler le composé **III.27** avec un rendement de 44% sur les deux étapes. Enfin, une réaction d'O-allylation a permis l'obtention de l'ènediynes **III.28** avec un rendement de 87%.

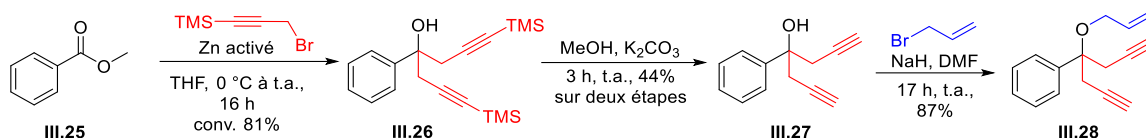
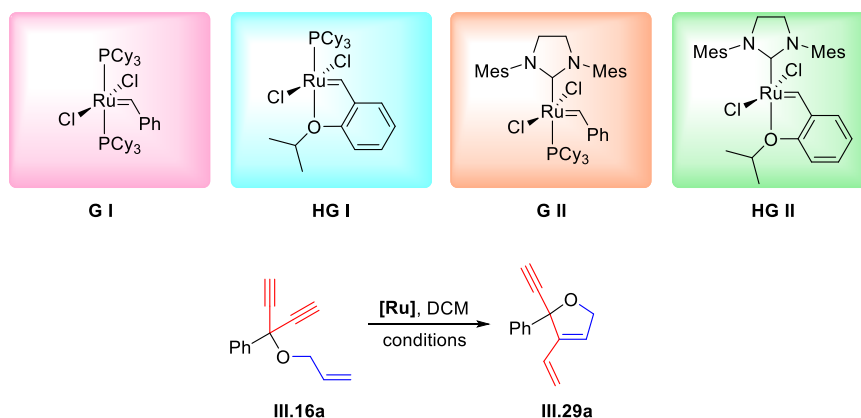


Schéma III 11

## III.4- Désymétrisation d'ènediynes par métathèse

### III.4-a Optimisation des conditions de réaction

Comme présenté précédemment, différents substrats de type ènediynes (éthers, éther silylé et ester) ont été préparés. Notre choix s'est alors tourné vers l'optimisation des conditions de la réaction de désymétrisation par métathèse sur le composé **III.16a** (substrat modèle) en utilisant les catalyseurs classiques de ruthénium **G I**, **HG I**, **G II** et **HG II**. Les résultats sont rassemblés dans le **Tableau III 3**.



Entrée	Cat./mol	t/h	T/°C	Conv.	Rdt
1	G I (5% + 1%) <sup>a</sup>	28	t.a.	51%	/
2	HG I (5% + 1%) <sup>a</sup>	28	t.a.	45%	/
3	G II (5% + 1%) <sup>a</sup>	28	t.a.	70%	14%
4	HG II (5% + 1%) <sup>a</sup>	28	t.a.	69%	/
5	G I (5%)	48	40	64%	/
6	HG I (5%)	48	40	58%	/
7	G II (5% + 1%) <sup>a</sup>	48	40	80%	/
8	HG II (5% + 1%) <sup>a</sup>	48	40	92%	12%
9	HG II (3% + 3%) <sup>b</sup>	48	40	75%	35%
10	HG II (5% + 5%) <sup>c</sup>	48	40	>98%	50%

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

11	HG II (5% + 5%) <sup>d</sup>	24	40	>96%	57%
----	------------------------------	----	----	------	-----

Conv. : produit de départ ayant réagi

a) chargé en deux portions, la première : 5 mol%, après 24 h, ajout 1 mol%

b) chargé en deux portions, la première : 3 mol%, après 24 h, ajout 3 mol%

c) chargé en deux portions, la première : 5 mol%, après 24 h, ajout 5 mol%

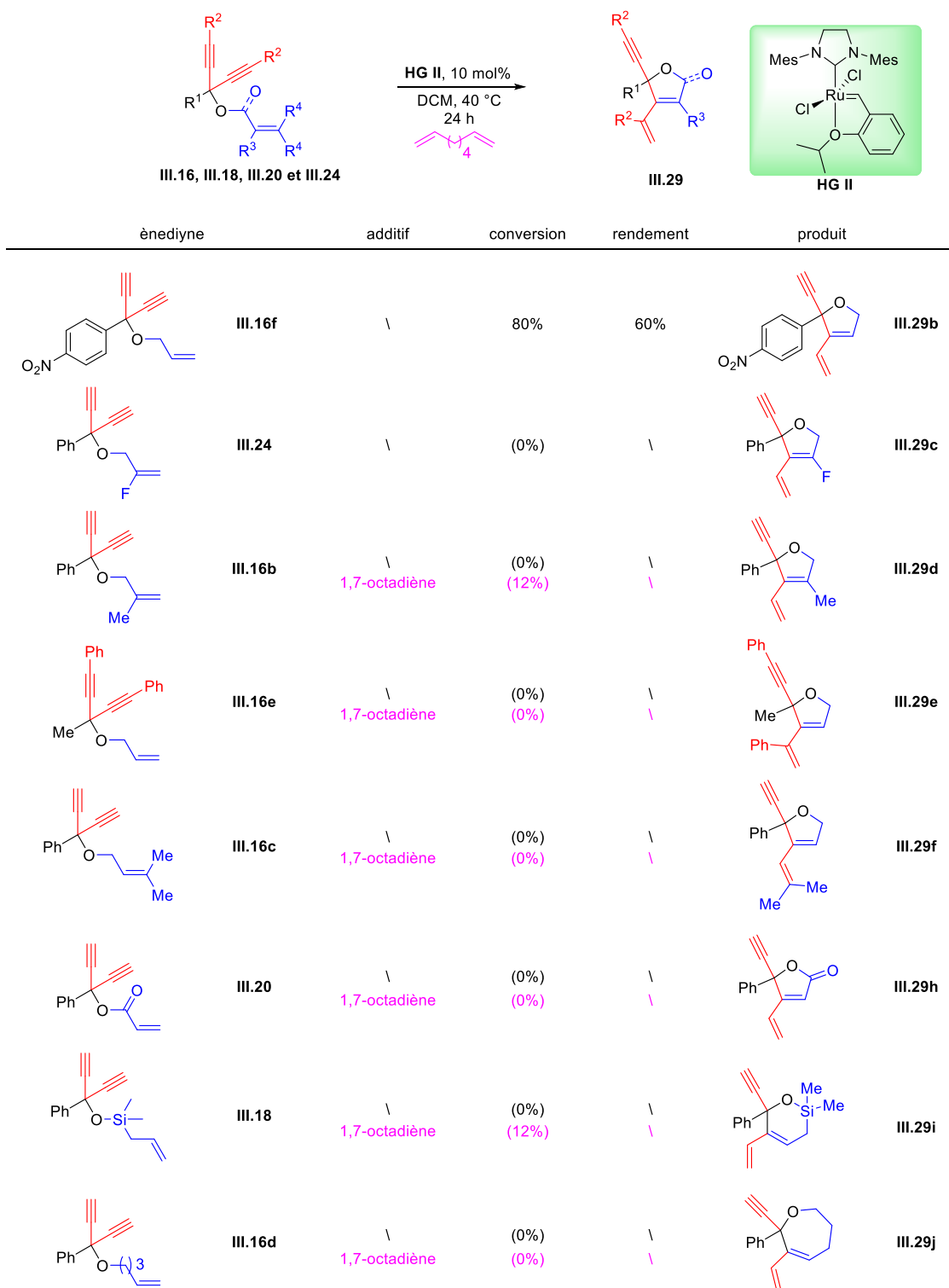
d) chargé en deux portions, la première : 5 mol%, après 6 h, ajout 5 mol%

Tableau III 3

Les catalyseurs **G II** et **HG II** se sont avérés plus réactifs que les complexes **G I** et **HG I** (Tableau III 3, entrées 1-8). Un seul produit *exo* a été observé sur le spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut. Les rendements isolés faibles peuvent être expliqués par une dégradation du produit **III.29a** dont la stabilité est limitée (Tableau III 3, entrées 3 et 8). Afin d'obtenir une conversion totale et un bon rendement, une optimisation (temps et température de réaction, charge de catalyseur) a été effectuée (Tableau III 3, entrée 9 et 10). Ainsi, 48 h de réaction à 40 °C dans le dichlorométhane en présence du catalyseur **HG II** (ajouté en deux portions) sont nécessaires pour aboutir à une conversion totale du substrat et à l'isolation du composé **III.29a** avec un rendement isolé de 50% (Tableau III 3, entrée 10). Enfin, une légère amélioration du rendement isolé a été observée en réduisant le temps de réaction à 24 h puisque le composé cible a été isolé avec un rendement de 57% pour une conversion de 96% (Tableau III 3, entrée 11).

En s'appuyant sur ces résultats, ces conditions optimisées ont été appliquées sur les substrats **III.16**, **III.18**, **III.20** et **III.24** précédemment synthétisés (Schéma III 12).

## Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes



**Schéma III 12**

De manière intéressante, une conversion de 80% a été observée avec un rendement isolé de 60% pour le composé **III.29b**. La présence d'un groupement nitro

en position *para* du noyau aromatique semble donc compatible avec les conditions optimisées. En revanche, aucune conversion n'a été observée pour les autres substrats. En effet, lorsque les ènediynes sont substitués par un groupement phényle (**III.16e**) sur la partie alcyne ou encore par des méthyles (**III.16b**) ou fluor (**III.24**) sur le motif allylique, la réaction semble inhibée. Ces observations expérimentales nous ont conduits à utiliser l'additif 1,7-octadiène décrit comme performant dans le cas des substrats encombrés.<sup>115</sup> Ces conditions ont permis d'obtenir une conversion de 12% en faveur de la formation des hétérocycles **III.29d** et **III.29i** (**Schéma III 12**).

Par ailleurs, la désymétrisation de l'ènediynes **III.28** n'a pas permis de conduire au composé **III.31** en suivant les conditions de réaction préalablement établies (**Schéma III 13**).

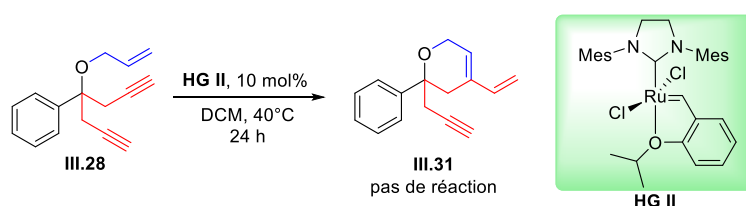


Schéma III 13

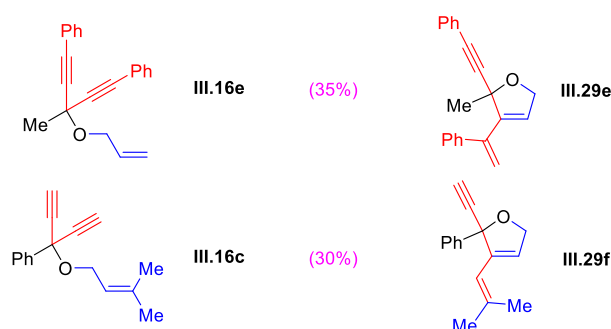
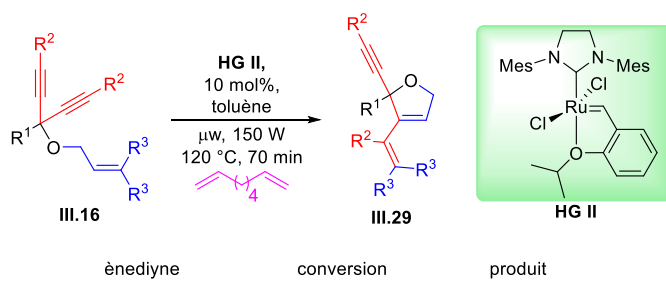
A ce stade, devant les difficultés rencontrées, il nous est apparu important de revenir vers une optimisation plus fine de conditions afin de mieux appréhender ces réactions et tenter de rationaliser les résultats.

Dans ce contexte, une étude sous irradiation micro-onde a été effectuée en se basant sur les travaux de l'équipe de B. Nay.<sup>116</sup> Deux substrats ayant démontré une absence de réactivité vis-à-vis des conditions précédentes ont alors été sélectionnés à savoir les composés **III.16c** et **III.16e**. Les résultats sont illustrés sur le **Schéma III 14**.

<sup>115</sup> Fustero, S., Bello, P., Miró, J., Simón, A., del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10991–10997.

<sup>116</sup> Laroche, B., Detraz, M., Blond, A., Dubost, L., Mailliet, P., Nay, B., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5359–5363.

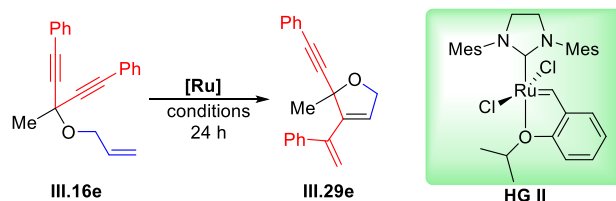
### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes



**Schéma III 14**

L'utilisation conjointe de 10 mol% de catalyseur de **HG II** et du 1,7-octadiène comme additif a permis de transformer les substrats **III.16e** et **III.16c** en composés hétérocycliques **III.29e** et **III.29f** après 70 minutes de réaction à 120 °C sous irradiation micro-ondes avec des conversions respectives de 35% et 30%.

Afin d'améliorer ces faibles conversions, une étude complémentaire a ensuite été mise en œuvre avec le substrat **III.16e**. Plusieurs paramètres ont été évalués : nature du solvant, température, concentration du milieu réactionnel et ajout du catalyseur à l'aide d'un pousse seringue (**Tableau III 4**).



Entrée	C <sub>sub./</sub> M	Ru mol%	Sol.	Temps d'addition	T/°C	Additif	Conv. %	Rdt
1	0.032	5	DCM	une portion	40	/	0	/
2	0.032	5	DCE	une portion	60	/	0	/
3	0.1	5	DCM	4 h 30 <sup>a</sup>	40	1,7-oct.	2	/
4	0.1	5	Tol.	6 h 30 <sup>a</sup>	80	1,7-oct.	52	/

### Chapitre III. Métathèse d'enediynes et de diénynes

5	0.032	5	Tol.	une portion	80	1,7-oct.	73	/
6	0.032	10	Tol.	deux portions <sup>b</sup>	80	1,7-oct.	100	43%

a : pousse-seringue, fin d'addition,  $C_{\text{sub}} = 0.032$  M

b : chargé en deux portions, la première : 5 mol%, après 6 h, ajout 5 mol%

Tableau III 4

L'utilisation du DCM à 40°C ou encore du DCE à 60 °C en absence de 1,7-octadiène n'a pas permis d'observer la formation du composé **III.29e** (Tableau III 4, entrées 1 et 2).

Ensuite, en s'appuyant sur les travaux de Hoye,<sup>117</sup> un essai reposant sur l'utilisation du 1,7-octadiène comme additif couplé à une addition progressive du catalyseur à l'aide d'un pousse-seringue a permis d'obtenir une très faible conversion de 2% en composé **III.29e** (Tableau III 4, entrée 3). L'utilisation du toluène comme solvant a permis d'effectuer un test à température plus élevée (80 °C) et une conversion de 52% a été observée en suivant un mode d'addition progressif du catalyseur (Tableau III 4, entrée 4). A titre de comparaison, l'addition classique (en une portion) a mené à une conversion de 73% en présence de 5 mol% de catalyseur **HG II** (Tableau III 4, entrée 5). Enfin, l'augmentation de la quantité de catalyseur à 10 mol% a permis de mener à une conversion totale et le composé **III.29e** a été isolé avec un rendement de 43% (Tableau III 4, entrée 6).

Au bilan, l'emploi du toluène comme solvant, un chauffage à 80°C, l'utilisation du 1,7 octadiène comme additif et une charge de 10 mol% de catalyseur **HG II** permettent d'atteindre des conversions satisfaisantes.

Afin de vérifier la robustesse de ces nouvelles conditions, celles-ci ont été utilisées pour convertir les substrats **III.16d**, **III.16f**, **III.16h** et **III.16i** (Schéma III 15). Malheureusement, des conversions nulles ou très faibles ont été observées pour ces quatre exemples.

<sup>117</sup> Hoye, T. R., Donaldson, S. M., Vos, T. J., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 277–280.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

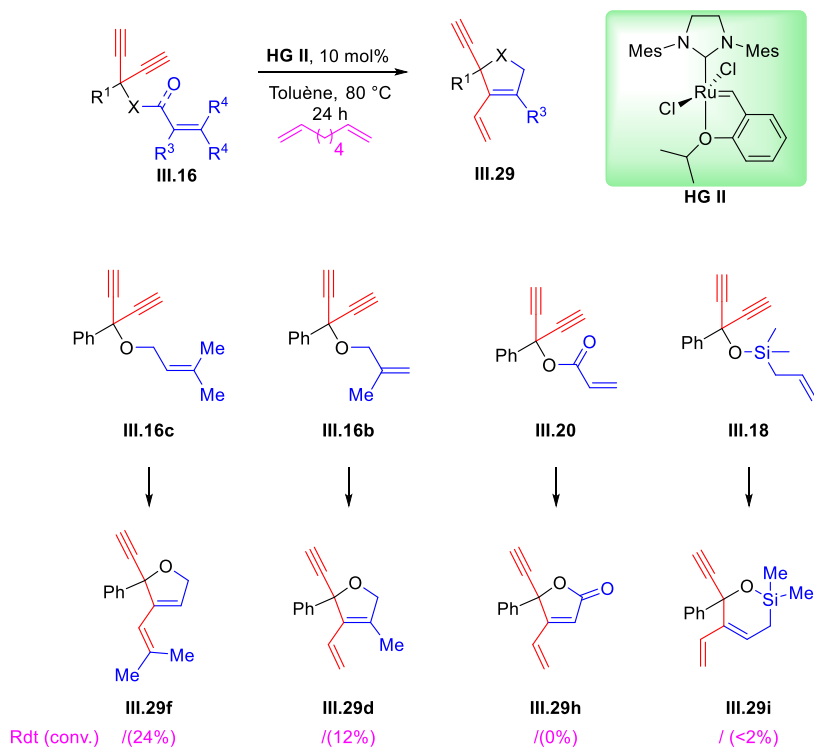


Schéma III 15

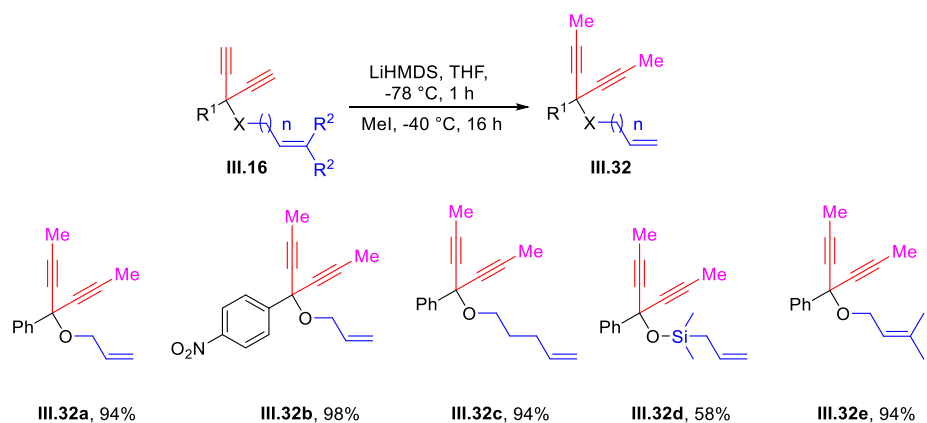
Au regard des différents essais réalisés, il ressort de cette étude que les ènediynes terminaux semblent présenter un problème de réactivité. Cette observation est également étayée par les résultats obtenus par l'équipe de Gracias.<sup>118</sup> Afin de vérifier l'influence de ce paramètre, nous avons alors décidé de préparer des substrats sur lesquels les fonctions alcynes seraient substituées par des groupements alkyle. Ainsi, des réactions de méthylation des ènediynes **III.15**<sup>119</sup> ont été effectuées (Schéma III 16).

<sup>118</sup> Gracias, V., Gasięcki, A. F., Djuric, S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 9049–9052.

<sup>119</sup> Llobat, A., Escorihuela, J., Sedgwick, D. M., Rodenes, M., Román, R., Soloshonok, V. A., Han, J., Medio-Simón, M., Fustero, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 4193–4207.



## Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes



**Schéma III 16**

Le traitement par LiHMDS des ènediynes **III.16** suivi d'un ajout de iodométhane a permis d'accéder aux substrats méthylés **III.32a-e** avec des rendements compris entre 58% et 94%.

Une fois ces substrats synthétisés, leur réactivité en métathèse désymétrisante a pu être évaluée (**Schéma III 17**)

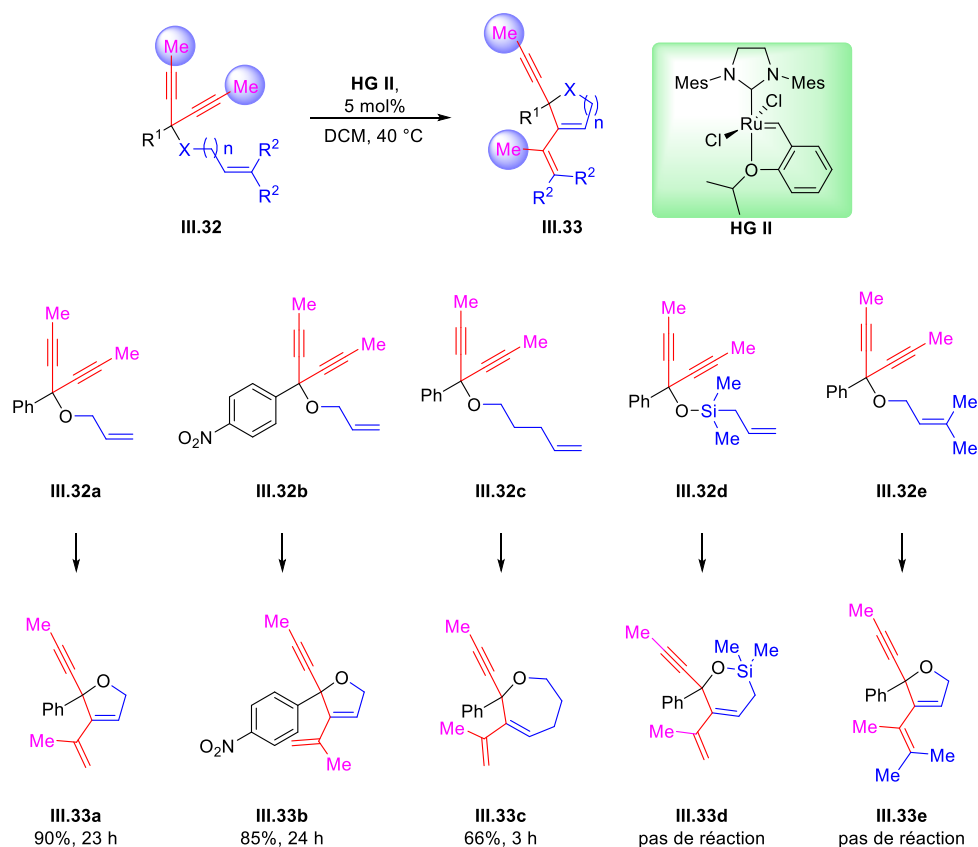


Schéma III 17

Les résultats de ces tests catalytiques ont montré que les substrats non substitués sur le motif allylique permettent de conduire à des conversions totales et les hétérocycles **III.33a**, **III.33b** et **III.33c** ont été isolés avec de bons rendements (66% à 90%) en présence de 5 mol% de catalyseur. En revanche, les ènediynes **III.32d** et **III.32e** n'ont pas conduit à la formation des cibles visées. La présence d'un atome de silicium dans un cas et le degré de substitution de l'alcène dans l'autre pourraient être responsables de ce manque de réactivité. La gêne stérique induite par ces motifs pourrait expliquer une difficulté d'approche des insaturations pour le méthylidène ruthénié. On notera enfin que l'utilisation d'un additif s'est avérée superflue dans ces situations.

A ce stade de notre étude méthodologique, il semblerait que le degré de substitution des alcynes soit véritablement un paramètre clé. Afin de vérifier le caractère inhibiteur des alcynes terminaux par rapport aux alcynes substitués, une réaction mettant en compétition les substrats **III.16d** et **III.32c** a été mise en œuvre (**Schéma III 18**).

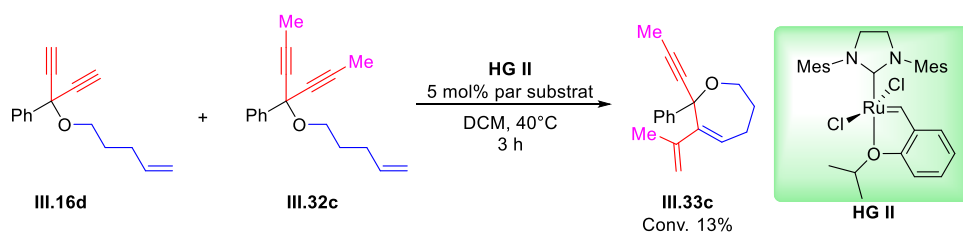


Schéma III 18

Dans ce cas, l'utilisation de 10 mol% (5 mol% par substrat) de catalyseur de **HG II** a permis d'accéder à une conversion de seulement 13% en produit **III.33c**, alors que sans l'ènediynes **III.16d**, le rendement était de 66%. Il existe manifestement une inhibition du catalyseur par les diynes terminaux. Ce résultat semble confirmer l'importance du substituant présent sur la fonction alcyne et nous a donc incités à investiguer plus en avant ce phénomène. Pour ce faire, la synthèse de nouveaux

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

substrats substitués ( $R^2 = \text{Me}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{-OBn}, \text{CH}_2\text{-OMe}, \text{CO}_2\text{Me}$  et  $\text{Br}$ ) a été envisagée (**Schéma III 19**).

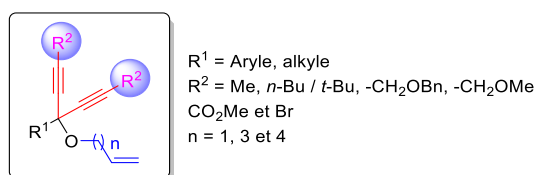


Schéma III 19

#### III.4-b Préparation d'ènediynes substitués

Dans ce contexte, une nouvelle série de diynols a été préparée (**Schéma III 20**).

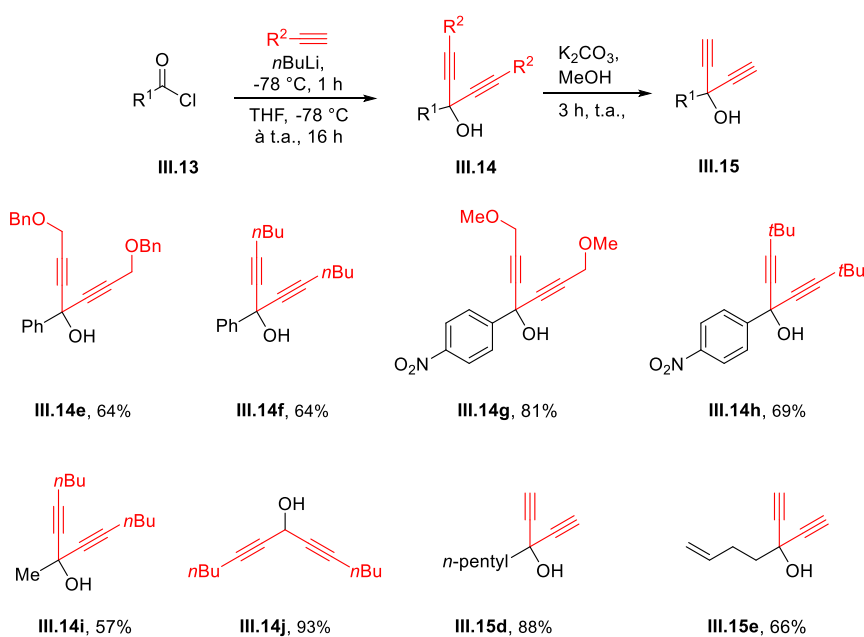


Schéma III 20

La double addition d'alcynures de lithium sur des chlorures d'acides **III.13** a permis d'accéder à huit diynols avec de bons rendements compris entre 57 et 93%.

En appliquant les conditions de O-fonctionnalisation décrites précédemment, quinze nouveaux ènediynes (**III.16i-w**) ont été préparés avec de bons rendements compris entre 75 et 95% (**Schéma III 21**).

## Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

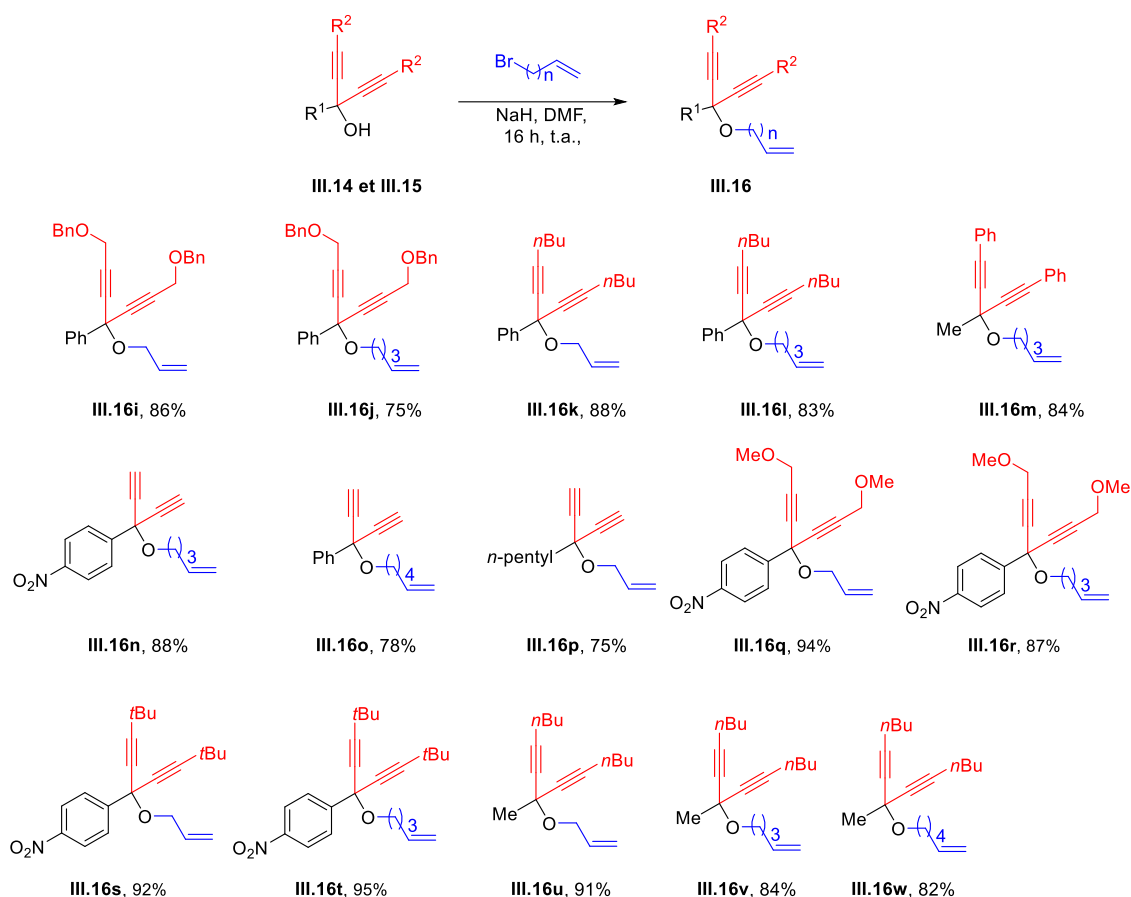


Schéma III 21

En revanche, la O-alkylation n'a pas pu être réalisée sur le diynol **III.14j** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = n\text{Bu}$ ) en suivant le protocole classique décrit sur le schéma précédent, et l'ènediynes **III.16x** a été obtenu sous une forme de traces (**Schéma III 22**).

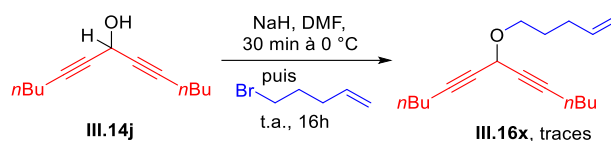


Schéma III 22

En effet, une déprotonation de la position *bis*-propargylique pourrait entraîner la formation de sous-produits, comme décrit par l'équipe de Mioskowski.<sup>120</sup> Une fois le composé **III.14j** O-alkylé, une déprotonation de la position *bis*-propargylique pourrait

<sup>120</sup> Brossat, M., Heck, M.-P., Mioskowski, C., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5938–5941

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

généraliser les intermédiaires nucléophiles **III.34** et **III.35** entraînant ainsi la formation d'un mélange complexe d'isomères **III.16x**, **III.36** et **III.37** après réaction avec l'agent électrophile (**Schéma III 23**).

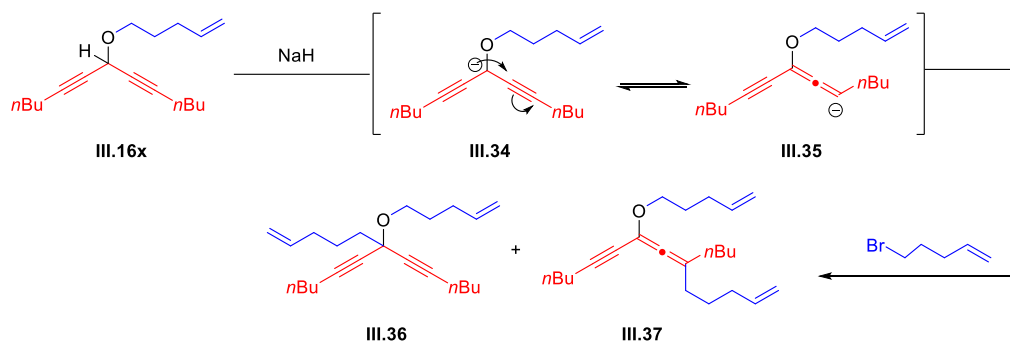
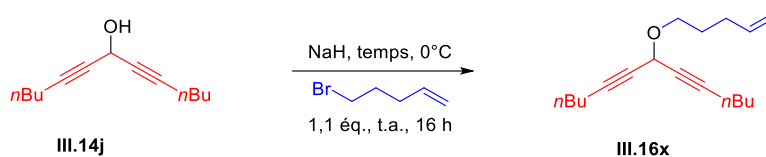


Schéma III 23

Une étude concernant l'optimisation de la synthèse de ce composé a alors été amorcée (**Tableau III 5**).



Entrée	Sol.	Base / temps	Conv.	Rdt
1	DMF	1,1 éq., 30 min	100%	trace
2	THF	1,1 éq., 30 min	100%	trace
3	DMF	Sans base	0%	/
4	DMF	1 éq., <b>10 min</b>	n.d.	24%

n.d. : non déterminé

Tableau III 5

La déprotonation du composé **III.14j** par NaH (1,1 éq.) dans le DMF ou le THF, suivie de l'ajout du 1-bromopent-4-ène a conduit à une conversion totale du produit de départ mais seules des traces du composé cible ont été détectées par RMN  $^1\text{H}$  (**Tableau III 5, entrées 1 et 2**). Ensuite, la réaction a été effectuée en absence de base, mais aucune conversion n'a été détectée par RMN  $^1\text{H}$  (**Tableau III 5, entrée 3**). Enfin, une réduction du nombre d'équivalents de base (NaH, 1 éq.) et du temps de contact

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

base / substrat (10 min) a permis l'observation de l'ènediynes **III.16x** pour la première fois sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel (**Tableau III 5, entrée 4**). Le composé **III.16x** a été obtenu après purification chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange de solvant toluène et cyclohexane avec un rendement 24% (**Tableau III 5, entrée 4**).

Ensuite, la C-méthylation des ènediynes **III.16n** et **III. 16p** a été conduite. Les alcynures de lithium ont été formés par action de LiHMDS puis piégés par du iodométhane pour conduire aux cibles **III.32f-h** avec d'excellents rendements de 94% et 98% (**Schéma III 24**).

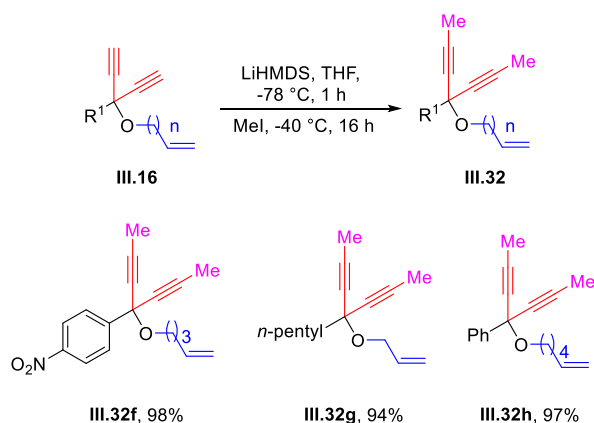


Schéma III 24

En parallèle, le composé **III.38** a quant à lui été obtenu par O- et C-méthylation simultanée de l'ène-diynol **III.15e** (**Schéma III 25**).

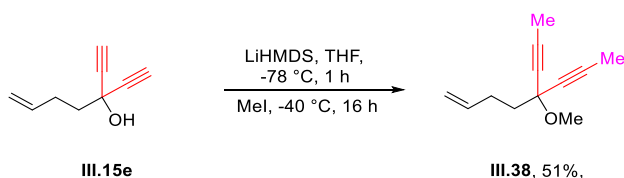


Schéma III 25

Notre objectif étant toujours de varier la nature du substituant de l'alcyne, notre choix s'est également tourné vers l'introduction de fonctions ester en cette position.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

Pour ce faire, le traitement d'ènediynes **III.16** par du  $n\text{-BuLi}^{121}$  suivi d'un piégeage au chloroformiate de méthyle a permis d'obtenir les cibles **III.43a** et **III.43b** avec des rendements respectifs de 66 et 27% (**Schéma III 26**). Ce faible rendement pour le produit **III.43b** par la présence de nombreux sous-produits entraînant une purification compliquée.

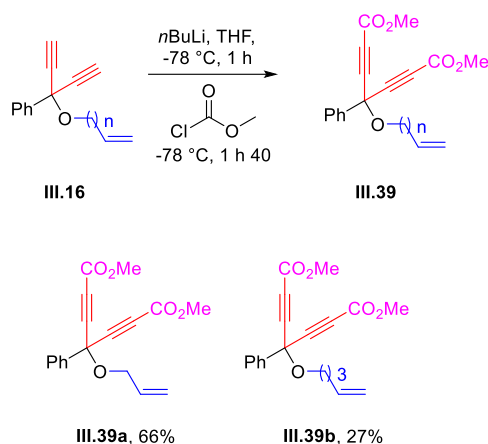


Schéma III 26

Enfin, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'ènediynes bromés, et le diynol bromé **III.40a** été obtenu avec un rendement de 73% après réaction entre le diynol **III.15a** et un mélange NBS /  $\text{AgNO}_3$  dans l'acétone à température ambiante (**Schéma III 27**).<sup>122</sup>

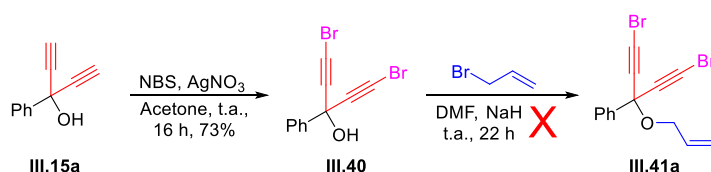


Schéma III 27

Cependant, la réaction d'O-allylation de **III.40** n'a malheureusement pas conduit à la formation de **III.41a**. Par conséquent, la bromation sur ènediynes terminaux **III.15** a été mise en œuvre en suivant un protocole identique au précédent (**Schéma III**

<sup>121</sup> Yamashita, M., Yamashita, T., Aoyagi, S., *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2204–2207.

<sup>122</sup> Sromek, A. W., Rubina, M., Gevorgyan, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10500–10501.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

28).<sup>123</sup> Deux composés bromés **III.41a** et **III.41b** ont ainsi été obtenus avec des rendements respectifs de 79 et 24%.

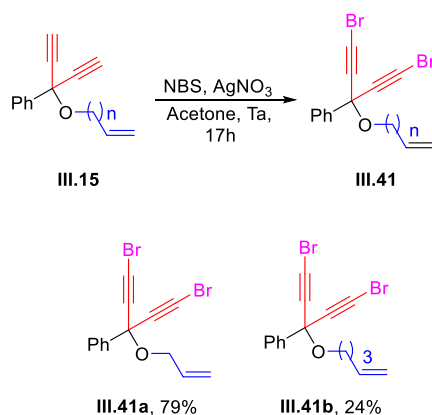


Schéma III 28

Afin de compléter la gamme de substrats, un dernier candidat a été préparé. Cette synthèse a débuté par l'O-allylation du phénol **III.42** pour obtenir l'éther **III.43** avec un rendement de 91% (Schéma III.29).<sup>124</sup> Ensuite, une double addition d'alcynure de lithium a été effectuée sur l'ester **III.43** pour obtenir l'ènediynes **III.44** avec un rendement isolé de 78%. Enfin, la déprotection du groupement TMS suivie de O- et C-méthylation simultanée a permis de conduire au produit **III.46** avec un rendement de 80%.

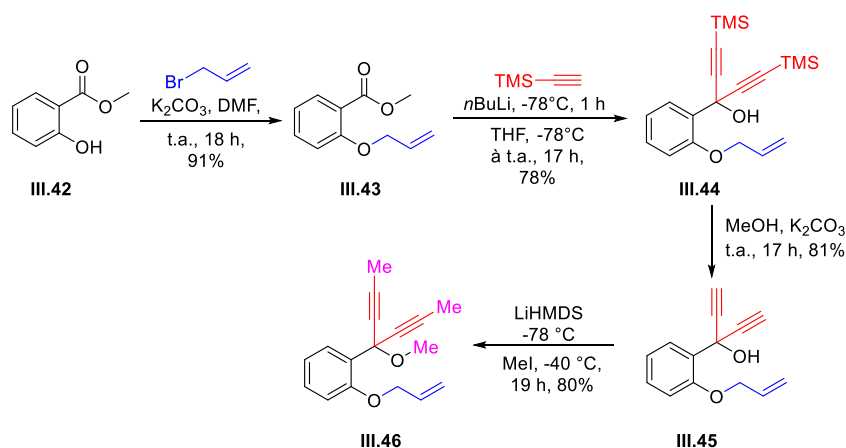


Schéma III 29

<sup>123</sup> Llobat, A., Escorihuela, J., de Arellano, C. R., Fustero, S., Medio-Simón, M., *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 2433–2445.

<sup>124</sup> Carrillo-Arcos, U. A., Rojas-Ocampo, J., Porcel, S., *Dalton Trans.*, **2015**, *45*, 479–483.



### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

Au bilan, vingt-quatre substrats ont été préparés, la plupart de ces composés étant obtenus avec de très bons rendements (**Figure III 1**).

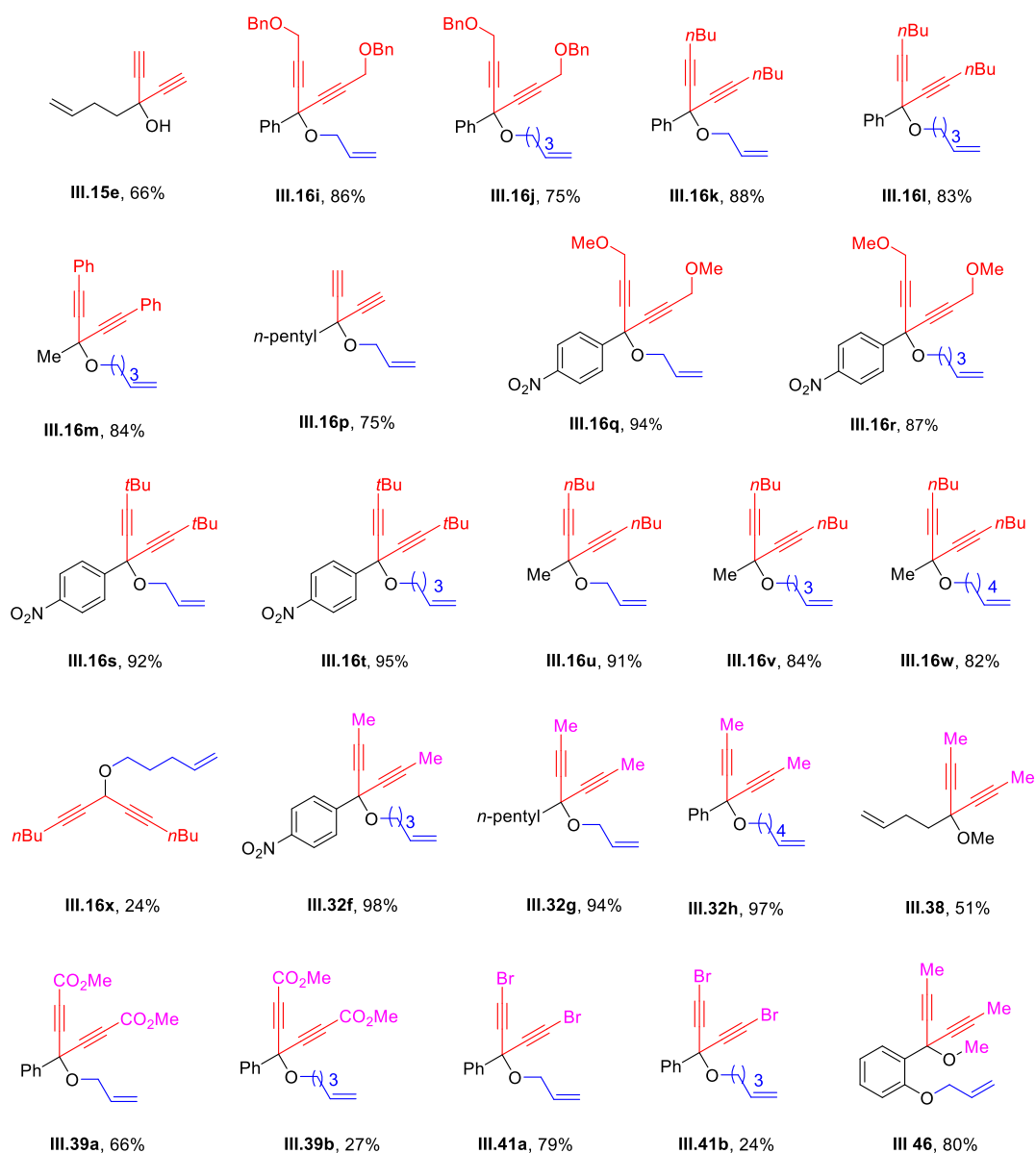


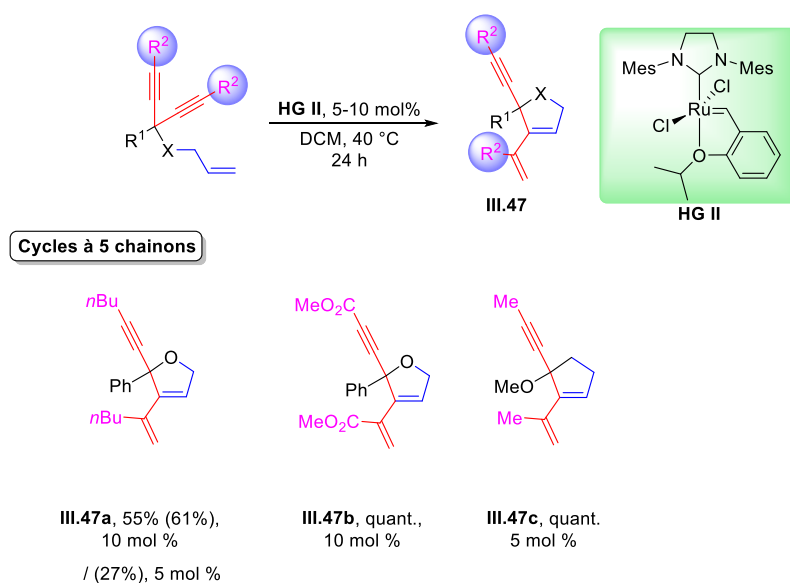
Figure III 1

#### III.4-c Étude de la réactivité d'ènediynes en métathèse

La réactivité en métathèse désymétrisante de ces ènediynes nouvellement préparés a été évaluée et les résultats sont présentés sur les **Schémas III 30, 31** et **32**.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation de cycles à cinq chaînons (**Schéma III 30**). L'utilisation de 5-10 mol% de catalyseur **HG II** a permis de convertir les substrats prochiraux **III.16k** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = n\text{Bu}$ ) et **III.43a** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{COOMe}$ ) en hétérocycles oxygénés **III.47a** et **III.47b** avec des rendements respectifs de 55% et quantitatif. La présence d'un groupement électroattracteur comme l'ester, semble avoir un impact positif sur la réactivité. Ensuite, le cyclopentène **III.47c** a pu être obtenu avec un rendement quantitatif en utilisant seulement 5 mol% de catalyseur **HG II**.



**Schéma III 30**

La préparation de composés hétérocycliques oxygénés à sept et huit chaînons a ensuite été investiguée (**Schéma III 31**). En présence de seulement 5 mol% de catalyseur **HG II**, les ène-diynes équipés de groupements *n*-butyle, méthyle, éther de méthyle ou encore éther benzylique ont conduit à des cycles à sept chaînons **III.47d-i** avec de bons rendements compris entre 51% et 96%. Par ailleurs, la formation de cycles à huit chaînons s'est avérée compatible avec notre méthodologie puisque deux composés **III.47j** et **III.47k** ont été obtenus sous ces conditions avec des rendements satisfaisants de 69 et 56%.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

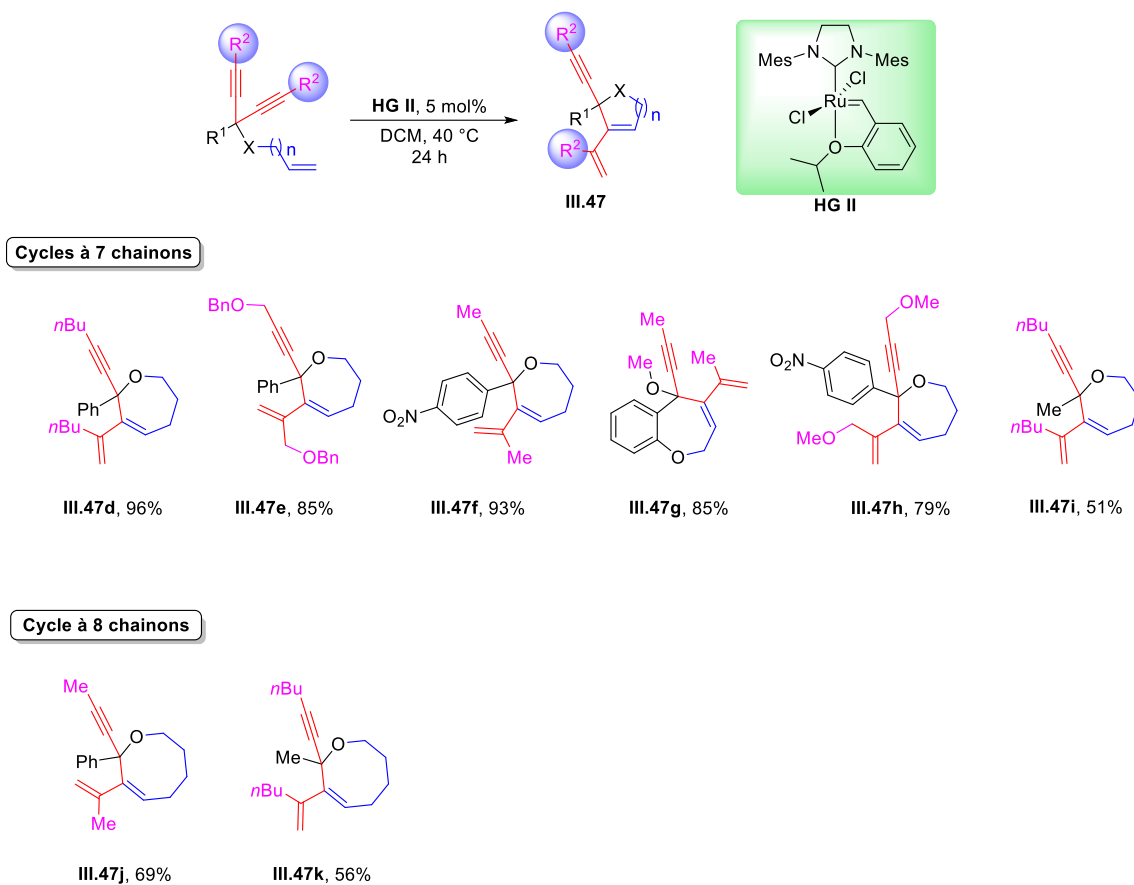


Schéma III 31

De manière moins satisfaisante, une partie des substrats n'a pas conduit aux produits souhaités (**Schéma III 32**).

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

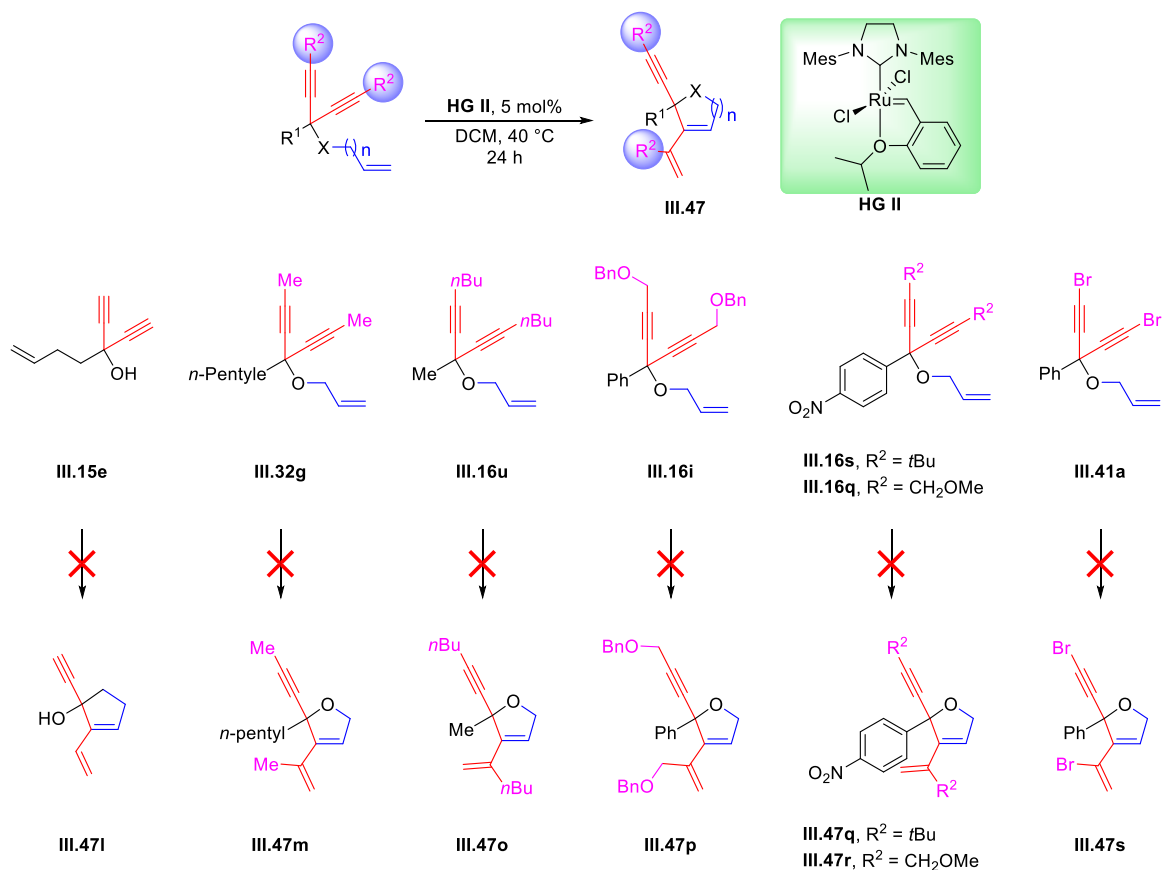
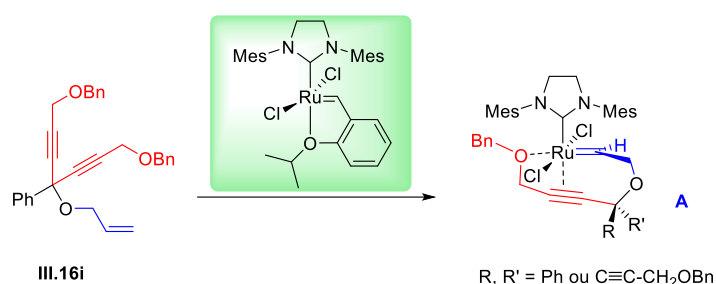


Schéma III 32

En comparant les structures des ènediynes non réactifs avec ceux qui réagissent, il s'avère difficile d'établir des règles précises. Tout d'abord, la faible réactivité du substrat **III.15e** a pu une nouvelle fois démontrer que la présence d'alcynes terminaux était rédhibitoire pour cette réaction car le produit **III.47i** n'a pas été identifié. De manière un peu plus étonnante, le composé équipé d'un groupement *n*-pentyle sur le carbone prochiral (**III.32g**) n'a pas pu être converti en hétérocycle **III.47m**. En comparant ce résultat avec ceux obtenus pour d'autres substrats analogues, notamment **III.33a** (Schéma III 17) comportant un groupement phényle, la chaîne *n*-pentyle pourrait perturber la réaction par une raison de la gêne stérique. Le carbone prochiral doté d'un substituant méthyle sur l'ènediynes s'est avéré moins adapté avec le complexe **HG II** par rapport au substrat présentant un groupement phényle puisque contrairement au produit **III.47a** (Schéma III 30), le produit visé **III.47o** ne s'est pas formé.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

D'autre part, la présence d'un groupement éther benzylique sur le motif alcyne n'a pas permis d'accéder au composé **III.47p**. Ce résultat a également été observé sur l'alcyne équipé par un éther méthylé pour le produit **III.47r**. Ce résultat est surprenant, étant donné que le composé **III.47h** est obtenu avec de bons rendements, la différence étant la taille du cycle formé. Une coordination du groupement alcoxy avec le métal pourrait stabiliser l'intermédiaire **A**, comme illustré sur **Schéma III 33**. Un phénomène similaire a d'ailleurs été rapporté par les équipes de Liu et Lee.<sup>125</sup>



**Schéma III 33**

De manière moins étonnante, le composé **III.16s** comportant des groupements *t*-butyle sur la triple liaison perturberait la métathèse par simple gêne stérique pour empêcher la formation du composé **III.47q**. Enfin, la présence d'atomes de brome sur l'ènediynes **III.41a** n'a pas permis d'obtenir le composé **III.47s**. Les bromoalcyne ne semblent donc pas compatibles avec la réaction de métathèse d'énynes.

Par ailleurs, les composé hétérocyclique à sept chaînons ci-dessous n'ont pas non plus être obtenus (**Schéma III 34**).

<sup>125</sup> Gupta, S., Su, S., Zhang, Y., Liu, P., Wink, D. J., Lee, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 7490–7500.

### Chapitre III. Métathèse d'enediynes et de diénynes

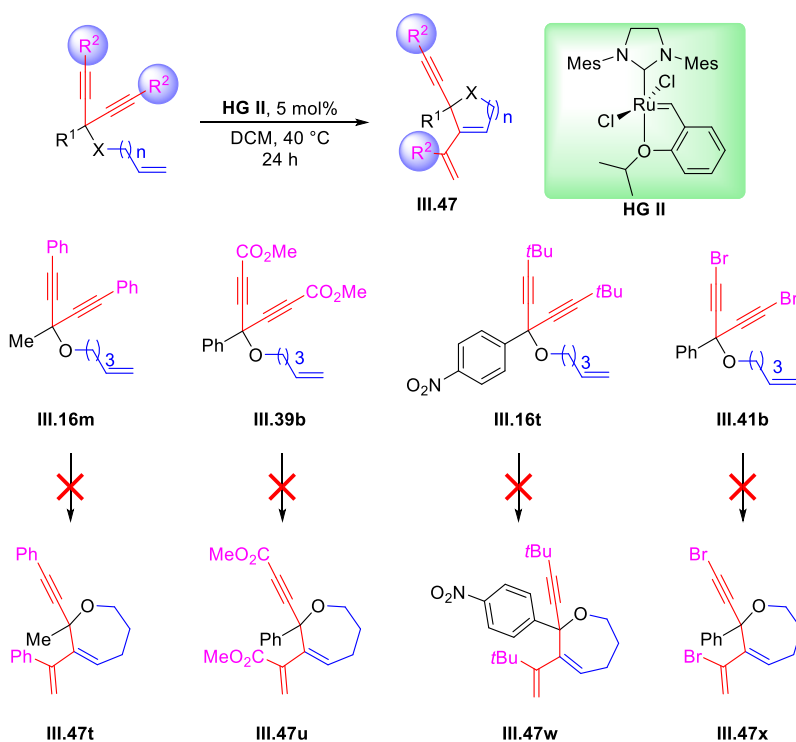


Schéma III 34

L'alcyne équipé par un groupement phényle n'a toujours pas pu être converti en composé **III.47t**. En comparant ce résultat avec ceux obtenus pour le composé similaire **III.29e** (voir page 114-115, **Tableau III 4**), la réaction nécessiterait un additif comme le 1,7-octadiène et un chauffage à 80 °C. De manière un peu plus étonnante, pour le composé comportant un groupement ester (**III.39b**), aucune formation de l'hétérocycle **III.47u** n'a été détectée par RMN  $^1\text{H}$ , la fonction ester pourrait former un intermédiaire stable similaire à l'intermédiaire **A** (Schéma III 33). Par contre, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer pourquoi le composé **III.47b**, comportant aussi des fonctions ester, est obtenu avec un bon rendement. Comme précédemment, la présence d'un groupement *t*-butyle perturberait ici aussi la réaction par gêne stérique pour inhiber la formation du composé **III.47w**. Enfin, comme observé lors de la tentative de formation de **III.47s** (Schéma III 32), la présence d'un atome de brome sur les fonctions alcynes ne favorise pas la formation de **III.47x**.

Au bilan, l'ajout d'un substituant sur les alcynes terminaux s'est avérée probante d'après les nouveaux résultats obtenus (Schéma III 30 et 31). Ce phénomène a déjà

été observé dans la littérature.<sup>29a,126</sup> La réaction de métathèse d'ènediynes n'est pas limitée aux substrats alkylés, mais elle est également adaptée à des ènediynes fonctionnalisés par des fonctions ester ou encore éther. Il est à noter que l'effet stérique semble important sur les motifs alcyniques ainsi que sur le carbone tertiaire pour cette réaction. Bien que tous les résultats ne soient pas complètement interprétables, la comparaison des résultats entre les cycles de petite taille (5 chaînons) et les cycles de plus grande taille (7 et 8 chaînons) semble démontrer que les effets stériques sont plus contraignants pour la formation de cycles à 5 chaînons.

#### III.5- Synthèse d'ènediynes azotés/soufrés étude de leur réactivité en métathèse

Au vu des résultats obtenus, l'effet du substituant sur la partie alcyne est crucial pour la réaction de métathèse désymétrisante. A ce stade, l'accès à des hétérocycles oxygénés a été validé. Afin d'étendre le champ d'action de cette méthodologie, nous nous sommes intéressés à la préparation de substrats de métathèse nous permettant d'envisager la formation ultérieure d'hétérocycles azotés et soufrés. Ainsi, les cibles **III.50**, **III.51** et **III.52** ont été choisies (**Figure III 2**).

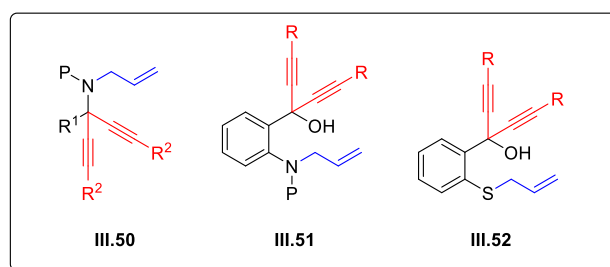


Figure III 2

La première stratégie de synthèse que nous proposons, consiste en la préparation de l'ènediynes **III.53** à partir de chlorure d'acide **III.13**. Tout d'abord un couplage de Sonogashira pourrait conduire à cétone **III.53**, puis une condensation du produit ainsi

<sup>126</sup> Villar, H., Frings, M., Bolm, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 55–66.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

obtenu avec l'allylamine permettrait d'accéder à l'imine **III.54**. Cette dernière subirait ensuite l'addition d'un alcynure de lithium et enfin une étape de *N*-protection fournirait l'ènediynes **III.50** (Schéma III 35).

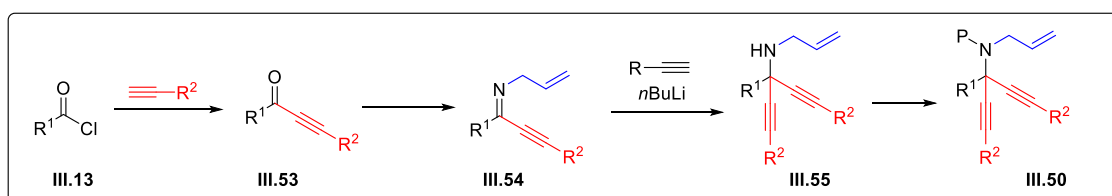


Schéma III 35

Selon la stratégie décrite, un couplage de Sonogashira entre le chlorure de benzoyle et le triméthylsilylacétylène<sup>127</sup> a d'abord été réalisé pour conduire au composé **III.53a** avec un rendement isolé de 83%. La condensation de la cétone ainsi obtenue avec l'allylamine a permis d'obtenir l'imine **III.54** avec une conversion totale. Cependant, l'étape suivante d'addition nucléophile de l'alcynure de lithium généré à partir du triméthylsilylacétylène n'a pas donné lieu à la formation de l'ènediynes **III.55**. Une autre voie de synthèse a alors été repensée pour la suite.

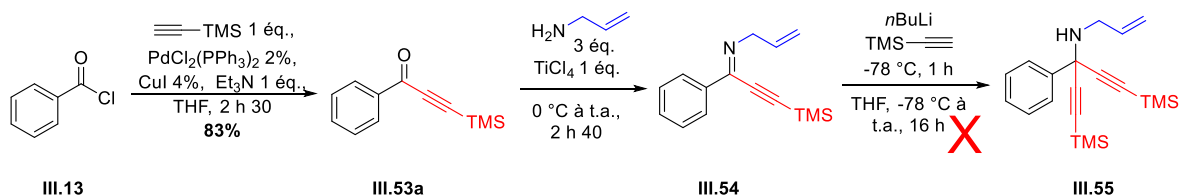


Schéma III 36

Très récemment, l'équipe de Zhu a décrit une stratégie pour la synthèse de l'amine **III.57** (Schéma 37).<sup>128</sup>

<sup>127</sup> Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Jajarmi, S., *Synlett*, **2011**, 311–314.

<sup>128</sup> Wu, R., Lu, J., Cao, T., Ma, J., Chen, K., Zhu, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 14916–14925.



### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

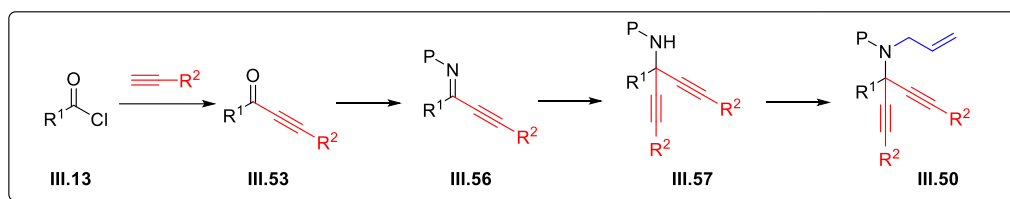


Schéma III 37

Une simple *N*-allylation de cette amine **III.57** permettrait d'accéder aux composés cibles **III.50**. Par conséquent, le couplage de Sonogashira entre le chlorure d'acide **III.13** et l'alcyne **III.8b** a été réalisé et la cétone **III.53b** a été isolée avec un rendement de 88% (**Schéma III 38**). Cette fois-ci, un alcyne substitué par un groupement triisopropylsilyle au lieu de triméthylsilyle a été sélectionné pour mieux résister aux conditions rencontrées lors de l'étape d'addition nucléophile sur l'imine. Ensuite, l'imine **III.56** a été obtenue avec un rendement isolé de 64% après réaction entre la cétone **III.53b** et la tosylamine en présence d'un acide de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ). L'imine tosylée ainsi obtenue a subi une addition nucléophile de l'alcyne de lithium généré à partir du triméthylsilylacétylène pour fournir le composé **III.57** avec un rendement de 90%. Puis, une étape de *N*-allylation a conduit à la formation de l'ènediynes **III.50** avec un rendement de 70%. Une ultime étape de coupure des groupements TMS (traitement  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) et TIPS (traitement TBAF) a permis de fournir l'ènediynes **III.58** avec un rendement de 68% (**Schéma III 38**).

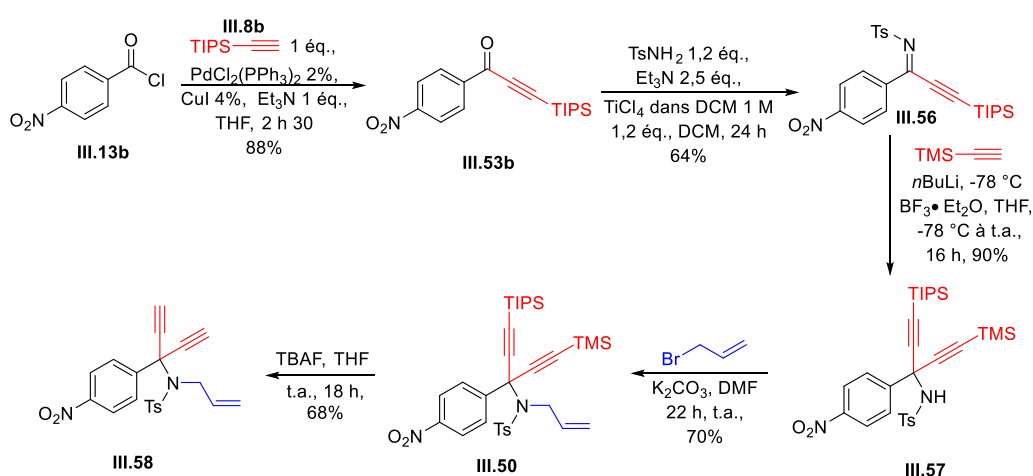


Schéma III 38

### Chapitre III. Métathèse d'enediynes et de diéniynes

En parallèle, la préparation des substrats **III.51** a été abordée en s'inspirant de la synthèse mise en œuvre pour accéder au composé **III.46** et en utilisant l'antranilate de méthyle **III.59** (au lieu du salicylate de méthyle **III.42**) comme composé de départ (**Schéma III 39**). La première étape de *N*-tosylation a permis d'accéder au composé **III.60** avec un rendement de 93%. Ensuite, une *N*-allylation de l'aniline a permis d'obtenir le produit **III.61** avec un rendement de 79%. Malheureusement, la réaction de double addition de l'alcynure de lithium issu du TMS-acétylène sur la fonction ester n'a conduit à la formation du produit **III.51** que sous forme de traces. La fonction alcool formée dans le composé **III.51** semble être instable en présence de groupement tosylate car le signal de l'alcool tertiaire n'a pas pu être détecté en RMN <sup>1</sup>H.

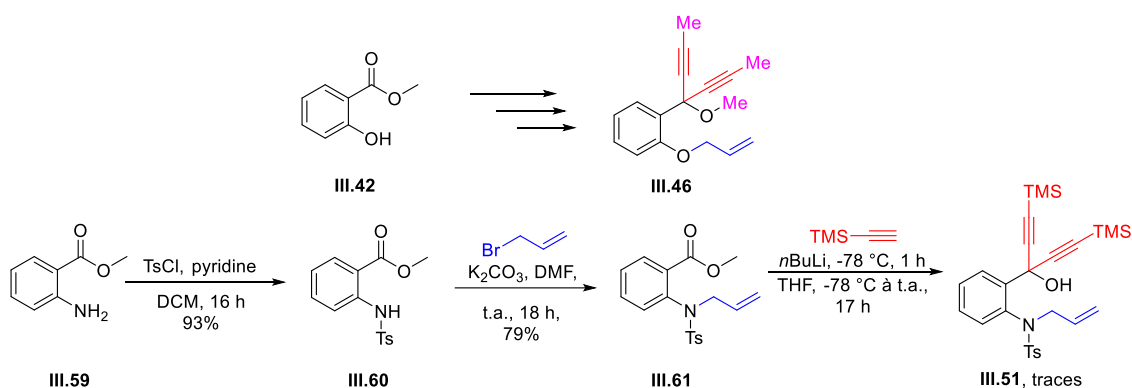


Schéma III 39

En parallèle, nous avons tenté de synthétiser un substrat équipé d'un atome de soufre **III.52** (**Schéma III 40**). Ainsi, une voie de synthèse similaire à la précédente a été envisagée. La *S*-allylation du composé **III.62** a été conduite pour fournir le produit **III.63** avec un rendement de 95%. Néanmoins, comme précédemment, la fonction alcool du composé **III.52** n'est pas stable en milieu basique en présence d'un thio-allyle.

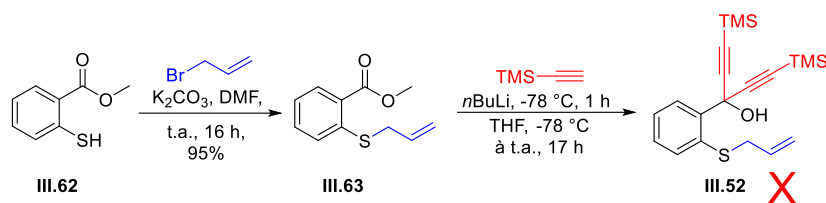


Schéma III 40

Par manque de temps, la synthèse des ènediynes **III.51** et **III.52** n'a pas pu être optimisée. Cependant, un premier test de réactivité en métathèse désymétrisante de l'ènediynes **III.58** a été effectué (**Schéma III 41**).

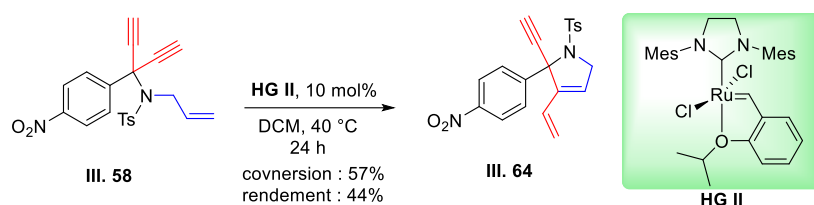


Schéma III 41

L'utilisation des conditions optimisées en série « oxygénée » ont permis de conduire à une conversion de 57% en présence de 10 mol% de catalyseur **HG II**, et l'hétérocycle **III.64** a été isolé avec un rendement isolé de 44% (**Schéma III 41**). Ce résultat préliminaire est encourageant et la suite du travail consistera en la synthèse des ène-diynes substitués par des groupements méthyle et *n*-butyle sur les fonctions alcyne en vue d'obtenir de meilleures conversions.

### III.6- Valorisation des produits de métathèse

Comme présenté précédemment, la réaction de métathèse d'ènyne est un outil puissant permettant la formation de diènes. A l'instar des travaux de Kotha<sup>129</sup> et Dixneuf<sup>130</sup>, des réactions de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder nous permettraient d'accéder à des structures de type **III.66** et une oxydation subséquente permettrait de

<sup>129</sup> Kotha, S., Sreenivasachary, N., Brahmachary, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 787–792.

<sup>130</sup> Sémeril, D., Cléran, M., Bruneau, C. Dixneuf, P. H. N., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 184–187.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

former des hydroisobenzofuranes de type **III.67** (Schéma III 42). Ces architectures moléculaires sont présentes dans des molécules d'intérêt, comme par exemple le Citalopram **III.68**, molécule utilisée en tant qu'agent anti dépression.<sup>131</sup>

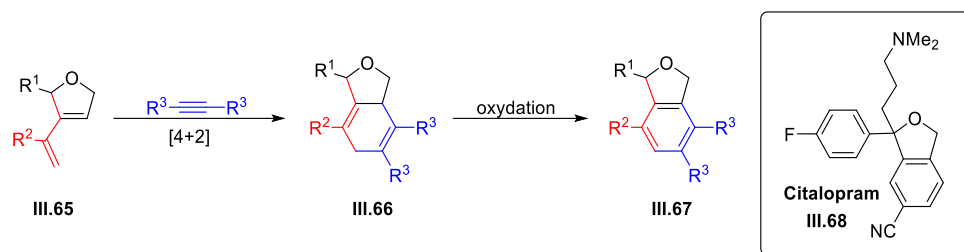


Schéma III 42

Dans un premier temps, la réaction de cycloaddition entre le diène **III.33a** et l'éthyndicarboxylate de diméthyle DMAD (2 éq.) a été effectuée dans le toluène à 110 °C (Schéma III 43). Cette réaction a conduit au produit **III.69** avec un rendement isolé de 91% et un ratio diastéréoisomérique de 55 : 45.

La stabilité des diènes non conjugués comme **III.69** étant précaire, une séquence « *one-pot / two steps* » a été privilégiée pour donner directement les composés aromatiques **III.70**. Pour ce faire, le dihydrofurane (R = *p*-nitro-phényl) **III.33b** a été soumis conditions réactionnelles de cycloaddition précédemment décrites et une fois la conversion totale atteinte, 6 équivalents de DDQ ont été ajoutés au mélange réactionnel. Ce travail a permis de conduire à l'hydroisobenzofurane **III.70b** avec un rendement de 53%.

<sup>131</sup> Pramanik, C., Hivarekar, R. R., Deshmukh, S. S., Tripathy, N. K., Kotharkar, S., Chaudhari, A., Gurjar, M. K., *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16, 824–829.

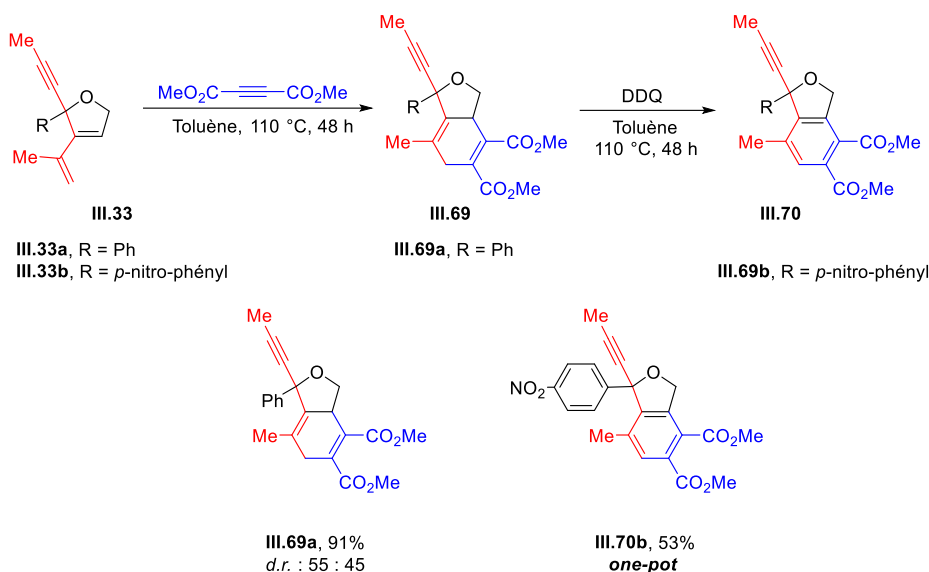


Schéma III 43

### III.7- Synthèse de diénynes et étude de leur réactivité en métathèse

Dans le contexte défini ci-avant, la synthèse de diène-ynes a été considérée. Pour ce faire, une stratégie de vinylation d'ester et de O-propargylation successive a été envisagée (Schéma III 44).

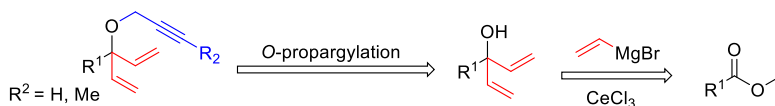


Schéma III 44

L'addition du bromure de vinylmagnésium sur le benzoate d'éthyle permet de conduire au diénole III.71 avec un rendement de 57% en présence d'un acide Lewis CeCl<sub>3</sub><sup>132</sup> (Schéma III 45).

<sup>132</sup> Ndungu, J. M., Larson, K. K., Sarpong, R., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5845–5848.

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

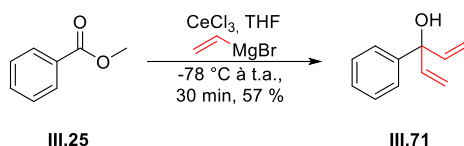


Schéma III 45

Ensuite, une étape d'O-propargylation a été réalisée (**Schéma III 46**).

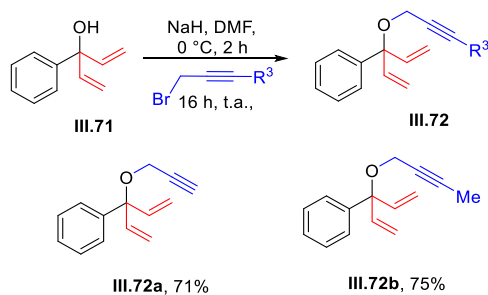


Schéma III 46

L'alcool **III.71** a été agité 2 h dans du DMF à 0 °C en présence d'hydrure de sodium afin de former l'alcoolate correspondant, avant de réagir par substitution nucléophile sur le dérivé bromé. Ainsi, les composés **III.72a** et **III.72b** ont été isolés avec des rendements respectifs de 71% et 75%.

La réactivité des diène-yne **III.72a** et **III.72b** en métathèse a été évaluée et les résultats sont présentés sur le **Schéma III 47**.

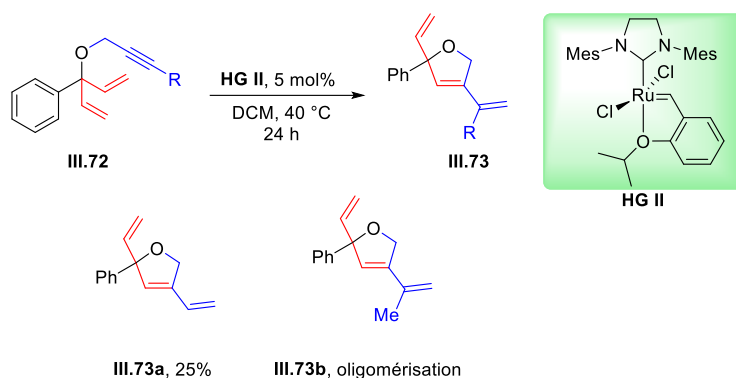


Schéma III 47

L'utilisation de 5 mol% de catalyseur **HG II** a permis d'accéder à une conversion

totale pour les deux diénynes **III.72a** et **III.72b** après 24 h de réaction à 40 °C dans du dichlorométhane. Cependant, le produit **III.73a** a été isolé avec un rendement de seulement 25% en raison de la formation de produits secondaires non identifiés par RMN <sup>1</sup>H. Par ailleurs, aucune trace du produit **III.73b** n'a pu être détectée et des oligomères ont probablement été obtenus à l'issue de la réaction de métathèse.

## III.8- Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, une gamme de substrat de type ènediynes a été préparée. Au global, 46 composés ont été synthétisés avec des bon rendements. Une étude concernant la réactivité de ces ènediynes en métathèse désymétrisante a été conduite. Les conditions adéquates qui découlent de cette optimisation sont les suivantes : utilisation du catalyseur **HG II** (5-10 mol%) dans le dichlorométhane à 40 °C. Il ressort de cette étude que la nature des substituants sur les fonctions alcyne représente un paramètre crucial pour obtenir une réactivité satisfaisante. En effet, les réactions de cyclisation par métathèse ènediynes équipées d'alcyne terminaux semblent poser problème dans de nombreux cas. La réaction de métathèse désymétrisante impliquant des ènediynes substitués par des groupements méthyle, *n*-butyle ou encore ester sur la fonction alcyne a permis d'obtenir les hétérocycles ciblés avec de bons rendements. Enfin, un premier exemple de métathèse d'ènediynes impliquant un substrat azoté a également été abordé et laisse présager un potentiel intéressant pour la suite. Au bilan, 18 composés hétérocycliques originaux ont été préparés en s'appuyant sur cette méthodologie (**Figure III 3**).

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

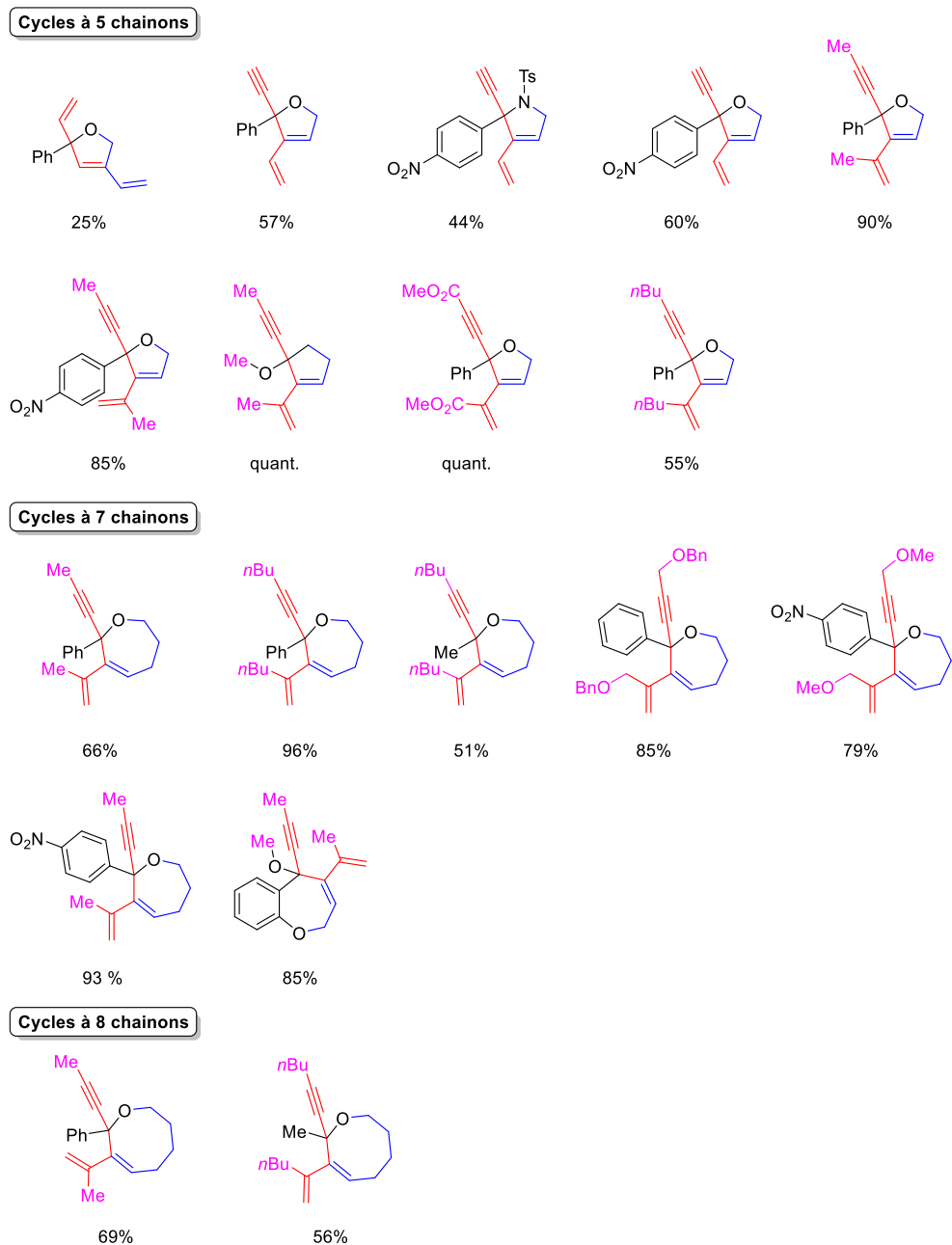


Figure III 3

A l'avenir, la préparation de l'ènediène **III.16x** sera à nouveau étudiée, afin de vérifier l'influence de la taille du substituant sur le carbone prochiral vis-à-vis de la réactivité en métathèse (**Schéma 48**).



### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diéniynes

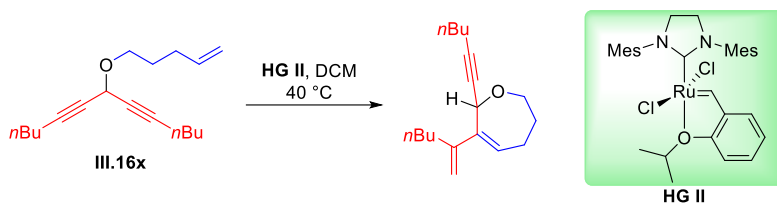


Schéma III 48

L'exemplification concernant la préparation d'hétérocycles azotés pourra également être menée (Schéma III 49). Des variations seront apportées concernant les substituants de la fonction alcyne, la taille du cycle et l'influence du groupe protecteur sur l'atome d'azote.

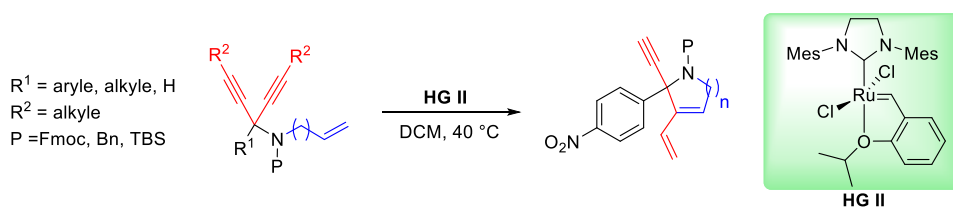


Schéma III 49

L'accès à des lactones pourrait également constituer une piste intéressante. Ainsi, la conversion des ènediynes III.74 permettrait après métathèse désymétrisante d'accéder à des squelettes de type III.75 (Schéma III 50).

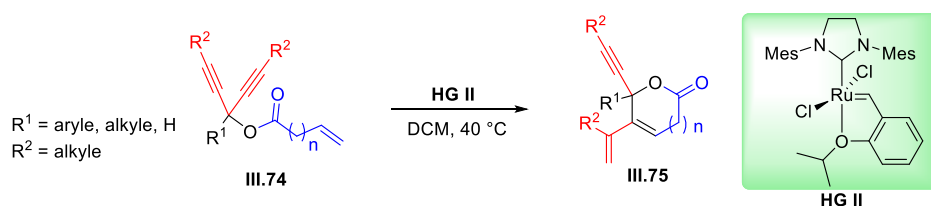


Schéma III 50

Enfin, notre objectif ultime étant de valoriser les dérivés d'hydroxyamides, le travail consistera à étudier la métathèse d'ènediynes *N*-protégés de type III.76 (Schéma III 51).

### Chapitre III. Métathèse d'ènediynes et de diénynes

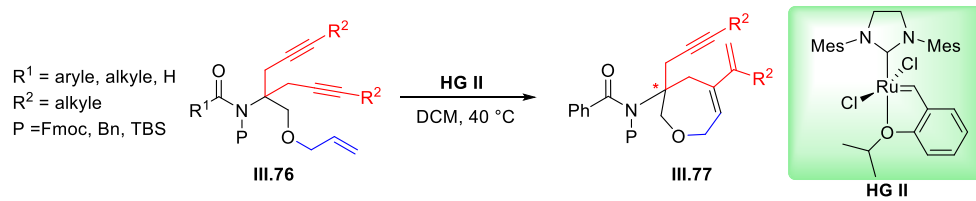


Schéma III 51

---

*Chapitre IV*

---



## Chapitre-IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

Dans ce chapitre, la poursuite de nos travaux consiste en la mise en œuvre d'une version asymétrique de la réaction de désymétrisation par métathèse d'ènediynes à travers l'utilisation de catalyseurs chiraux de ruthénium. En s'appuyant sur les résultats obtenus au chapitre précédent, les énantiomères de quatorze des dix-huit produits obtenus ont pu être séparés par CPG chirale ou HPLC chirale. Les structures de ces composés sont illustrées sur la **Figure IV 1**.

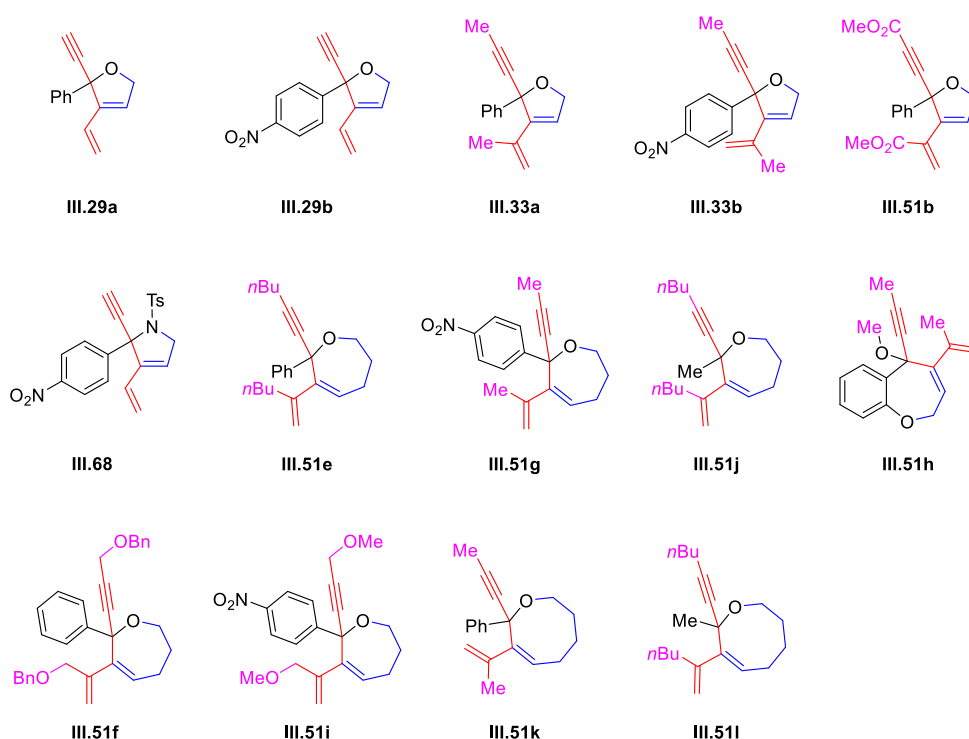


Figure IV 1

Ce chapitre a pour objectif de décrire les synthèses de catalyseurs chiraux et de retranscrire les résultats obtenus en catalyse asymétrique.

### IV.1- Synthèse des ligands chiraux de type CNH

Notre choix s'est porté sur la préparation des sels d'imidazolium chiraux **IV.1a** et **IV.1b** présentés sur la **Figure IV 2**.

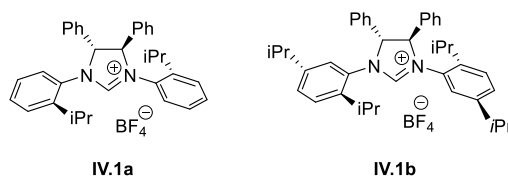


Figure IV 2

Ces ligands, déjà décrits dans la littérature par l'équipe de Grubbs,<sup>61</sup> associés au ruthénium ont démontré de bonnes performances en métathèse asymétrique pour des réactions impliquant notamment des triènes (voir chapitre I, page 49).

Le ligand **IV.1a** a été synthétisé en deux étapes (**Schéma IV 1**). Tout d'abord, un couplage de Buchwald-Hartwig a été réalisé entre le 2-bromocumène **IV.2** et la diamine chirale énantiopure **IV.3** pour conduire à la diamine secondaire **IV.4**. Le brut réactionnel a ensuite été engagé directement dans une réaction de cyclisation en utilisant l'orthoformiate de triéthyle en présence d'acide formique et de tétrafluoroborate d'ammonium. Le sel d'imidazolium **IV.1a** a été obtenu pur avec un rendement de 83% sur deux étapes.

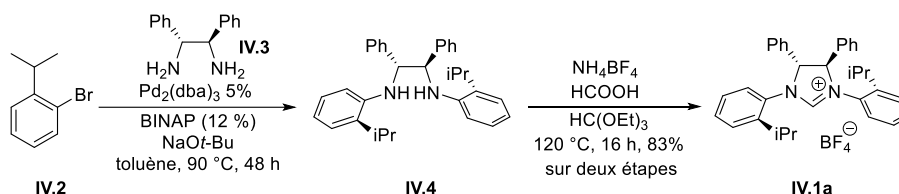


Schéma IV 1

La synthèse du second sel d'imidazolium **IV.1b** a débuté par la préparation du 2-bromo-1,4-diisopropylbenzène (**Schéma IV 2**). L'introduction d'un atome de brome a été réalisée *via* une substitution électrophile aromatique en présence de dibrome et de fer et a permis de conduire à un mélange de produits monobromé et dibromé **IV.7** avec un ratio de 5,9 : 1 après 7 jours de réaction. Ce mélange a été engagé dans un couplage de Buchwald-Hartwig avec l'amine chirale énantiopure **IV.3**, et une réaction de déhalogénéation a permis de conduire à la diamine secondaire **IV.8** avec un

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

rendement de 65% sur deux étapes. Enfin, le sel d'imidazolium **IV.1b** a été obtenu avec un rendement de 89% par une cyclisation entre la diamine **IV.8** et l'orthoformiate de triéthyle en milieu acide (**Schéma IV 2**).

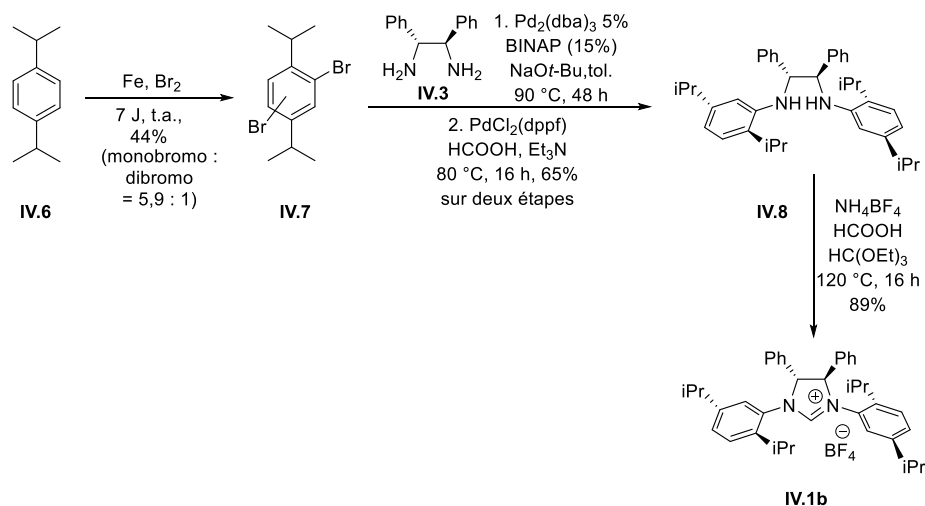


Schéma IV 2

### IV.2- Préparation des complexes de ruthénium chiraux

A la lumière des résultats obtenus pour la désymétrisation d'ènediynes en version racémique, le catalyseur de ruthénium de type Hoveyda-Grubbs II semble plus efficace que les autres complexes. Nous nous sommes donc tournés vers la préparation des complexes **Ru-chiral 1** et **Ru-chiral 3** décrits sur la **Figure IV 3**.

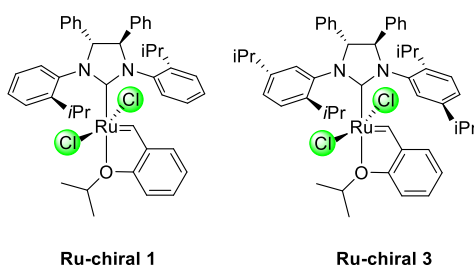
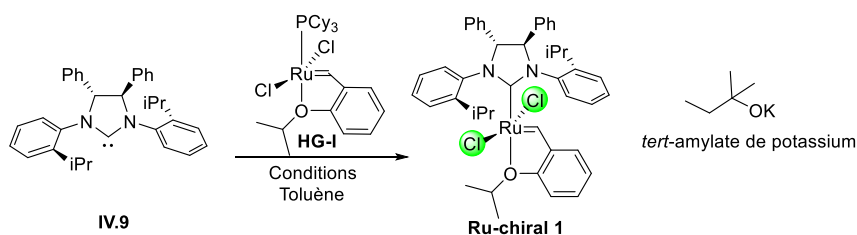


Figure IV 3

La synthèse de ces complexes, non décrits dans la littérature, a alors été entreprise en s'inspirant des conditions mises en œuvre pour la préparation de leurs

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

analogues de type Grubbs.<sup>61</sup> Les premiers résultats sont rassemblés dans le **Tableau IV 1**.



Entrée	Ligand	t/déprotonation	Base/éq.	T/°C, temps	Rdt
1	2 éq.	<i>in situ</i>	<i>t</i> -BuOK, 2,1	t.a., 4 h	0%
2	2 éq.	30 min	KHMDS, 2,1	t.a., 2 h 30	27%
3	1,5 éq.	30 min	KHMDS, 1,6	t.a., 2 h 30	0%
4	2 éq.	45 min	KHMDS, 2,1	t.a., 2 h 30	0%
5	2 éq.	45 min	KHMDS, 2,1	t.a., 4 h	0%
6	1 éq.	10 min	<i>t</i> -AmyLOK, 1,3	65, 16 h	0%
7	1 éq.	60 min	<i>t</i> -AmyLOK, 1,3	65, 16 h	38%
8	2 éq.	60 min	<i>t</i> -AmyLOK, 2,1	65, 16 h	51%

Tableau IV 1

L'équipe de Grubbs a fait mention de l'utilisation de l'hexafluorobutanolate de potassium comme base pour générer le carbène *N*-hétérocyclique. Cette base étant difficilement accessible (non disponible commercialement et fastidieuse à synthétiser), le premier essai a été effectué avec du *t*-BuOK pour former le carbène **IV.9** *in situ* en présence du complexe **HG I** (**Tableau IV 1**, entrée 1). Après quatre heures de réaction à température ambiante, aucune trace du complexe cible n'a été détectée par RMN <sup>1</sup>H. Ne disposant pas de boîte à gants, pour des raisons pratiques nous avons préféré utiliser des bases en solution (KHMDS et *t*-AmyLOK) pour générer l'espèce carbénique. En outre, le paramètre temps de contact base / sel d'azolium a été affiné afin de mieux maîtriser la méthode de génération du carbène. Ainsi, la réaction entre le sel **IV.1a** (2 éq.) et KHMDS (2,1 éq.) pendant 30 minutes suivie de l'ajout du catalyseur **HG I** a permis l'obtention du complexe visé avec un rendement de 27% après 2 h 30 d'agitation à température ambiante (**Tableau IV 1**, entrée 2). Afin d'améliorer ces conditions, une diminution de la quantité de ligand par rapport au métal a été



envisagée (**Tableau IV 1, entrée 3**). Dans ce cas, aucune trace du complexe **Ru-chiral 1** n'a été détectée. Par ailleurs, l'augmentation du temps de contact base / de sel d'azolium (45 minutes) n'a pas permis non plus la formation de notre cible (**Tableau IV 1, entrées 4 et 5**). A ce stade, l'utilisation d'une autre base a alors été considérée. En 2017, l'équipe de Grela a démontré que l'utilisation de *tert*-amylate de potassium était efficace pour ce type d'application, un nouvel essai a donc été effectué en suivant ces conditions.<sup>133</sup> Le sel d'azolium **IV.1a** a été laissé en présence de *tert*-amylate de potassium pendant 10 min, puis, une solution du complexe **HG I** a été ajoutée sur le mélange précédent avant d'être chauffé à 65 °C pendant 16 h (**Tableau IV 1, entrée 6**). Malheureusement le catalyseur cible n'a pas été obtenu. L'allongement du temps de contact base / sel d'azolium à 1 heure a permis d'obtenir notre cible avec un rendement de 38% (**Tableau IV 1, entrée 7**). Enfin, l'utilisation de deux équivalents de ligand par rapport au métal a permis d'affiner les conditions puisqu'un rendement de 51% a été observé pour cet essai (**Tableau IV 1, entrée 8**). Cette étude tend à démontrer que l'introduction du ligand chiral **IV.9** sur le complexe **HGI** n'est pas triviale. En effet, des conditions assez dures sont nécessaires pour ancrer notre carbène chiral sur le ruthénium. Par ailleurs, une étude approfondie du spectre RMN <sup>1</sup>H du complexe ainsi synthétisé a mis en évidence l'existence suspecte d'atropoisomères (**Figure IV 4**).

---

<sup>133</sup> Małecki, P., Gajda, K., Ablialimov, O., Malińska, M., Gajda, R., Woźniak, K., Kajetanowicz, A. Grela, K. *Organometallics*, **2017**, 36, 2153–2166.

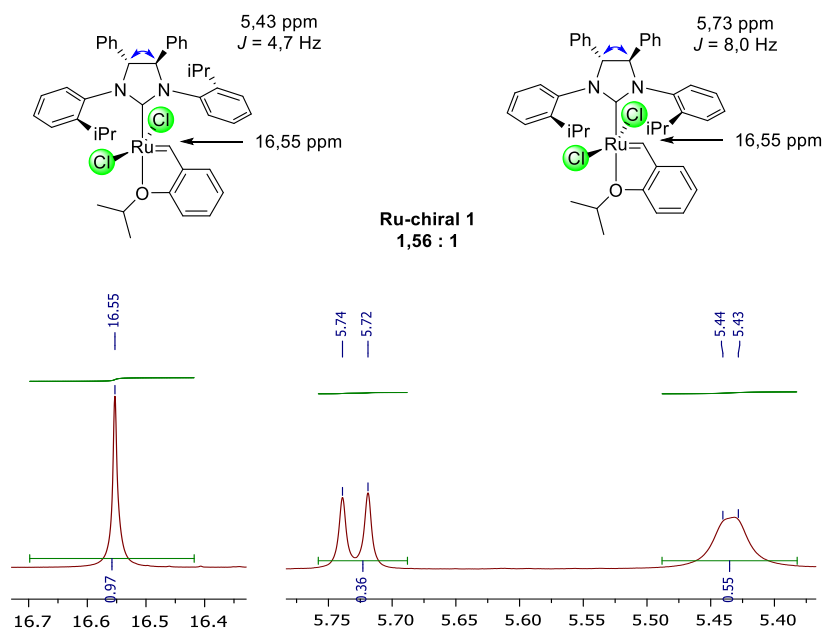


Figure IV 4

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du catalyseur **Ru-chiral 1**, un seul signal à 16,55 ppm a été observé pour l'atome d'hydrogène du groupement  $\text{Ru}=\text{CH}$ . Cependant, deux signaux différents ont été identifiés à 5,43 et 5,73 ppm pour les deux protons situés sur la partie « backbone » du ligand et selon la mesure des différentes intégrations, un ratio de 1,56 : 1 a été déterminé pour le mélange d'atropoisomères du catalyseur **Ru-chiral 1**. Ce type de phénomène a déjà été observé dans la littérature, notamment par l'équipe de Grisi.<sup>66a,c, 134</sup> Malheureusement, malgré de nombreuses tentatives de séparation par chromatographie sur gel de silice ou en encore par recristallisation, l'obtention d'un isomère pur du complexe **Ru-chiral 1** n'a pu être atteinte.

Afin de solutionner ce problème, notre attention s'est portée sur la préparation d'un analogue iodé de ce complexe, avec l'espoir d'aboutir à une séparation de nos deux atropoisomères. De plus, selon des précédents de la littérature,<sup>60</sup> les catalyseurs chiraux diiodés semblent plus performants que leurs analogues dichlorés pour la métathèse asymétrique (ARCM) comme présenté dans l'exemple ci-dessous (**Schéma IV 3**). Dans ce cas, le complexe iodé est généré *in situ* en présence de NaI.

<sup>134</sup> Perfetto, A., Costabile, C., Longo, P., Bertolasi, V., Grisi, F., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10492–10496.

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

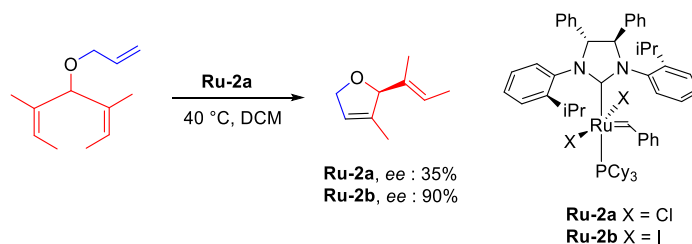


Schéma IV 3

Par ailleurs, l'équipe de Hoveyda a décrit une méthode pour isoler un catalyseur iodé **Ru-16c**, ce dernier étant obtenu après chauffage à 70 °C pendant une heure d'un mélange de catalyseur **Ru-16b** et de 10 équivalents de NaI (**Schéma IV 4**).<sup>73</sup>

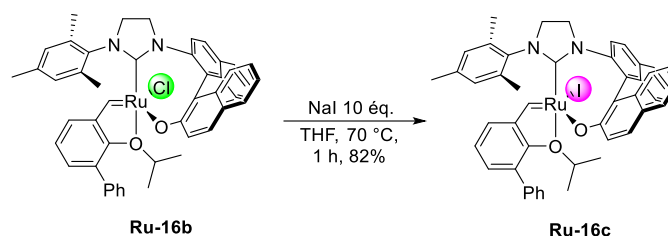
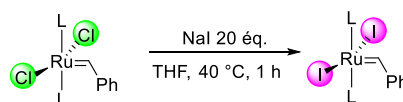


Schéma IV 4

Notre objectif étant d'isoler le complexe diiodé, cette méthode a été appliquée au complexe **Ru-chiral 1**, mais ces conditions se sont avérées inefficaces dans notre situation.

Nous nous sommes alors tournés vers des travaux très récents publiés l'équipe de Fogg (**Tableau IV 2**).<sup>135</sup>



Entrée	Cat.	Distribution(%)		
		Cl <sub>2</sub>	Cl/I	I <sub>2</sub>
1	G I	0	0	100
2	G II	43	0	54
3	HG I	0	0	100
4	HG II	94	6	0

<sup>135</sup> Blanco, C. O., Nascimento, D. L., Fogg, D. E., *Organometallics*, **2021**, *40*, 1811–1816.

Tableau IV 2

Il ressort de cette étude que les catalyseurs de première génération sont beaucoup plus prompts à subir l'échange de ligands halogène X que leurs congénères de seconde génération (**Tableau IV 2, entrées 1 vs 2 et entrée 3 vs 4**).

A la lumière de ces résultats, nous avons entrepris la préparation du complexe **IV.10** pour dans un second temps accéder à la cible **Ru-chiral 2**. Le complexe diodé **IV.10** a ainsi été obtenu à partir du catalyseur **HG I** avec un rendement de 97% (**Schéma IV 5**). Ensuite, les conditions développées pour la préparation de **Ru-chiral 1** ont permis la synthèse du catalyseur **Ru-chiral 2** avec un rendement isolé de 43%.

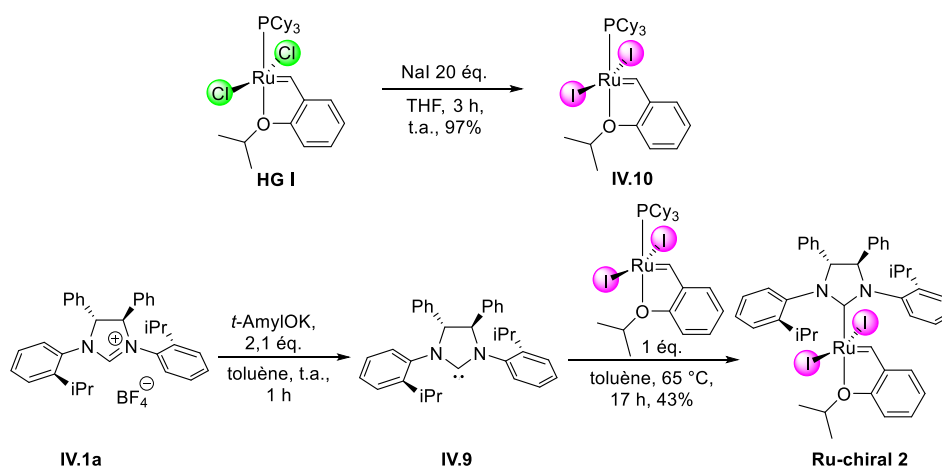


Schéma IV 5

Cependant, deux signaux caractéristiques ( $Ru=CH$ ) ont été décelés sur le spectre RMN <sup>1</sup>H vers 15,63 ppm et 15,58 ppm, indiquant la formation d'atropoisomères. Par ailleurs, en s'appuyant sur l'intégration des signaux des deux protons sur la partie « backbone » du ligand, un ratio de 1,24 : 1 a pu être mesuré pour ces isomères (**Figure IV 5**).

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

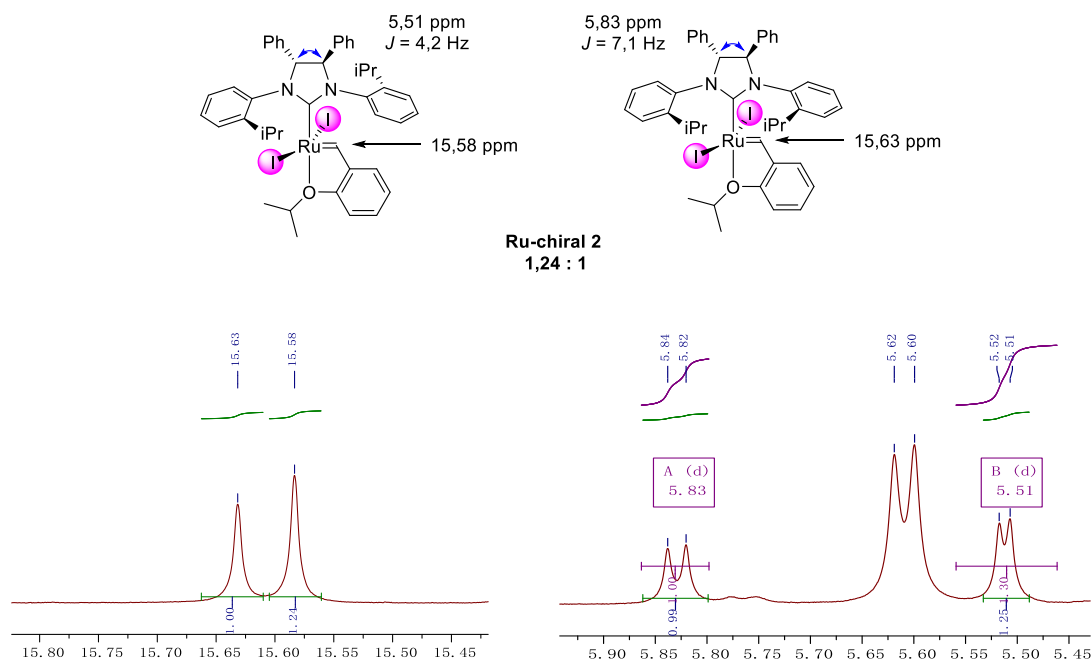


Figure IV 5

Là encore, nos tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ou encore par recristallisation n'ont pas permis de séparer les isomères.

Nous avons ensuite décidé de nous tourner vers la synthèse du catalyseur chiral **Ru-Chiral 3** équipé du ligand **IV.1b**, afin de vérifier si le phénomène d'atropoisomérisation était également observé (**Schéma IV 6**).

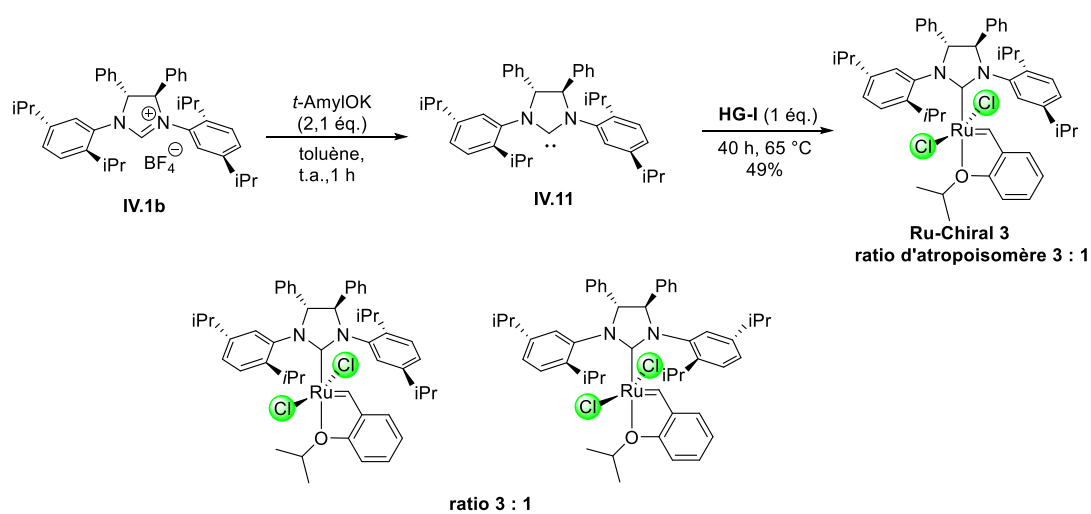


Schéma IV 6

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

Les conditions préalablement établies pour la préparation de **Ru-Chiral 1** ont été appliquées. L'utilisation de deux équivalents de ligand et 2,1 équivalents de *tert*-amylate de potassium ont permis d'accéder au complexe cible avec un rendement de 49% après la purification par chromatographie sur gel de silice. On notera ici que ce nouveau catalyseur a été obtenu au terme de 40 h de réaction (au lieu de 16 h) en raison de la gêne stérique relativement conséquente sur le ligand **IV.1b**.

Le phénomène d'atropoisomérisation a également été observé pour ce catalyseur et un ratio 3 : 1 a été mesuré par RMN  $^1\text{H}$ .

De la même manière que précédemment, la préparation d'un analogue iodé (**Ru-Chiral 1**) a été entreprise (**Schéma IV 7**).

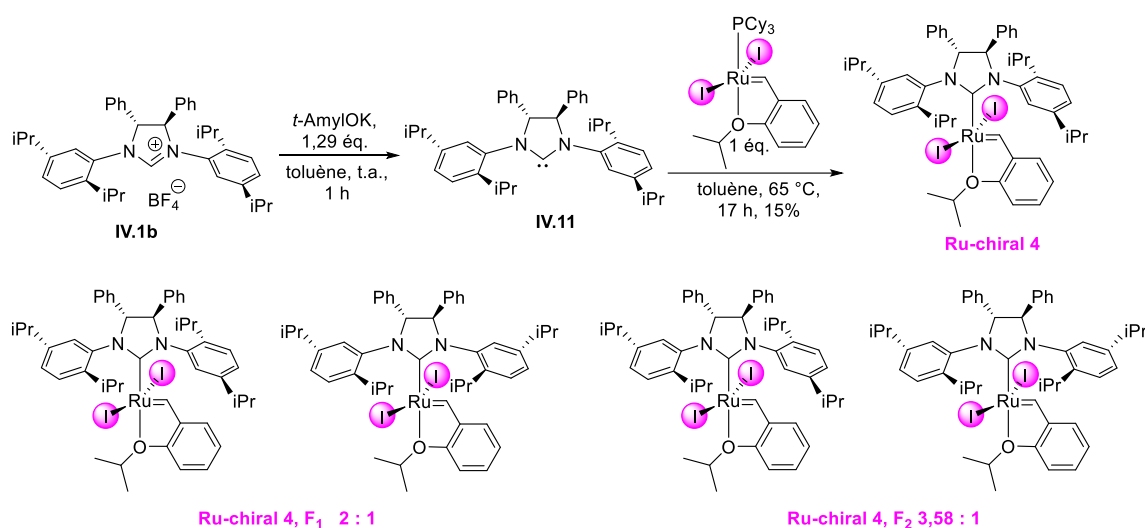


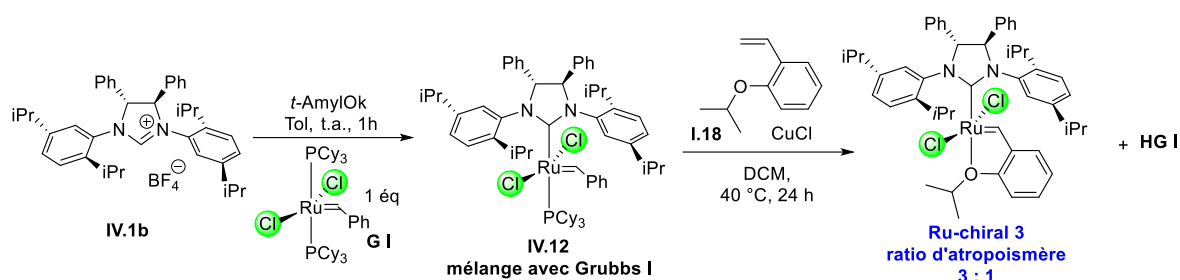
Schéma IV 7

En s'appuyant sur la stratégie décrite précédemment, le complexe **Ru-Chiral 4** a été obtenu avec un rendement isolé de 15%, encore une fois sous forme de mélange d'atropoisomères. La purification par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler deux fractions distinctes **Ru-chiral 4 F<sub>1</sub>** et **Ru-chiral-4 F<sub>2</sub>** pour lesquelles les ratios d'atropoisomères respectifs sont de 2 : 1 et 3,58 : 1.

Afin d'éviter la formation d'atropoisomères, une stratégie alternative a été investiguée. Cette stratégie implique la préparation du complexe **IV.12** décrit par

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

l'équipe de Grubbs<sup>61</sup> pour synthétiser la cible **Ru-chiral 4**, par introduction subséquente du ligand styrényl-éther (**Tableau IV 3**).



Entrée	IV.1b	Base	Conditions	Conv.	Cat.
1	2 éq	2 éq	65 °C, 16 h	47%	mélange avec G I
2	2,5 éq	2,6 éq	8 h, 60 °C, puis t.a., 14 h	50%	mélange avec G I

Tableau IV 3

Un premier essai pour accéder au catalyseur **IV.12** a été effectué en mettant en jeu le catalyseur de Grubbs I, le ligand **IV.1b** (2 éq.) et du *tert*-amylate de potassium (2 éq.) (**Tableau IV 3, entrée 1**). Une conversion moyenne a été observée conduisant à l'obtention d'un mélange de **IV.12** (sans atropoisomère) et de Grubbs I. Ces deux complexes n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice, le catalyseur **IV.12** étant probablement instable au contact de la silice. Afin d'améliorer la conversion, une augmentation de la quantité de ligand (2,5 éq.) et de base (2,6 éq.) a été envisagée. Une conversion de 50% a alors été mesurée et là encore un mélange de catalyseur **IV.12** et Grubbs I a été obtenu (**Tableau IV 3, entrée 2**). Afin de contourner ce problème, nous avons tenté de transformer le mélange de catalyseurs (Grubbs I + **IV.12**) en leurs analogues de type Hoveyda-Grubbs.<sup>136</sup> Ainsi, l'ajout du styrényl-éther **I.18** et de CuCl au mélange (sur une échelle de 90 mg) a conduit à la formation de **Ru-chiral 3** sous forme d'un mélange d'atropoisomères (ratio 3 : 1).

Enfin, une dernière famille de complexe a été ciblée à savoir un catalyseur de type

<sup>136</sup> Nasrallah, H., Germain, S., Queval, P., Bouvier, C., Mauduit, M., Crévisy, C., Schulz, E., *J. Mol. Cata. A Chem.*, **2016**, *425*, 136–146.

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

indénylidène (**Schéma IV 8**). En effet, ces complexes sont réputés plus stables thermiquement que leurs congénères benzylidène,<sup>13,137</sup> ce qui conviendrait a priori aux conditions de nos réactions de désymétrisation optimisées dans le chapitre précédent.

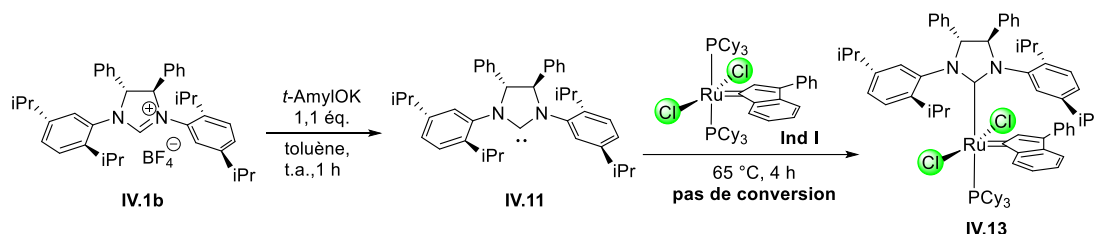


Schéma IV 8

Le sel d'azolium **IV.1b** a été soumis à des conditions de déprotonation en présence de *tert*-amylate de potassium avant ajout du complexe **Ind 1**. Dans ces conditions, aucune conversion n'a observée par RMN <sup>1</sup>H.

Ensuite, un autre essai mettant en jeu le ligand **IV.1a** a été entrepris (**Schéma IV 9**). Aucune trace de complexe **IV.14** n'a malheureusement été détectée par RMN <sup>1</sup>H. Cette étude n'a pas pu être poursuivie faute de temps.

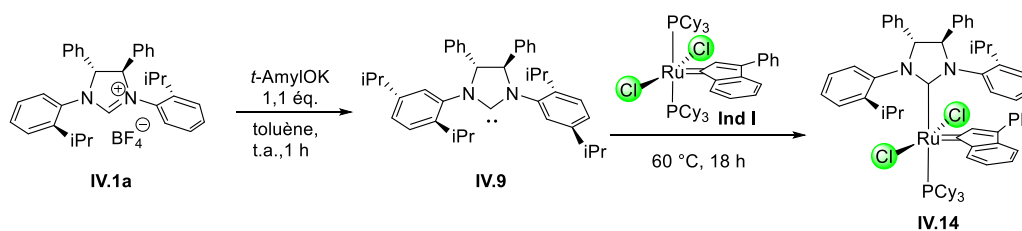


Schéma IV 9

Au bilan, cette étude concernant la préparation de complexes chiraux de ruthénium a conduit à la formation de catalyseurs sous forme de mélange d'atropoisomères. Une évaluation de l'efficacité de ces complexes en catalyse asymétrique a tout de même été effectuée. En effet, comme décrit par l'équipe de

<sup>137</sup> Abialimov, O., Kędziorek, M., Torborg, C., Malińska, M., Woźniak, K., Grela, K. N., *Organometallics*, **2012**, 31, 7316–7319.



## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

Grisi,<sup>66a,c,134</sup> l'existence de ces deux formes peut être expliquée par l'agencement dans l'espace des ligands styrényle et styrényle-éther qui imposent deux géométries différentes (**Figure IV 6**).

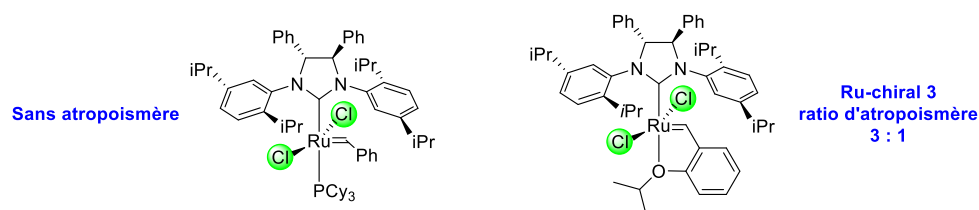


Figure IV 6

Malgré cette observation, il est possible d'imaginer qu'après amorçage de la réaction de désymétrisation d'ènediynes par métathèse, cette géométrie rebascule vers une forme unique (**Schéma IV 10**).

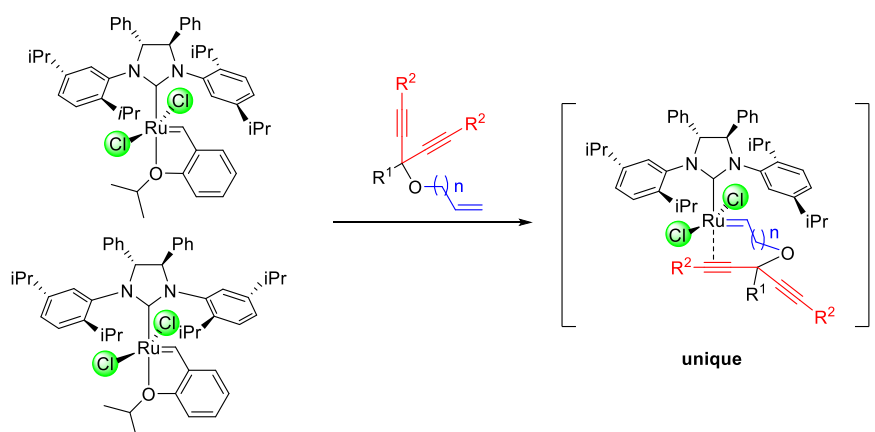


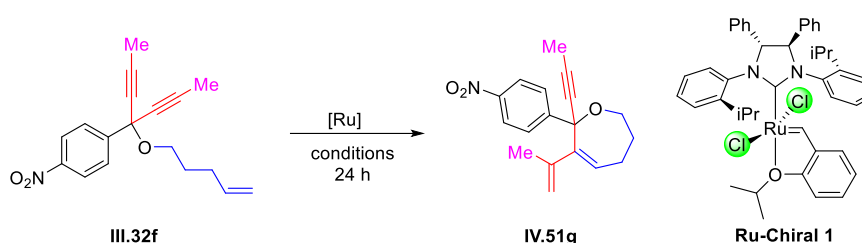
Schéma IV 10

L'étude concernant la performance de nos complexes en catalyse sera présentée dans la partie suivante.

## IV.3- Métathèse énantiosélective d'ènediynes

### IV.3-a Étude préliminaire : optimisation des conditions.

Dans un premier temps, une étude concernant l'influence du solvant et de la température sur la désymétrisation du substrat **III.32f** en présence du catalyseur **Ru-Chiral 1** a été réalisée (**Tableau IV 4**).



Entrée	Cat.	T/°C	Sol.	Conv.	Rdt	ee
1	5 mol%	20	Tol.	100%	82%	17%
2	5 mol%	20	THF	100%	98%	27%
3	5 mol%	20	DCM	100%	86%	25%
4	5 mol%	40	DCM	100%	96%	25%
5	5 mol%	-10	DCM	100%	88%	23%
6	10 mol%	-30	DCM	71%	33%	21%

Tableau IV 4

Différents solvants (DCM, THF et toluène) ont été évalués pour cette transformation. D'une manière générale, de bons rendements (82% à 98%) ont été observés (**Tableau IV 4, entrées 1 à 3**). Cependant, il est à noter que l'utilisation du THF a permis d'obtenir un meilleur excès énantiomérique (27%) (**Tableau IV 4, entrée 2**). Ensuite, le paramètre température a été étudié et ce pour la gamme suivante : 40 °C, 20 °C, -10 °C et -30 °C (**Tableau IV 4, entrées 3 à 6**). L'amplitude de température comprise entre -10 et 40 °C ne semble pas trop affecter la réaction. En effet, les rendements en produits isolés ainsi que les énantiosélectivités mesurées restent relativement stables. En revanche, une diminution de la température à -30 °C entraîne une érosion de la réactivité et de l'induction asymétrique malgré l'utilisation

de 10 mol% de catalyseur (**Tableau IV 4, entrée 6**).

Compte tenu de ces considérations, bien que le THF donne une meilleure valeur d'excès énantiomérique de 27% pour le composé **IV.51g**, il n'est pas compatible avec d'autre substrats. Notre choix s'est alors porté sur l'utilisation du DCM à 40 °C pour la suite des réactions de désymétrisation.

### IV.3-b Exemplification avec le catalyseur Ru-Chiral 1

Dans cette partie, la réactivité des substrats a été évaluée en présence de 5-10 mol% du catalyseur **Ru-chiral 1**. Les résultats de métathèse désymétrisante sont présentés sur le **Schéma IV 11**.

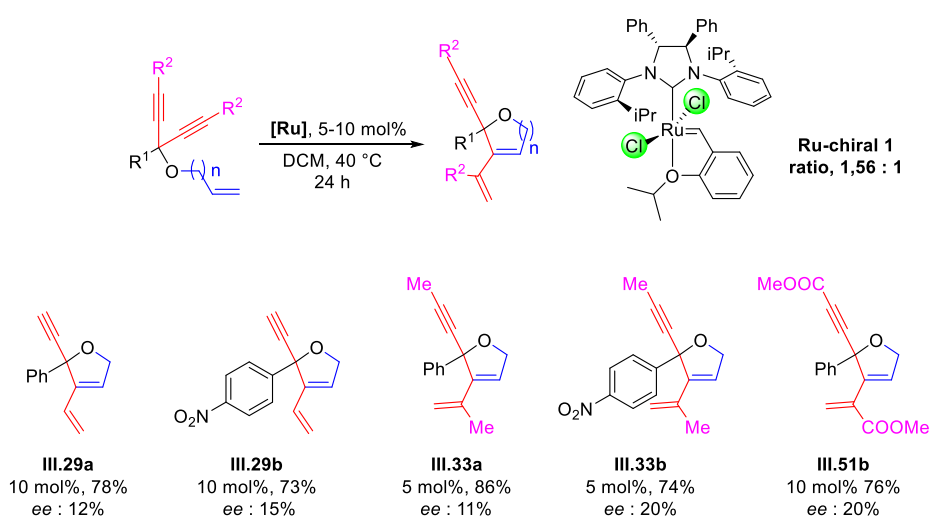


Schéma IV 11

Les alcynes terminaux ont conduit à la formation d'hétérocycles oxygénés à 5 chaînons **III.29a** et **III.29b** avec des excès énantiomériques respectifs de 12% et 15% et des rendements respectifs de 78% et 73% en utilisant 10 mol% de catalyseur **Ru-chiral 1**. Les alcynes méthylés ont été cyclisés sans problème (rendements respectifs de 86% et 74%) avec des excès énantiomériques de 11% et 20% pour les composés **III.33a** et **III.33b**. Un excès énantiomérique de 20% a également été mesuré pour le composé **III.51b** équipé d'un groupement ester sur l'alcyne. La présence d'un

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

groupement électroattracteur sur l'alcyne ou sur le noyau aromatique présent sur le carbone prochiral semble avoir une légère influence sur l'excès énantiomérique.

Ensuite, la préparation d'hétérocycles oxygénés à 7 ou 8 chaînons a été étudiée (**Schéma IV 12**). Des excès énantiomériques de 25 et 15% ont été observés pour les produits **III.51g** et **IV.51k** avec des rendements respectifs de 83% et 82%. La présence d'un substituant *n*-butyle semble inhiber la réactivité de **Ru-chiral 1**, puisque seulement 3% de conversion de 3% a été mesuré par RMN  $^1\text{H}$  pour **III.51e** et aucune trace de **III.51j** n'a été observée. De même, les essais d'accès au produit bicyclique **III.51h**, ainsi qu'au composé substitué par un éther de benzyle **III.51f** n'ont pas été concluants (**Schéma IV 12**).

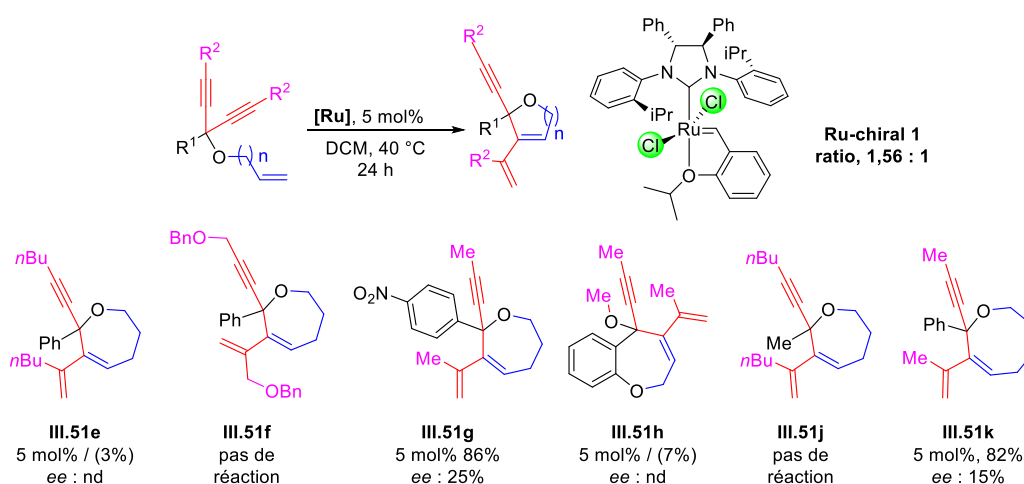


Schéma IV 12

### IV.3-c Évaluation des catalyseurs Ru-Chiral 2-4

A titre de comparaison, la performance du catalyseur diiodé **Ru-chiral 2** a été évaluée pour la désymétrisation du substrat **III.32b** ( $R^1 = p$ -nitro-phényl,  $n = 1$ ) et **III.32f** ( $R^1 = p$ -nitro-phényl,  $n = 3$ ) (**Schéma IV 13**). Un premier test a été effectué en générant *in situ* le complexe iodé par ajout de NaI en conjonction de **Ru-chiral 1** à 40 °C (Méthode Grubbs)<sup>60</sup> et à 70 °C (Méthode Hoveyda)<sup>73</sup>. Des excès énantiomériques de 15% et 17% ont été mesurés dans le THF. Cette réaction n'a pas été réalisée dans le

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

DCM pour favoriser la réaction de substitution de ligand (chlore vs iode) comme décrit par l'équipe de Grubbs. Ensuite, l'utilisation de **Ru-chiral 2** préalablement synthétisé n'a pas permis d'améliorer les résultats car seulement 12% d'excès énantiomérique a été mesuré. En revanche, l'excès énantiomérique sur le composé **III.52g** atteint 46% en présence de 10 mol% de complexe **Ru-chiral 2** pour une conversion de 30% (en comparaison avec **Ru-chiral 1** : 25% ee). Bien que la conversion soit limitée avec **Ru-chiral 2**, ce catalyseur semble plus performant que le complexe **Ru-chiral 1** en terme d'induction asymétrique.

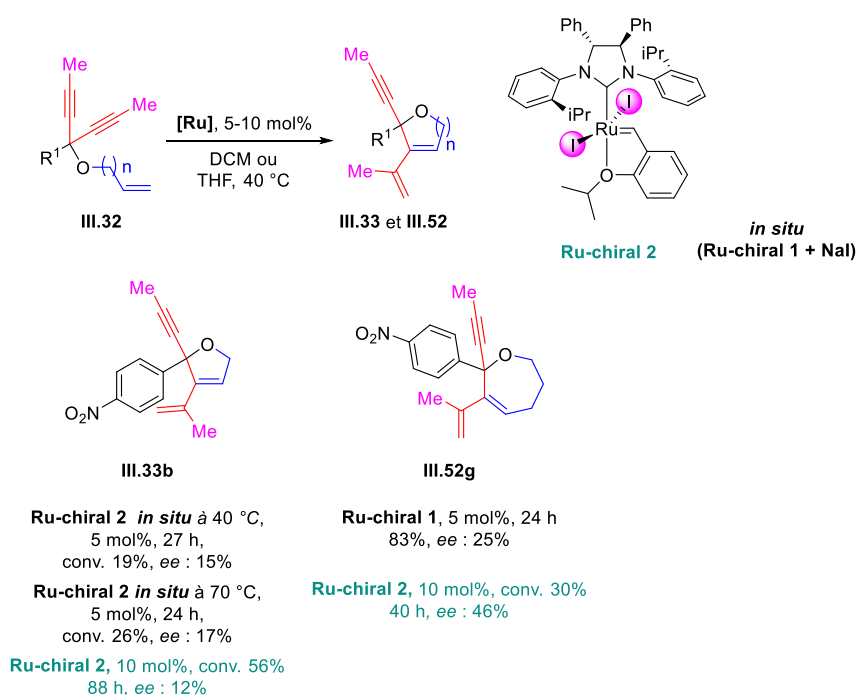


Schéma IV 13

Par la suite, la performance du complexe **Ru-chiral 3** en métathèse asymétrique d'ènediynes a été investiguée (**Schéma IV 14**).

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

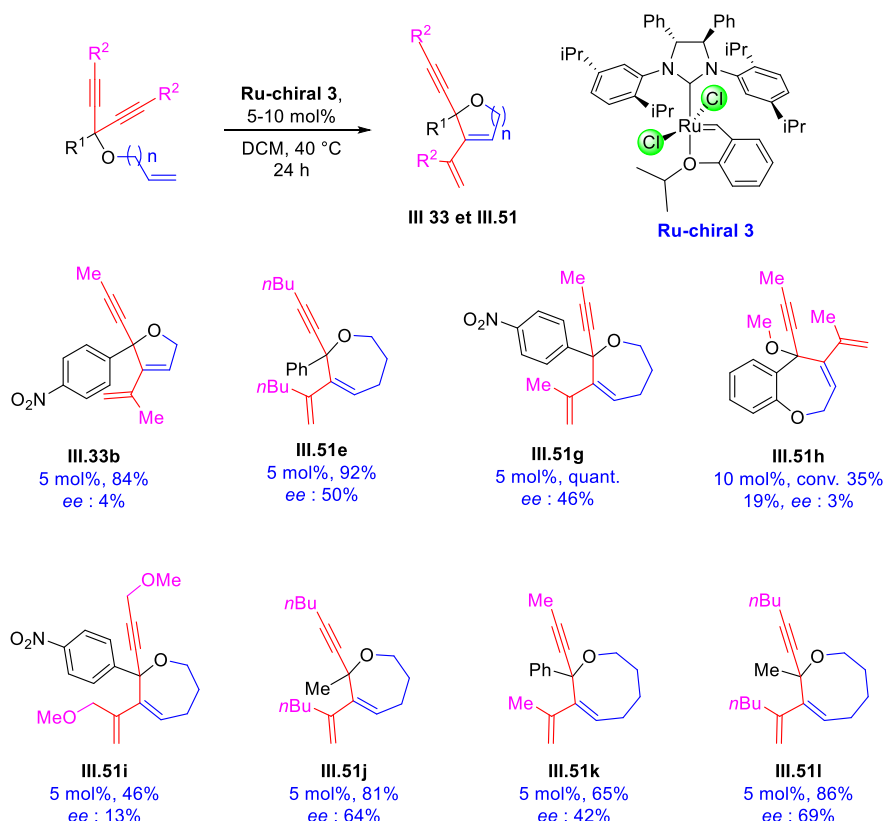


Schéma IV 14

L'utilisation de 5 mol% de **Ru-chiral 3** a permis de convertir l'ènediyne **IV.16d** en hétérocycle **III.33b** avec un rendement de 84% pour un excès énantiomérique de 4%. Ensuite, de manière très intéressante, le substrat ( $R^1 = p$ -nitro-phényl,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $n = 3$ ) en présence de 5 mol% de complexe **Ru-chiral 3** a été converti en **III.51g** avec un excès énantiomérique de 46% et un rendement quantitatif. Ce résultat très encourageant nous a incités à poursuivre notre étude sur d'autres ènediynes permettant la formation d'hétérocycles oxygénés à 7 ou 8 chaînons. Le diyne substitué par un groupement *n*-butyle a été cyclisé pour fournir le composé **III.51e** avec un rendement de 92% et un excès énantiomérique de 50%. La présence d'un groupement plus encombrant que méthyle dans cette position semble donc favorable pour l'induction asymétrique du catalyseur. En revanche, l'accès au composé bicyclique **III.51h** s'est avérée inefficace puisqu'une conversion de seulement 35% a été observée avec un rendement de 19% et un très faible excès énantiomérique (3%). Cette famille de substrat semble inadaptée à ce type de catalyseur. Ensuite, la

formation d'un cycle à 8 chaînons de type **III.51k** a fourni un résultat satisfaisant car ce dernier a été isolé avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 42%. Il s'agit ici d'un résultat remarquable car, à titre de comparaison, l'utilisation du complexe **Ru-chiral 1** fournissait un *ee* de 15%. La présence d'un groupement peu volumineux sur le carbone prochiral semble favorable pour obtenir une amélioration de l'énantiosélectivité. Effectivement, le composé **IV.51j** a été préparé avec un rendement de 81% et un excès énantiomérique de 64% (contre 50% *ee* pour **III.51e**). Ce paramètre déterminant a pu également être validé par les résultats obtenus dans le cas du produit **III.51I**, l'excès énantiomérique atteignant 69% dans ce cas. Enfin, la présence d'un éther méthylique sur l'alcyne semble peu compatible avec ces conditions puisque le composé **III.51i** a été isolé avec un rendement modeste de 46% et seulement 13% *ee*.

Ces résultats encourageants montrent une influence conséquente du substituant présent sur le carbone prochiral. En outre, la taille du substituant de l'alcyne semble jouer un rôle non négligeable (Me vs *n*-Bu). De plus, la nature du ligand chiral sur le catalyseur semble augmenter significativement l'énantiosélectivité. En effet, parmi les résultats obtenus, nous pouvons notamment comparer les faits suivants :

- **III.51g** (*ee* : 25%, **Ru-chiral 1** et *ee* : 46%, **Ru-chiral 3**)
- **III.51k** (*ee* : 15%, **Ru-chiral 1** et *ee* : 42%, **Ru-chiral 3**)

Pour compléter notre étude, la réactivité des catalyseurs **Ru-chiral 4 F<sub>1</sub>** et **Ru chiral-4 F<sub>2</sub>** a ensuite été examinée en prenant le substrat (R<sup>1</sup> = nitro-Ph, R<sup>2</sup> = Me, n = 3) comme référence (**Schéma IV 15**). L'utilisation de ces deux lots de catalyseurs, comprenant des proportions différentes en terme de ratio d'atropoisomères, a conduit à de bons rendements (94% et quantitatif), avec des excès énantiomériques respectifs de 49% et 50% pour **Ru-chiral 4 F<sub>1</sub>** et **Ru chiral-4 F<sub>2</sub>**. Ce résultat tend à démontrer que le ratio des atropoisomères (2 : 1 ou 3,6 : 1) ne semblerait pas avoir d'incidence majeure sur la sélectivité de la réaction. On notera par ailleurs que la performance du catalyseur **Ru-chiral 3** est comparable à celle obtenue avec **Ru-chiral 4 F<sub>1</sub>** et **Ru**

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

**chiral-4 F<sub>2</sub>**. Une tendance similaire a été observée lorsque le substrat (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *n*Bu, n = 3) a été utilisé. Une légère augmentation de l'excès énantiomérique (3%) a été constatée entre **Ru-chiral 3** et **Ru chiral-4 F<sub>2</sub>**. On notera toutefois dans ce cas qu'une plus faible conversion (43%) a été observée au bout de 24 h. D'autre part, le rôle de température s'est avéré peu significatif (composé **III.51j** : 20 °C, 64% ee vs 40 °C 64% ee). Enfin, le produit **III.51i** a été isolé avec un excès énantiomérique de 65% et une 71% de conversion (contre 69% ee et 65% de rendement avec **Ru chiral-3**).

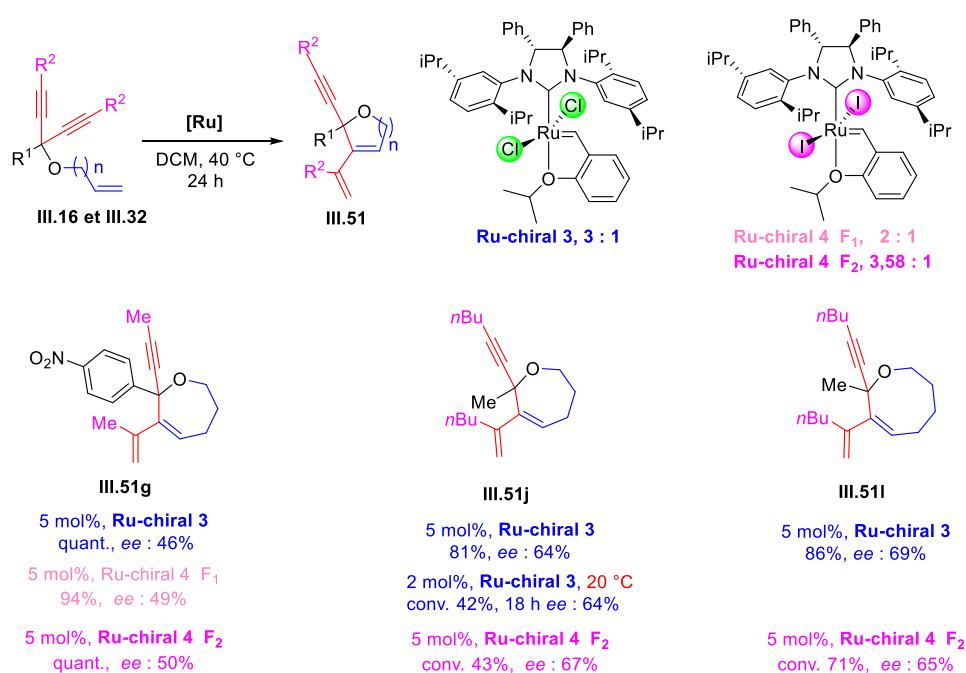


Schéma IV 15

L'ensemble de ce travail démontre la supériorité, de manière générale du complexe **Ru chiral-3**.



## IV.4- Conclusion et perspectives

Pour conclure, deux ligands chiraux **IV.1a** et **IV.1b** ont été préparés selon la méthode décrite par l'équipe de Grubbs.<sup>61</sup> Ces derniers ont ensuite été utilisés pour former de nouveaux catalyseurs chiraux de ruthénium. Après optimisation, quatre catalyseurs (**Ru-chiral 1**, **Ru-chiral 2**, **Ru-chiral 3**, **Ru-chiral 4**) ont été préparés à partir de ces deux ligands **IV.1a** et **IV.1b**. La formation d'atropoisomères a été observée pour tous les catalyseurs préparés. Malheureusement, malgré le recours à différentes méthodes de purification, la séparation de ces atropoisomères n'a pas pu être mise en oeuvre (**Schéma IV 16**).

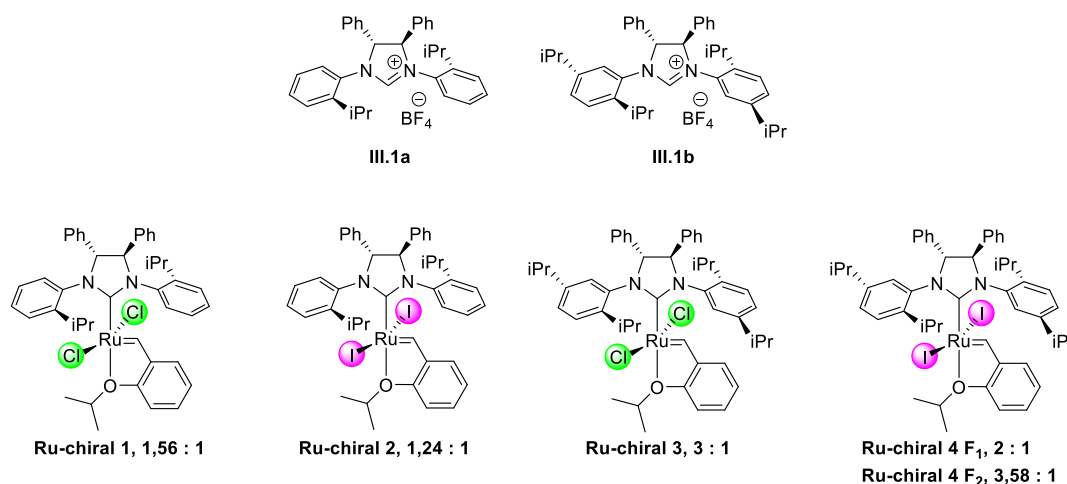


Schéma IV 16

Une évaluation en catalyse asymétrique de ces complexes chiraux a été conduite. En effet, la métathèse désymétrisante des ènediynes, dont la synthèse a été décrite au chapitre précédent, a permis d'accéder à une large gamme d'hétérocycles oxygénés avec des excès énantiomériques compris entre 3% et 69% et de bons rendements (**Schéma IV 17**). Le catalyseur **Ru-chiral 4** a démontré des performances intéressantes en particulier pour la formation de composés cycliques à 7 ou 8 chaînons. On notera par ailleurs que le ratio des atropoisomères (2 :1 ou 3,6 :1) ne semblerait pas avoir d'incidence majeure sur la sélectivité de la réaction. Enfin, l'ensemble de ces résultats encourageants a mis en lumière une influence conséquente du substituant

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

présent sur le carbone prochiral sur la sélectivité de la réaction. En outre, la taille du substituant de l'alcyne semble jouer un rôle non négligeable (Me vs *n*-Bu) pour obtenir de bonnes énantiosélectivités.

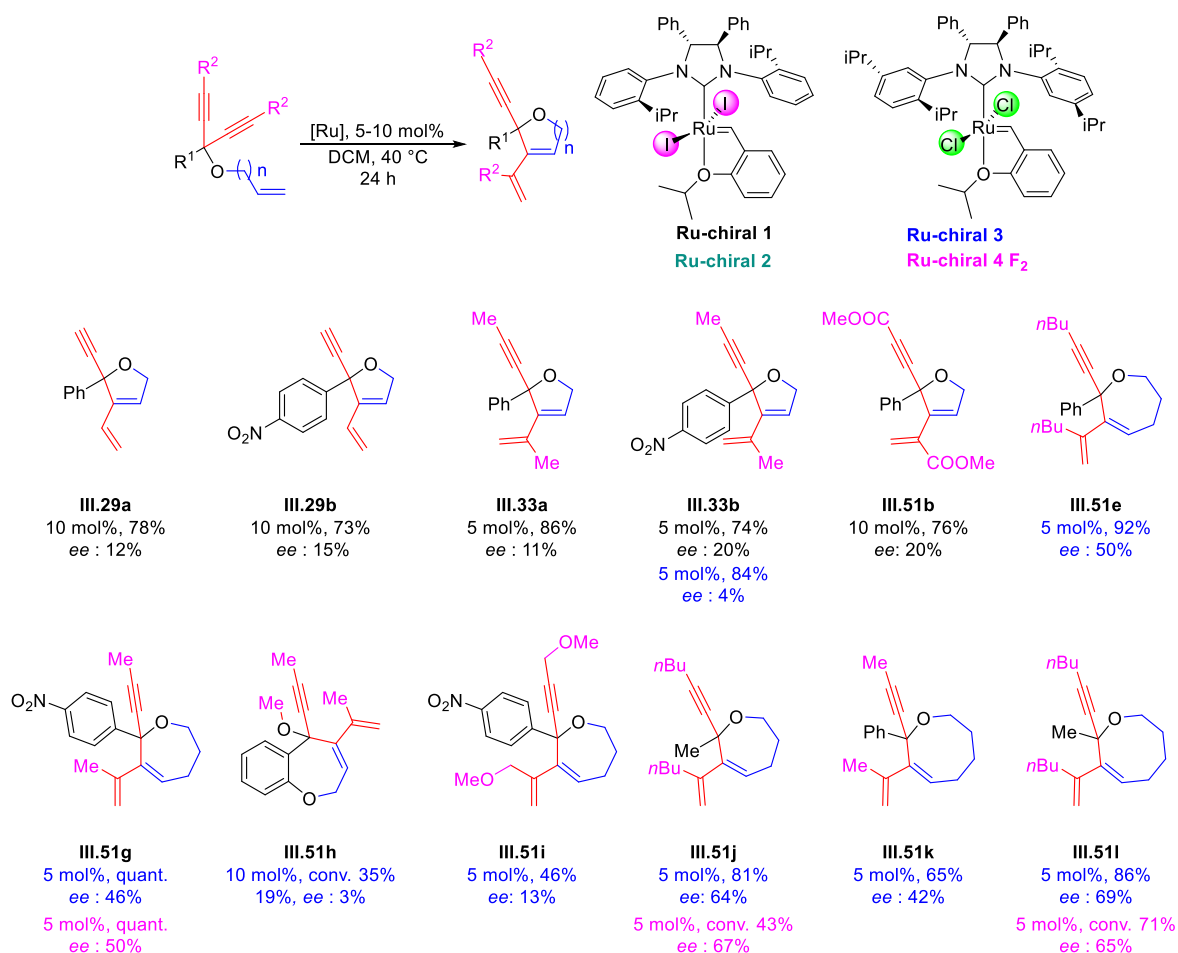


Schéma IV 17

La suite de travail consistera à tester l'ènediynes **III.38** afin de vérifier si la présence d'un « petit » substituant sur le carbone prochiral permet d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction. Ensuite, afin d'éviter la formation d'atropoisomères lors de la préparation des complexes chiraux, il est envisagé de préparer un catalyseur de type **Ru-13b**<sup>68</sup> équipé d'un ligand chiral (**Schéma IV 18**).

## Chapitre IV. Métathèse asymétrique d'ènediynes

---

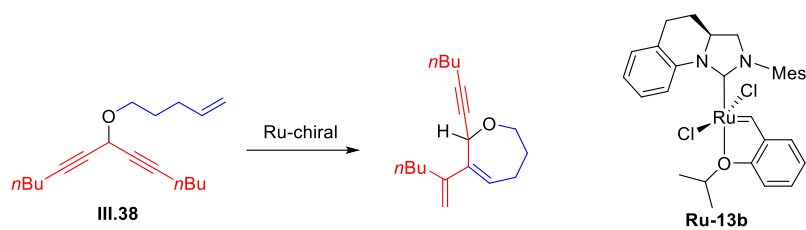


Schéma IV 18

---

*Chapitre V*

---



## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

### V.1- Généralités sur les carbènes

Les carbènes sont des espèces très réactives présentant un atome de carbone divalent disposant de deux électrons libres. Selon la localisation de ces deux électrons, les carbènes peuvent être classés en deux types : 1) carbène singulet ; 2) carbène triplet. Les carbènes *N*-hétérocycliques (CNHs) comportent une orbitale  $\sigma$  dans le plan du cycle ainsi qu'une orbitale *p* orthogonale à ce plan. Ces carbènes adoptent un état fondamental singulet (**Figure V 1**).<sup>138</sup>

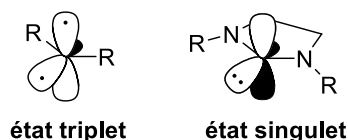


Figure V 1

Les CNHs présentent des structures cycliques dérivant de cycles azotés généralement à cinq chaînons tels que les imidazolines, imidazolidines, triazolines, thiazolines ou encore pyrrolidines.<sup>139</sup>

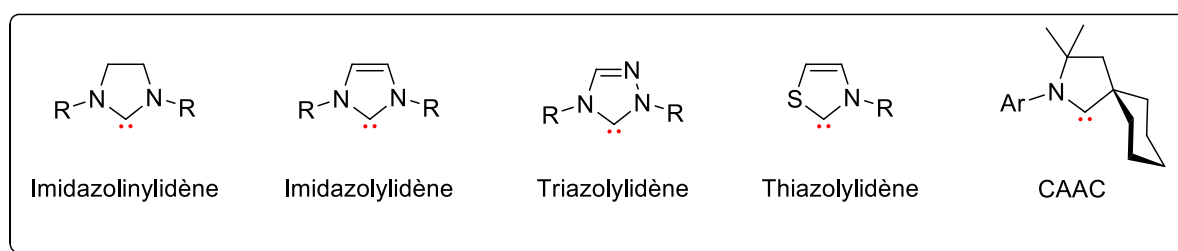


Figure V 2

Pendant longtemps, les carbènes ont été présentés comme des curiosités de

<sup>138</sup> a) Díez-González, S., Nolan, S. P., *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 874–883; b) Cavallo, L., Correa, A., Costabile, C., Jacobsen, H., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5407–5413; c) Strassner, T. *Top. Organomet. Chem.*, **2004**, 13, 1–20.

<sup>139</sup> a) de Frémont, P., Marion, N., Nolan, S. P., *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 862–892; b) Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F. P., Bertrand, G., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 39–91.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

laboratoire. Grâce aux travaux pionniers de Öfele<sup>140</sup> et Wanzlick<sup>141</sup> en 1968, les premiers complexes organométalliques présentant des ligands de type CNH ont pu être caractérisés.

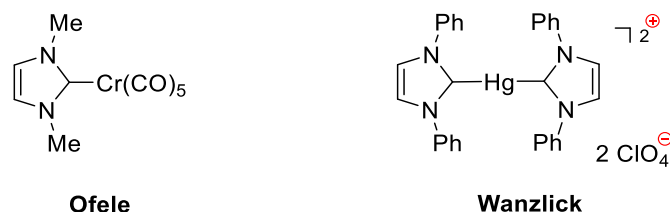


Figure V 3

Ensuite, il a fallu attendre le début des années 90 et les travaux de l'équipe d'Arduengo<sup>142</sup> pour l'isolation du premier CNH libre **V.2** obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant **V.1** (Schéma V 1).

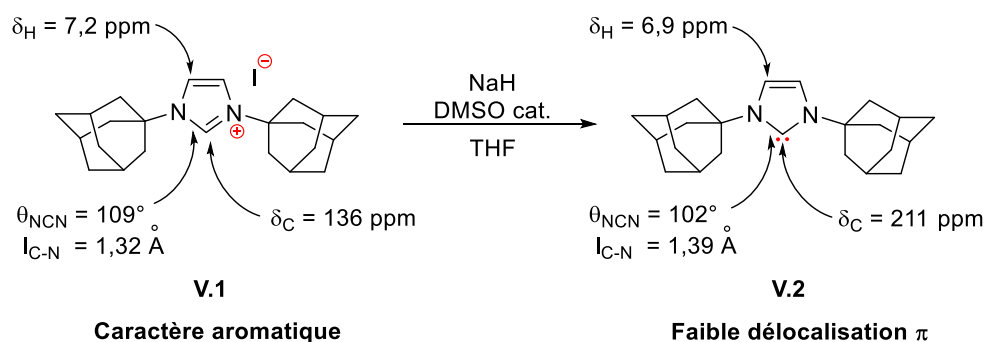


Schéma V 1

De manière intéressante, ce carbène s'est avéré stable à température ambiante en absence de dioxygène et d'humidité. Arduengo a pu expliquer cette stabilité par la présence de substituants volumineux sur les atomes d'azote de l'hétérocycle, permettant ainsi d'éviter la dimérisation de cette espèce. Les résultats obtenus après caractérisation par RMN (Schéma V 1) et diffraction des rayons X<sup>143</sup> (Figure V 4)

<sup>140</sup> Öfele, K., *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 12, 42–43.

<sup>141</sup> Wanzlick, H.-W., Schönherr, H.-J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 141–142.

<sup>142</sup> D Dixon, D. A., Arduengo III, A. J., *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, 4180–4182.

<sup>143</sup> Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., Kline, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361–363

montrent une diminution d'aromaticité dans la structure carbénique.

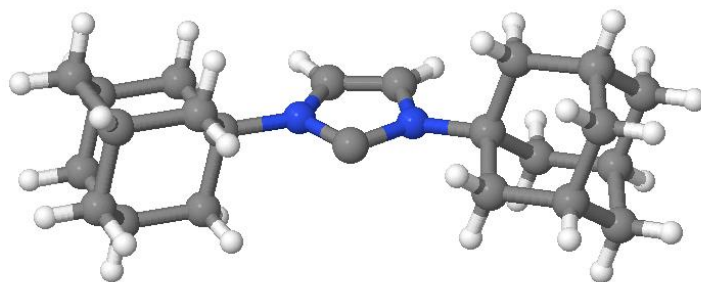


Figure V 4

Ces travaux pionniers d'Arduengo ont marqué le début d'un engouement particulier de la communauté de chimistes pour ces composés. Premièrement, les CNHs présentant des propriétés similaires à celles des phosphines basiques, ils ont abondamment été utilisés en tant que ligands de métaux de transition pour la catalyse organométallique.<sup>144</sup> Par ailleurs, une autre propriété de ces CNHs réside dans leur faculté à inverser la polarité des aldéhydes en les rendant nucléophiles (effet Umpolung).<sup>145</sup> Ce type de réactivité a notamment été mis en évidence pour des applications en organocatalyse. C'est dans ce contexte qu'une nouvelle famille de CNHs a vu le jour : les ligands CAACs et CAACs découverts par l'équipe de Bertrand.<sup>146,147</sup> La partie qui suit sera consacrée à la description de ces nouveaux ligands.

### V.2- Carbènes *N*-Alkyl Amino Cycliques (CAACs) et Carbènes Aryl Amino Cycliques (CAACs)

En 2005, l'équipe de Bertrand a découvert une nouvelle famille de ligands à savoir les Carbènes *N*-Alkyl Amino Cycliques, CAACs V.3 (Figure V 5). Ces espèces riches

---

<sup>144</sup> Díez-González, S., Marion, N., Nolan S. P., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612–3676.

<sup>145</sup> Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3719–3726.

<sup>146</sup> Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 256–266.

<sup>147</sup> Jazsar, R., Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 4141–4168.



## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

en électrons sont plus nucléophiles que les ligands CNH classiques, et leur caractère  $\sigma$ -donneur est plus important.<sup>147,148</sup>

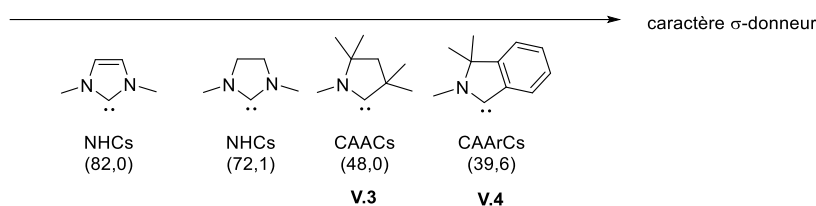


Figure V 5

### V.2-a Synthèse des ligands CAACs

Au cours de ces dernières années, trois voies de synthèse de précurseurs de ligands CAACs ont été proposées par l'équipe de Bertrand. La première voie de synthèse proposée en 2005 est décrite sur le **Schéma V 2**.<sup>78a</sup> Une condensation entre l'aldéhyde **V.5** et une amine primaire permet d'accéder à l'imine **V.6**. Ensuite, le carbanion en position alpha de l'imine **V.6** est généré en présence d'une base lithiée pour permettre l'ouverture de l'époxyde **V.7** et fournir l'intermédiaire **V.8**. Enfin, le sel d'azolium **V.9** est obtenu après une cyclisation médiée par l'anhydride triflique.

Route 1 : 2005

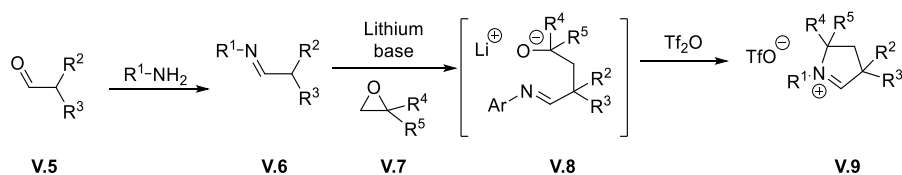


Schéma V 2

En 2007,<sup>149</sup> une seconde voie s'appuyant sur une étape d'hydroiminiumation a été développée (**Schéma V 3**). Comme pour la synthèse décrite ci-dessus, la préparation de l'imine **V.6** est nécessaire. Cette fois ci, l'étape d'alkylation en position

<sup>148</sup> Melaimi, M., Jazzar, R., Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10046–10068.

<sup>149</sup> a) Jazzar, R., Bourg, J.-B., Dewhurst, R. D., Donnadiou, B., Bertrand, G., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3492–3499; b) Jazzar, R., Dewhurst, R. D., Bourg, J.-B., Donnadiou, B., Canac, Y., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2899–2902.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

alpha de l'imine est réalisée en présence d'un dérivé de bromure d'allyle **V.10** comme agent électrophile. Cette étape permet de conduire à un intermédiaire **V.11**, qui subit ensuite une cyclisation en milieu acide pour fournir le sel d'azolium **V.12**.

Route 2 : 2007

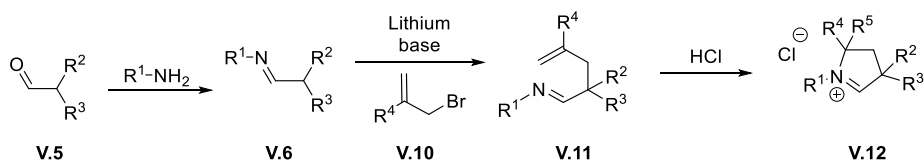
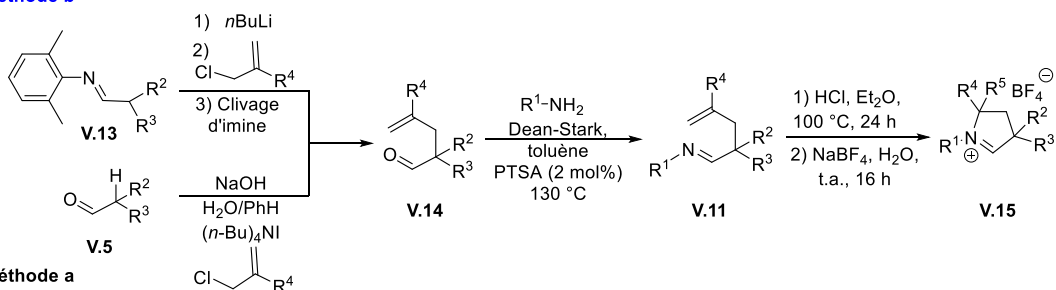


Schéma V 3

Très récemment, une nouvelle voie de synthèse de précurseur CAACs **V.15** a été proposée par la même équipe (**Schéma V 4**).<sup>150</sup> Cette stratégie, plus convergente, repose sur la formation d'imines **V.11**, obtenues à partir d'aldéhydes pré-allylés **V.14**. La formation des sels d'azolium **V.15** est ensuite effectuée par hydroiminiumation en présence d'acide chlorhydrique. Cinq exemples de sels d'azolium ont été préparés à partir du composé **V.14** et de bons rendements ont été obtenus (55% à 73%).

Route 3 : 2022

Méthode b



Méthode a

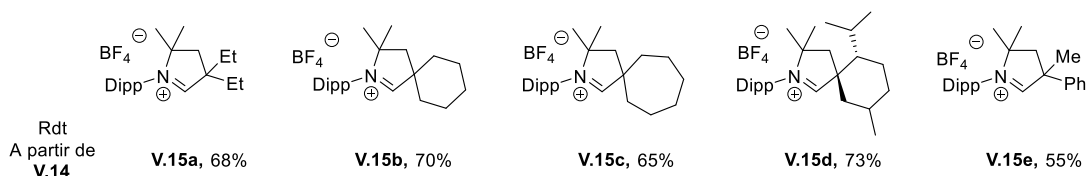


Schéma V 4

<sup>150</sup> Vermersch, F., Oliveira, L., Hunter, J., Soleilhavoup, M., Jazzar, R., Bertrand, G., *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 3511–3518.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

Cette famille de ligands CAACs n'est pas limitée à des squelettes hétérocycliques à 5 chaînons. On retrouve également des espèces à 6 chaînons appelées CAACs-6 (Carbènes alkyl amino cycliques à 6 chaînons)<sup>151</sup> et des squelettes bicycliques BiCAACs (Carbènes alkyl amino bicycliques)<sup>152</sup>. Les précurseurs de ces ligands CAACs-6 **V.18** et BiCAACs **V.23** ont été préparés *via* des synthèses inspirées de celles exposées précédemment (**Schéma V 5** et **V6**).

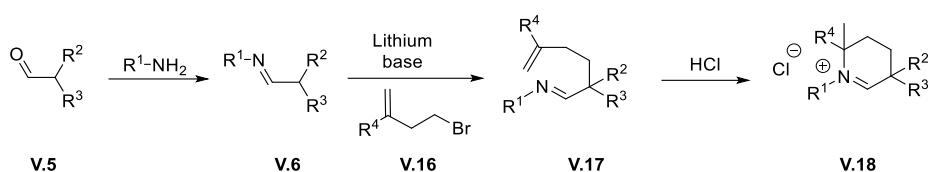


Schéma V 5

Tout d'abord, l'utilisation de dérivé de 4-bromobut-1-ène **V.16** à la place de bromure allylique **V.10** (**Schéma V 3, route 2**) a permis de conduire à CAACs-6 **V.18** (**Schéma V 5**). Concernant la préparation du BiCAACs, l'imine **V.20** a été préparée à partir du trivalent **V.19** et de la 2,6-diisopropylaniline. Ensuite, la méthylation en position alpha de l'imine **V.20** a été conduite par une séquence déprotonation / piègeage à l'iodométhane pour conduire au composé **V.21**. Une réaction d'hydroiminiumation en présence d'acide chlorhydrique suivie d'une métathèse anionique a permis d'accéder au sel de tétrafluoroborate **V.22**. Enfin le BiCAAC **V.23** a été généré par réaction du KHMDS à basse température (**Schéma V 6**).

<sup>151</sup> Weinstein, C. M., Junor, G. P., Tolentino, D. R., Jazzar, R., Melaimi, M., Bertrand, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 9255–9260.

<sup>152</sup> Tomás-Mendivil, E., Hansmann, M. M., Weinstein, C. M., Jazzar, R., Melaimi, M. Bertrand, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 7753–7756.

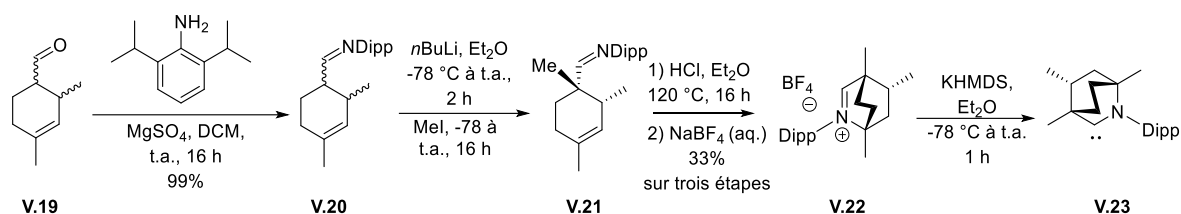


Schéma V 6

## V.2-b Synthèse des ligands CAARCs

En 2007,<sup>149a</sup> une nouvelle famille de ligands nommée CAARC a été découverte par l'équipe de Bertrand. La particularité structurale de ces ligands réside dans le fait qu'ils disposent d'un groupement aryle à la place de groupements alkyle présents sur les CAACs. La synthèse des précurseurs de ces ligands CAARCs est présentée sur le Schéma V 7.

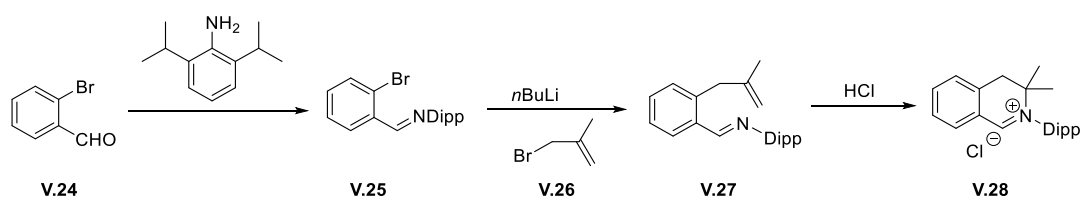


Schéma V 7

La synthèse permettant d'accéder au sel d'azolium **V.28** débute par la formation de l'imine **V.25** obtenue après condensation de l'*ortho*-bromobenzaldéhyde **V.24** et de la 2,6-diisopropylaniline. Ensuite, une réaction d'échange halogène-métal suivie d'une méthylation conduit à l'imine **V.27** qui après hydroiminiumation fournit le sel d'azolium **V.28**. Par ailleurs, une méthodologie très similaire a permis de conduire au sel **V.31** (Schéma V 8).

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

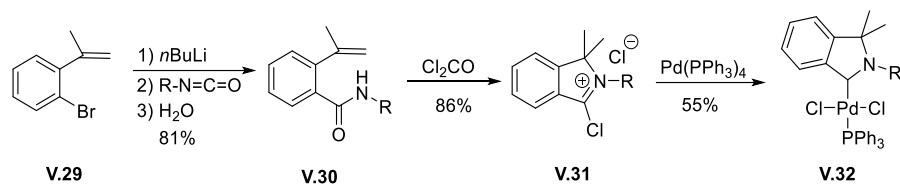


Schéma V 8

L'amide **V.30** a été obtenu à partir de **V.29** par une séquence mettant en jeu un échange halogène-métal suivi d'un piégeage de l'anion ainsi formé par un isocyanate et enfin une hydrolyse. Le traitement au phosgène de l'amide **V.30** a conduit à la formation du sel **V.31** avec un rendement de 86%. Enfin, le complexe de palladium **V.32** a pu être préparé par addition oxydante pour mettre en évidence la formation du CAAC correspondant.

En 2015,<sup>78b</sup> des nouveaux dérivés précurseurs de CAACs ont été préparés en 4 étapes par l'équipe de Bertrand en utilisant une méthodologie similaire à celle utilisée pour les CAACs-5 (Schéma V 1, route 1). Dans ce cas, la benzophénone a été utilisée comme agent électrophile (à la place de l'époxyde **V.7**) pour conduire au sel d'azolium **V.33**. (Schéma V 9).

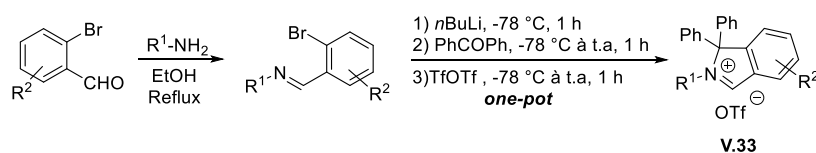


Schéma V 9

Ces ligands de type CAAC sont également des espèces qui sont plus  $\sigma$ -donneuses et  $\pi$ -acceptrices que les CNHs classiques. Ces ligands CAACs ont pu être utilisés pour la préparation de nombreux complexes impliquant des métaux de transition tels que le Rhodium et le Palladium.<sup>78b</sup>

## V.2-c Synthèse de CAACs chiraux et applications en synthèse asymétrique

Au début de ce travail de thèse, très peu d'exemples de CAACs ou CAACs chiraux étaient reportés dans la littérature. Les premiers ligands CAAC chiraux ont été rapportés par l'équipe de Yoshida en 2017.<sup>153</sup> L'utilisation d'un composé ferrocène a permis d'introduire de la chiralité sur ces ligands CAACs. Au cours de cette thèse, les équipes de Mauduit et Bertrand ont également apporté leur contribution dans ce domaine.<sup>154</sup>

Sur la base de travaux antérieurs concernant la préparation du CAAC **V.34**,<sup>78a</sup> le complexe de cuivre **V.35** a été préparé en vue d'évaluer son efficacité catalytique pour l'addition conjuguée asymétrique de dérivés borylés sur des accepteurs de Michael (**Schéma V 10**). Dans l'ensemble, de bonnes réactivités ont été observées sur tous les esters étudiés. Néanmoins, les excès énantiomériques obtenus se sont avérés décevants (0% à 8%).

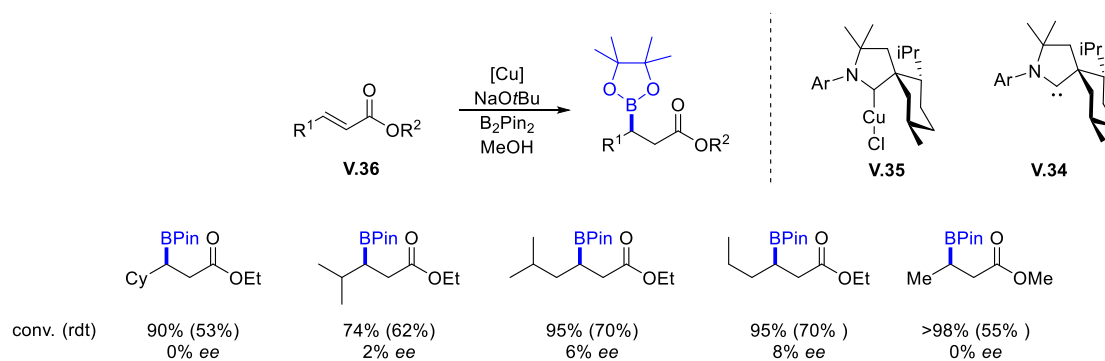


Schéma V 10

En réalité, deux conformations sur le complexe **V.35** ont été observées à la lumière des clichés de diffraction de rayons X. De plus, un résultat d'analyse

<sup>153</sup> a) Yasue, R., Miyauchi, M., Yoshida, K., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 255–259; b) Shikata, Y., Yasue, R., Yoshida, K., *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 16806–16812

<sup>154</sup> Pichon, D., Soleilhavoup, M., Morvan, J., Junor, G. P., Vives, T., Crévisy, C., Lavallo, V., Campagne, J.-M., Mauduit, M., Jazzar, R., Bertrand, G., *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 7807–7811.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

conformationnelle par calcul DFT a démontré que l'énergie d'équilibre entre les deux conformères du complexe de cuivre était de seulement 7.98 kcal/mol (**Schéma V 11**).

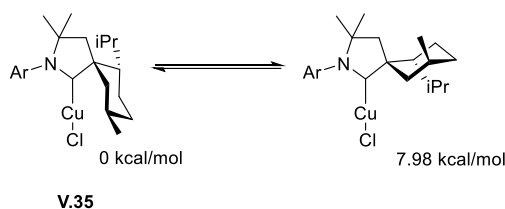


Schéma V 11

Sur la base de cette observation, un nouveau ligand spiro-CAAC **V.38** a donc été imaginé. Comme présenté sur le **Schéma V 12** celui-ci comporte un groupement alkyle dérivé du Coprostanol **V.37**.

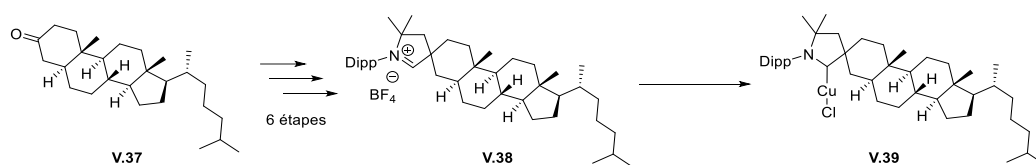


Schéma V 12

Le complexe de cuivre **V.39** a ainsi pu être préparé et ce dernier a démontré une bonne réactivité en addition conjuguée asymétrique de dérivés borylés sur des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés (**Schéma V 13**). Une amélioration significative des excès énantiomériques a été observée puisque des valeurs comprises entre 42% et 55% ont été mesurées pour les produits d'addition. Ces résultats tendent à démontrer que la rigidité conférée par le motif « stéroïdien » sur le ligand CAAC chiral permet d'augmenter l'énantiosélectivité.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

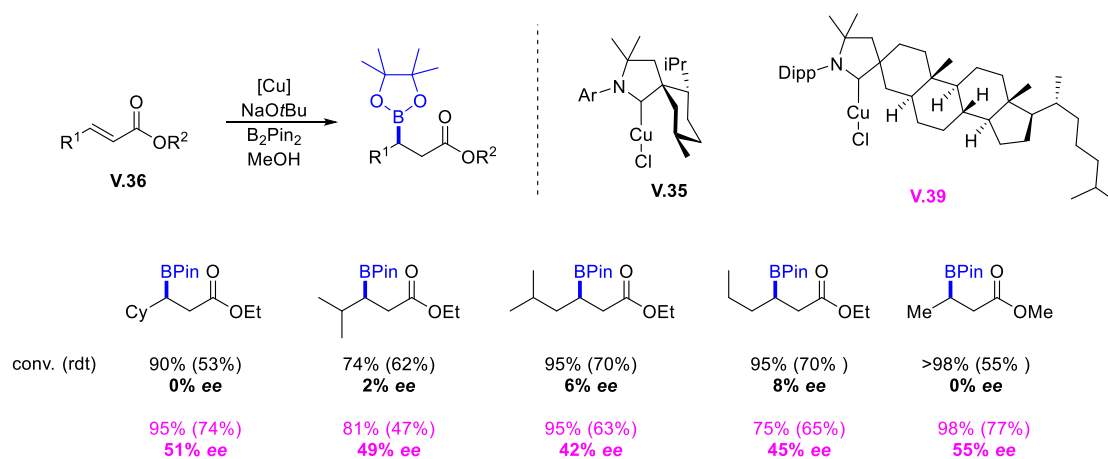


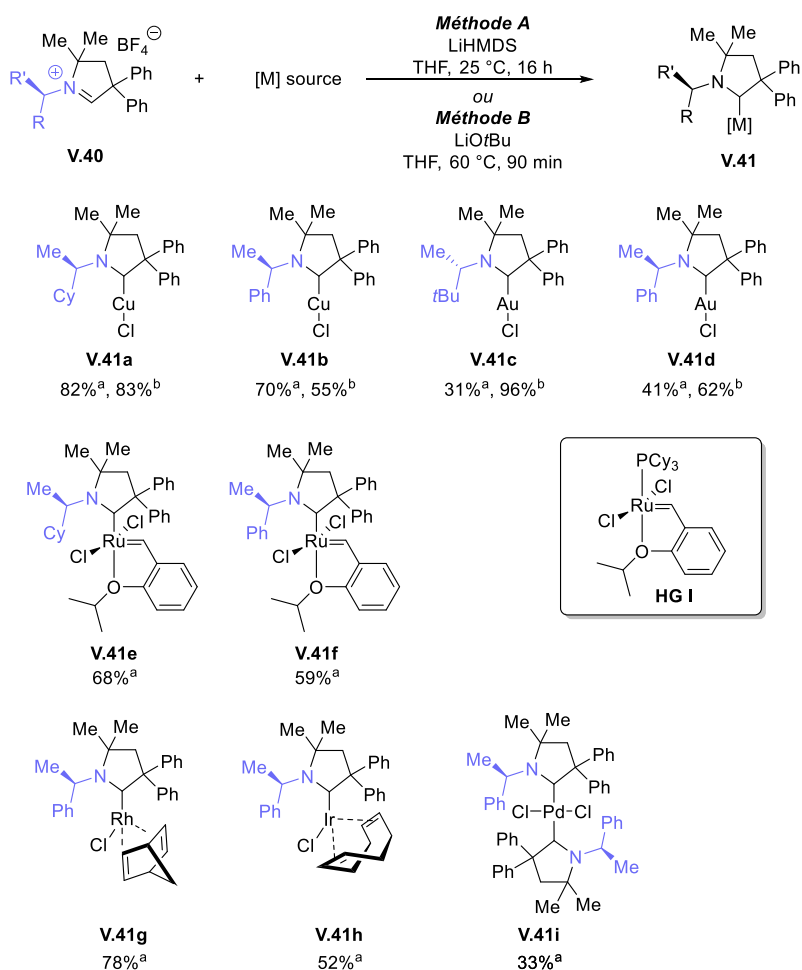
Schéma V 13

Très récemment, l'équipe de Cramer a décrit de nouveaux ligands CAACs chiraux ainsi que la préparation des complexes chiraux correspondants.<sup>155</sup> Ces nouveaux ligands CAAC **V.40** ont été préparés en utilisant la route 3 (voir **Schéma V 4**). Six types de complexes chiraux ont été préparés à partir des métaux suivants : Cu, Au, Ru, Rh, Ir, et Pd. Des rendements compris entre 33% et 96% ont été obtenus pour ces complexes (**Schéma V 14**).

<sup>155</sup> Madron du Vigné, A., Cramer, N. *Organometallics*, **2022**, *41*, 2731-2741.



## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral



<sup>a</sup>Méthode A, <sup>b</sup>Méthode B; [M] source : CuCl(SMe<sub>2</sub>), AuCl(SMe<sub>2</sub>), HG I (Ru source), [Rh(nbd)Cl]<sub>2</sub>, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>.

### Schéma V 14

L'efficacité des complexes de cuivre **V.41a** et **V.41b** a été évaluée pour l'addition conjuguée asymétrique de dérivés borylés sur des accepteurs de Michael (**Schéma V 15**). De bonnes réactivités ont été observées, l'énantiosélectivité atteignant 78% ee. La performance des complexes Cu-CAAC **V.41a** et **V.41b** pour cette application s'avère supérieure à celle obtenue avec le complexe Cu-CAAC **V.39**.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

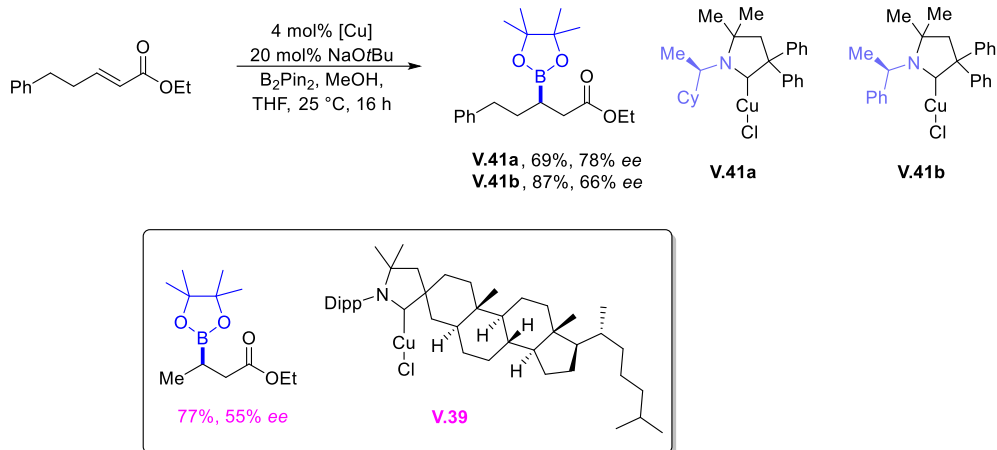


Schéma V 15

### V.2-d Bilan / Objectifs

Depuis la découverte des CAACs en 2005, toute une gamme de ligands dérivés a été préparée (Schéma V 16). Ces ligands CAACs et CAArCs ont pu être utilisés pour la préparation de nombreux complexes impliquant des métaux de transition tels que par exemple : Cu, Ag, Au, Ir, Rh, Ru et Pd.<sup>147,155</sup>

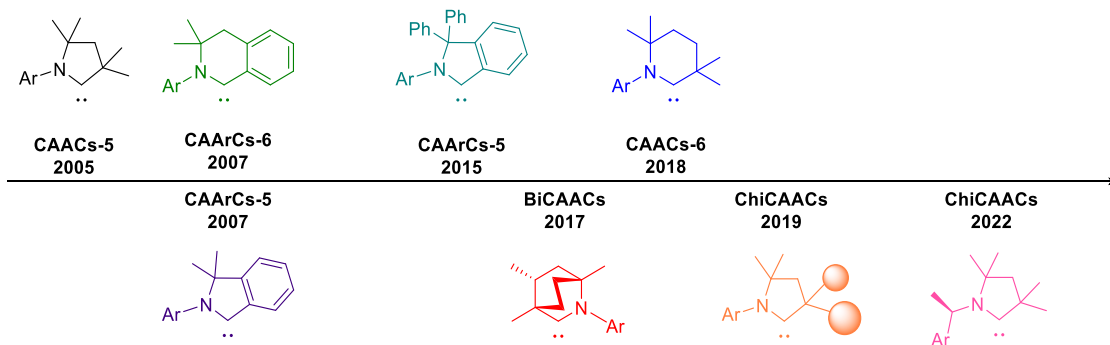


Schéma V 16

On notera toutefois une sous-représentation des CAArCs chiraux et ceci constitue donc une piste intéressante à creuser qui fera l'objet de la partie suivante. De plus, nous avons vu qu'il existe une autre synthèse de complexe de ruthénium comportant un CAAC chiral,<sup>70</sup> dont le dédoublement a été effectué par HPLC chiral. (voir chapitre 1, page 55-56)

### V.3- Préparation d'un dérivé de CAAC chiral et d'un CAArC chiral

Comme décrit au début de ce manuscrit, un des objectifs de cette thèse est de préparer de nouveaux CAArCs chiraux ou dérivés. A cet effet, deux cibles ont été visées dont les structures figurent sur le **Schéma V 17**. Le premier ligand ciblé **I.130** est un dérivé de CAAC, la préparation d'un dérivé de CAAC **V.130** à chiralité centrée a d'abord été considérée. Ensuite, le ligand ciblé **I.132** est un précurseur de CAArC équipé d'un motif paracyclophane **V.131** induisant une chiralité planaire.

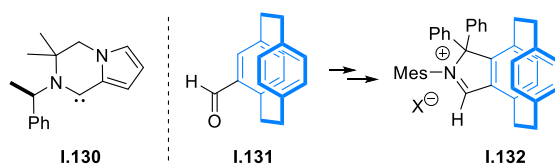


Schéma V 17

#### V.3-a Prise en main des synthèses de CAACs et CAArCs

Avant de débiter nos synthèses de ligands originaux, une prise en main des synthèses de CAACs et CAArCs a été entreprise afin de nous familiariser avec ces composés. Selon la synthèse décrite par l'équipe de Bertrand (**Schéma V 18**), la préparation du sel d'azolium **V.12** est réalisée en 4 étapes.

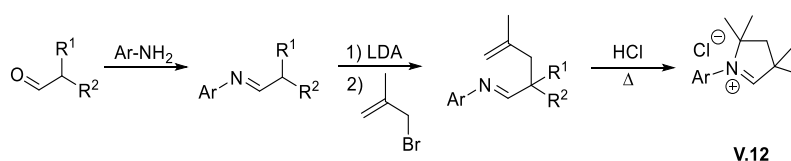


Schéma V 18

La première étape consiste en une condensation entre l'isobutaldéhyde **V.42** et la 2,6-diisopropylaniline pour conduire à l'imine **V.43**. Un rendement quantitatif a été obtenu au terme de 65 h de réaction (**Schéma V 19**).

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

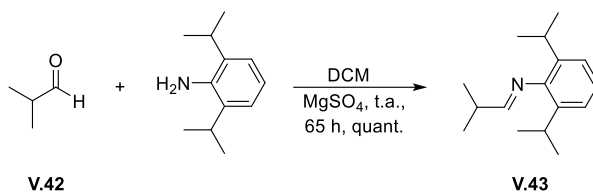
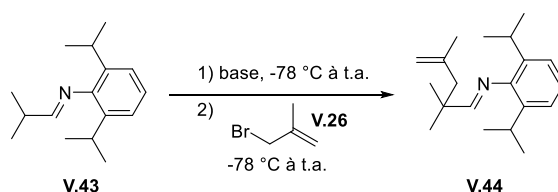


Schéma V 19

L'étape suivante est une réaction de méthallylation en position alpha de l'imine **V.43**. Selon la procédure décrite par l'équipe de Bertrand, impliquant l'utilisation de LDA comme base (solution disponible commercialement),<sup>149</sup> des conversions moyennes ont été obtenues (**Tableau V 1, entrées 1 et 2**). L'utilisation d'une solution de LDA préparé par nos soins (dans l'éther diéthylique ou dans le THF) n'a malheureusement pas permis d'améliorer la conversion (**Tableau V 1, entrées 3 et 4**). L'utilisation de *n*-BuLi comme base a ensuite été testée en s'inspirant de travaux de la littérature.<sup>156</sup> Dans ce cas, des conversions avoisinant 87-88% ont été obtenues (**Tableau V 1, entrées 5 et 6**). Bien que la conversion ne soit pas totale, la poursuite de la synthèse a pu être entreprise. On notera ici que l'utilisation de *n*-BuLi ne semblait *a priori* pas très adaptée en raison de son caractère nucléophile qui aurait pu interférer avec l'imine électrophile et conduire à des sous-produits d'addition.



Entrée	Base	Sol.	t/anions	temps	Conv.
1	LDA 1 éq./THF	Et <sub>2</sub> O	2 h	13 h	47%
2	LDA 1 éq./THF	Et <sub>2</sub> O	4 h	16 h	60%
3	LDA 1.1 éq./Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	3 h	19 h	58%
4	LDA 1.1 éq./THF	THF, puis Et <sub>2</sub> O	4 h	18 h	42%
5	<i>n</i> BuLi 1 éq.	Et <sub>2</sub> O	2 h	16 h	87%
6	<i>n</i> BuLi 1,1 éq.	Et <sub>2</sub> O	2 h	16 h	88%

<sup>156</sup> Zhang, X., Ling L., Luo., M., Zeng, X., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 16785–16789.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

Tableau V 1

Le composé brut **V.44** a ensuite été soumis aux conditions de cyclisation (hydroiminiumation). Une solution de HCl dans l'éther diéthylique permet d'effectuer cette transformation et le sel d'azolium **V.45** a été obtenu avec un rendement isolé de 37% à partir de la 2,6-diisopropylaniline (**Schéma V 20**). Un travail minutieux s'appuyant sur des recristallisations réalisées dans éther diéthylique puis dans le cyclohexane a permis d'accéder à ce sel précurseur de CAAC.

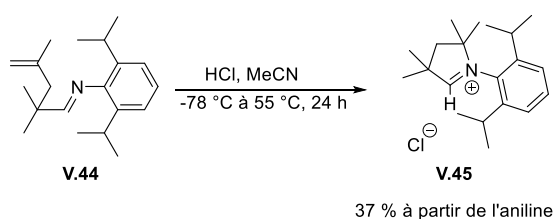
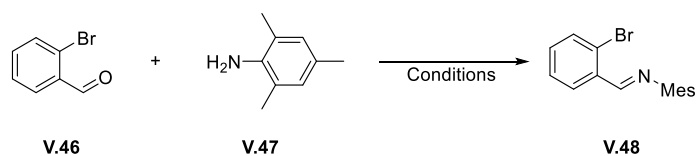


Schéma V 20

La seconde partie de cette étude préliminaire concerne la synthèse d'un précurseur de CAAC décrit dans la littérature. Cette synthèse débute par la condensation entre l'*ortho*-bromobenzaldéhyde **V.46** et l'aniline **V.47**. Cette réaction, conduite au reflux de l'éthanol, a permis la formation de l'imine **V.48** avec une conversion totale bout de 72 h (**Tableau V 2, entrée 1**). Une optimisation a ensuite été effectuée en utilisant un chauffage micro-ondes et le temps de réaction a été réduit à 1 h avec un rendement quantitatif (**Tableau V 2, entrées 2 et 3**).



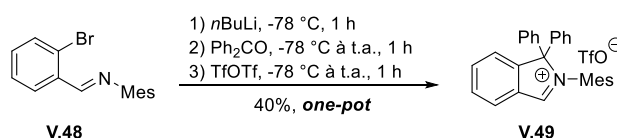
Entrée	Sol.	Conditions	Rdt
1	EtOH	Reflux, 72 h	quant.
2	Toluène	μw, 150 W, 170 °C, 2 h	quant.
3	Toluène	μw, 300 W, 170 °C, 1 h	quant.

Tableau V 2

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

L'étape suivante permettant de conduire au sel d'azolium **V.49** repose sur une séquence « one pot – three steps » (**Schéma V 21**) :

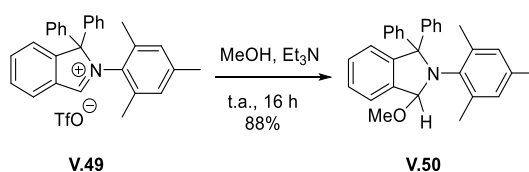
- échange brome/lithium par traitement de l'imine **V.48** avec du *n*-BuLi
- addition nucléophile sur la benzophénone
- cyclisation en présence de Tf<sub>2</sub>O



**Schéma V 21**

Dans ces conditions, le sel **V.49** précurseur de CAAC a été obtenu avec un rendement de 40%.

En s'inspirant des travaux de Pietraszuk,<sup>157</sup> le triflate d'azolium **V. 49** a pu être transformé en sel de tétrafluoroborate. Pour ce faire, le composé **V. 49** a d'abord été converti en **V.50** après addition nucléophile de méthanol sur l'iminium avec un rendement de 88% (**Schéma V 22**).



**Schéma V 22**

Le composé **V.50** a ensuite été transformé en sel d'azolium chloré **V.51**, puis une métathèse anionique a été réalisée pour conduire au sel souhaité **V.52** (**Schéma V 23**). Selon ce processus, une réaction à petite échelle (200 mg de **V.50**) a été effectuée et un rendement quantitatif a été obtenu sur les deux étapes. Cependant, à plus grande échelle (840 mg de **V.50**), seules des traces du composé **V.51** ont été décelées par

<sup>157</sup> Lorkowski, J., Krahuß, M., Kubicki, M., Radius, U., Pietraszuk, C., *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 11365–11374.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

RMN  $^1\text{H}$ . Malgré cette observation concernant l'effet d'échelle, une réaction de métathèse anionique a été réalisée et le composé cible **V.52** a été obtenu avec un rendement de 21% sur deux étapes. L'étape de purification du sel repose sur une recristallisation dans un mélange DCM / éther diéthylique. Une optimisation sera tout de même nécessaire à l'avenir pour la première étape.

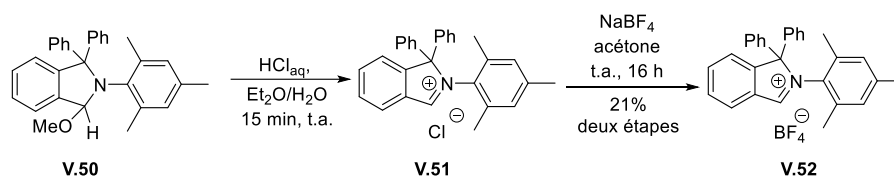


Schéma V 23

### V.3-a Synthèse d'un dérivé chiral de CAAC original

Étant familiarisés avec la préparation des sels modèles, la poursuite de nos travaux a consisté en la préparation d'une première cible **V.56** dérivée de CAAC en version racémique (Schéma V 24).

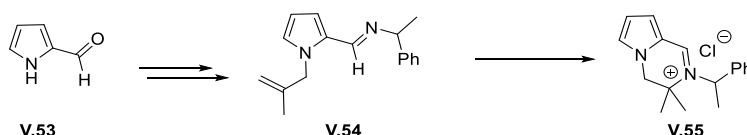


Schéma V 24

Il s'agit d'un composé potentiellement accessible en peu d'étapes à partir du pyrrole-2-carboxaldéhyde **V.53**. La synthèse s'inspire des stratégies d'accès aux CAACs décrites dans la partie précédente et s'appuie sur l'introduction de la chiralité *via* une amine chirale.

Cette synthèse commence par une réaction de *N*-méthallylation entre le pyrrole-2-carboxaldéhyde **V.53** et le dérivé bromé **V.26** en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Le pyrrole **V.56** est ainsi obtenu avec un rendement de 86% (Schéma V 25).<sup>158</sup> Ensuite, l'aldéhyde

<sup>158</sup> Du, X.-W., Ghosh, A., Stanley, L. M., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4036–4039.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

**V.56** a été mis en réaction avec de l' $\alpha$ -méthylbenzylamine racémique **V.57** en présence de  $\text{MgSO}_4$  anhydre pour former l'imine **V.54** avec une conversion de 89%.<sup>159</sup> Le produit brut a directement été engagé dans l'étape suivante mettant en jeu une solution étherée de HCl (2 M). Le sel d'iminium **V.58** a été récupéré avec un rendement de 76% sur deux étapes.

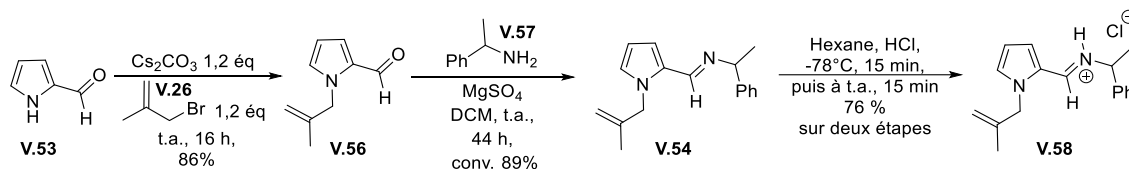


Schéma V 25

L'ultime étape est une réaction d'hydroiminiumation qui permettrait d'accéder au sel d'azolium **V.55** (Tableau V 3). Deux tests de cyclisation ont été effectués dans de l'acétonitrile à 50 °C et à 90 °C en vue d'obtenir le sel **V.55**. Malheureusement, dans ces deux cas aucune conversion n'a été observée sur le spectre RMN <sup>1</sup>H (Tableau V 3, entrées 1 et 2).<sup>149</sup>



Entrée	Conditions	Conv.
1	MeCN, 50 °C, 18 h	0%
2	MeCN, 90 °C, 18 h	0%

Tableau V 3

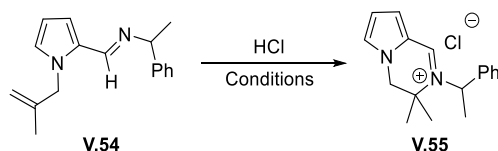
Des essais complémentaires au départ de l'imine **V.54** ont été effectués (Tableau V 4). Lorsque la réaction est conduite dans l'éther diéthylique (de -78 °C à 50 °C), la formation du sel **V.58** est observée au bout de 18 h sans aucune trace du produit cible **V.55** (Tableau V 4, entrée 1). En changeant de solvant (toluène) et l'amplitude

<sup>159</sup> Albano, V. G., Gualandi, A., Monari, M., Savoia, D., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8376–8381.



## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

thermique (de -78 °C à 110 °C) une décomposition de **V.54** a été constatée, des traces d'aldéhyde **V.56** étant décelées sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel (**Tableau V 4, entrée 2**). Un phénomène similaire a été observé dans le cas de l'utilisation d'acétonitrile comme solvant (**Tableau V 4, entrée 3**). Le produit **V.55** semble malheureusement peu stable dans ces conditions de cyclisation.



Entrée	Conditions	Résultat
1	Et <sub>2</sub> O, -78 °C à 50 °C, 18 h	Sel <b>V.58</b>
2	Toluène, -78 °C à 110 °C	Décomposition
3	MeCN, -78°C à 55°C, 18 h	Décomposition

Tableau V 4

Des études complémentaires seront nécessaires pour tenter de contourner cette difficulté.

### V.3-b Synthèse d'un dérivé chiral de CAAC original

En s'inspirant des synthèses de CAACs décrites dans la littérature, la schéma rétrosynthétique suivant a été envisagé pour accéder à la cible **I.132** à partir du para-cyclophane **V.59** (**Schéma V 26**).

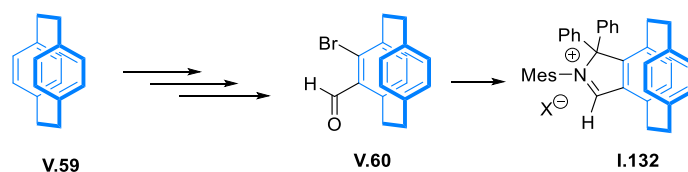


Schéma V 26

La première étape de cette synthèse repose sur l'introduction d'une fonction aldéhyde sur le para-cyclophane **V.59** (**Schéma V 27**). Pour ce faire, les conditions

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

décrites par l'équipe de Bräse ont été appliquées et ont permis d'obtenir l'aldéhyde **I.131** avec un rendement isolé de 66%. L'aldéhyde **V.131** a ensuite été transformé en O-méthylloxime **V.61** avec un rendement de 96%.<sup>79</sup>

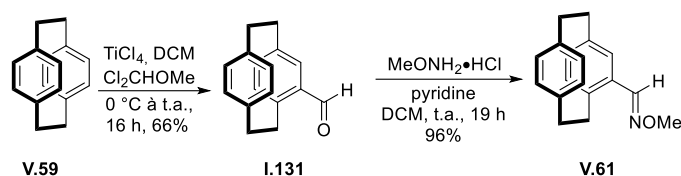
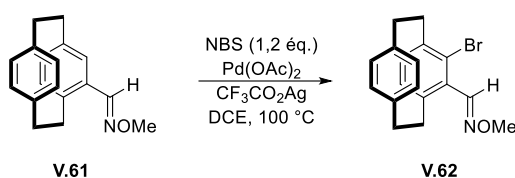


Schéma V 27

Ensuite, en s'inspirant des travaux de Kramer,<sup>160</sup> l'introduction d'un atome de brome en position *ortho* de la méthylloxime **V.61** a été étudiée (**Tableau V 5**).



Entrée	Temps	Pd (OAc) <sub>2</sub>	AgCO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Conv.	Rdt
1	22 h	20 mol%	20 mol%	89%	68% <sup>a</sup>
2	23 h	20 mol%	20 mol%	92%	50%
3	20 h	28 mol%	28 mol%	100%	57%

a : Traces de produit de départ

Tableau V 5

L'utilisation de 20 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de 20 mol% de AgCO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> en présence de NBS a permis de convertir le substrat **V.61** en composé bromé **V.62** avec un rendement de 68% (**Tableau V 5, entrée 1**). Néanmoins, des traces de substrat de départ **V.61** sont toujours présentes après purification par chromatographie sur gel de silice (polarités trop proches – éluant cyclohexane/acétate d'éthyle). Un nouvel essai a été réalisé en suivant les mêmes conditions, mais cette fois-ci, deux purifications successives par chromatographie sur gel de silice ont été effectuées, la première en

<sup>160</sup> Kramer, J. J. P., Yildiz, C., Nieger, M., Bräse, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1287–1295.

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

utilisant du DCM comme éluant et la seconde en utilisant un mélange de solvant cyclohexane/acétate d'éthyle. Ces conditions de purification ont permis d'isoler le produit **V.62** pur avec un rendement de 50%. (**Tableau V 5, entrée 2**). Enfin, l'augmentation de la quantité de catalyseur et de la quantité de sel d'argent a permis d'obtenir une conversion totale au bout de 20 h **V.62** a été isolée avec un rendement de 57% (**Tableau V 5, entrée 3**).

Une fois l'atome de brome introduit en position *ortho*, l'hydrolyse en milieu acide de la fonction méthyloxime a été réalisée (**Schéma V 28**). Le bromoaldéhyde **V.60** a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 91%.

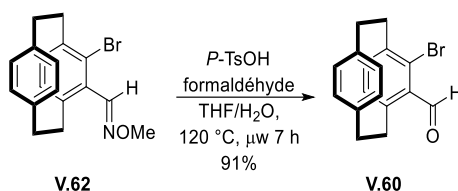
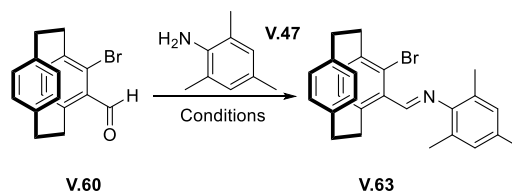


Schéma V 28

L'étape suivante concerne la formation de l'imine **V.63** à partir de l'aldéhyde **V.60** préalablement synthétisé. Pour ce faire, les conditions employées pour la synthèse du précurseur de CAAC modèle ont été appliquées (**Tableau V 6, entrée 1**). Cependant, aucune conversion n'a été observée dans ces conditions.. L'utilisation de l'éthanol comme solvant en présence de tamis moléculaire 4Å a permis d'atteindre une conversion de 61% après 92 h de réaction (**Tableau V 6, entrée 2**). En vue d'obtenir une conversion totale, un test dans le toluène et sous irradiation micro-ondes a été conduit, malheureusement sans succès (**Tableau V 6, entrée 3**). Enfin, le substrat a été mis en solution dans du toluène à 110 °C en présence de tamis moléculaire 4 Å, et une conversion totale a été observée après 96 h de réaction (**Tableau V 6, entrée 4**). La qualité du solvant est ici essentielle. En effet, le toluène a été séché sur Na avant d'être distillé puis stocké sur tamis moléculaire 4 Å.

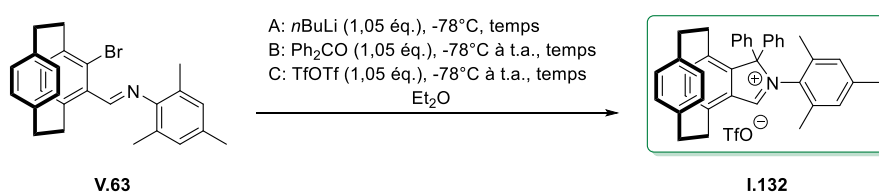
## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral



Entrée	Sol.	Conditions	Conv.	Rdt
1	DCM	MgSO <sub>4</sub> , 40 °C, 72 h	0%	/
2	EtOH	Reflux, T.M. 4 Å, 92 h	61%	/
3	Toluène	μw, 300 W, 170 °C, 1 h	0%	/
4	Toluène	110 °C, T.M. 4 Å, 96 h	100%	quant.

Tableau V 6

La dernière étape repose sur la réaction de cyclisation pour former le sel d'azolium cible. Les conditions optimisées lors de la synthèse du précurseur de CAAC **I.132** ont donc été appliquées sur l'imine **V.63** (Tableau V 7). Un premier essai a été effectué sur une petite échelle de 200 mg de substrat et le produit **V.63** a été observé sous forme de traces sur spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel (Tableau V 7, entrée 1). Ensuite, un nouvel essai a été réalisé sur une échelle plus importante de 800 mg d'imine **V.63**. Dans ce cas, une conversion totale a été mesurée. Le composé a été recristallisé 3 fois dans un mélange DCM/éther de pétrole, pour permettre l'obtention du sel **I.131** avec un rendement de 14% (Tableau V 7, entrée 2). Des efforts d'optimisation de cette réaction (durées des différentes étapes) n'ont malheureusement pas conduit à une amélioration du rendement. On notera ici que la faible solubilité de l'imine **V.63** dans l'éther diéthylique semble perturber la réactivité. Des essais ont donc été réalisés en milieu plus dilué sur une échelle de 200 mg de substrat mais seules des traces de la cible ont été observées (Tableau V 7, entrées 4 et 5).



Entrée	C mol/L	Conditions	Résultats
--------	---------	------------	-----------

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

1	0.058	A, 1 h / B, 1 h, puis C, 1 h.	Traces
2	0.08	A, 1 h / B, 1 h, puis C, 2 h.	14% <sup>a</sup>
3	0.095	A, 1 h / B, 1 h, puis C, 1 h.	Traces <sup>a</sup>
4	0.04	A, 3 h / B, 2 h, puis C, 18 h.	Traces
5	0.046	A, 2 h / B, 1h, puis C, 1 h 30.	Traces

<sup>a</sup> : échelle de 800 mg, les autres essais ont été effectués avec 200 mg de substrat.

Tableau V 7

Afin de vérifier l'incidence de la concentration du milieu sur la réactivité de cette cyclisation, un test sur l'imine **V.48** a été effectué (**Schéma V 29**). Un rendement de 19% a été obtenu avec une concentration d'imine de 0.04 M, alors qu'un rendement de 40% a été observé pour une concentration en imine de 0.375 M. La concentration en imine est donc un paramètre crucial.

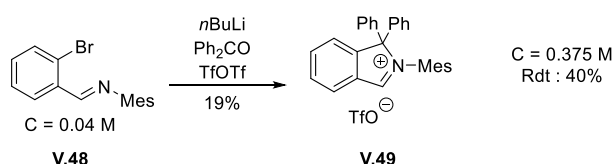


Schéma V 29

Par ailleurs, d'autres éléments perturbateurs pourraient être à l'origine de ces rendements faibles. En effet, une réaction de couplage de l'intermédiaire **V.64** avec le bromobutane relargué lors de l'échange halogène/métal pourrait être responsable de la formation de produits secondaires **V.65** comme exposé sur le **Schéma V 30**.

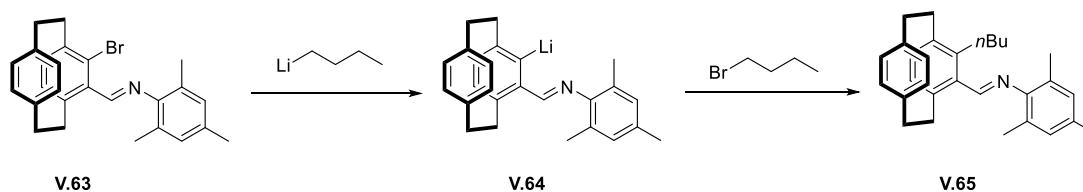


Schéma V 30

Cette dernière étape de cyclisation devra donc être retravaillée par la suite pour continuer ce projet.

En parallèle de ce travail, la préparation de l'aldéhyde énantiopur (**S**)-**I.131** a été

investiguée. La séparation des deux énantiomères de cet aldéhyde a été réalisée grâce à la formation des imines diastéréoisomères **(S,R)-V.67** et **(R,R)-V.67** obtenues par condensation de l'aldéhyde racémique **I.131** avec l'amine chirale énantiopure **V.66** (**Schéma V 31**). Les diastéréoisomères **(S,R)-V.67** et **(R,R)-V.67** peuvent être séparés par recristallisation dans du cyclohexane. L'aldéhyde **(S)-I.131** a ensuite été obtenu après passage sur gel de silice du diastéréoisomère **(S,R)-V.67** et a été isolé avec un rendement de 14% et un excès énantiomérique supérieur à 97%.

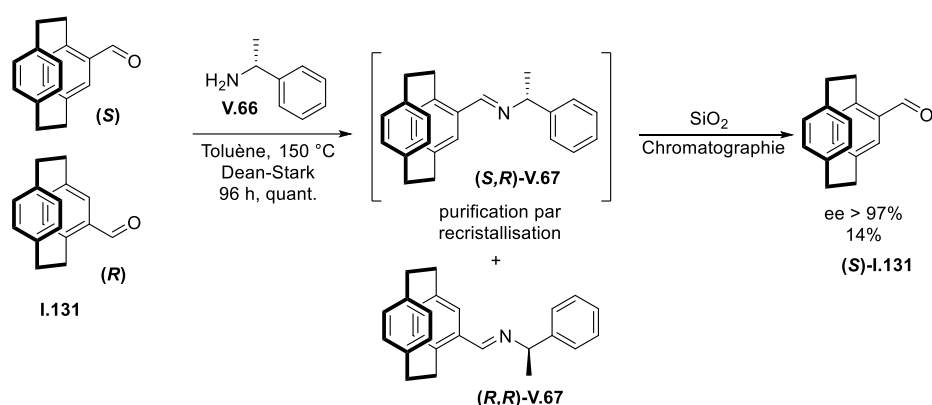


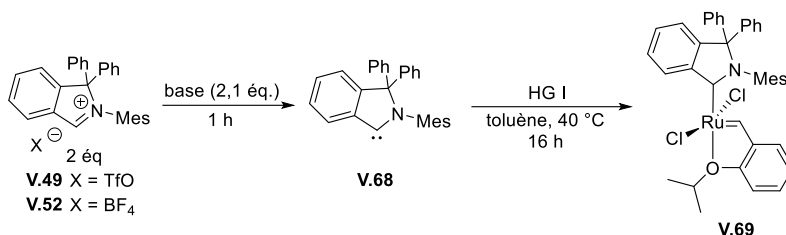
Schéma V 31

Cette étape d'obtention de l'aldéhyde clé énantiomériquement enrichi est donc validée même si le rendement restera à optimiser. Faute de temps, la synthèse du précurseur de CAAC chiral n'a pas pu être menée à son terme.

### V.4- Synthèse de nouveau catalyseur de Ruthénium à partir de ligands CAACs.

En parallèle de la synthèse du CAAC original en voie racémique, nous avons souhaité étudier la synthèse d'un complexe [Ru-CAAC] en utilisant les sels d'azolium **V.49** et **V.52** (**Tableau V.8**).

## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral



Entrée	X	Conditions	Conv.
1	TfO	LiHMDS, t.a.,	0%
2	BF <sub>4</sub>	KHMDS, -78 °C,	0%

Tableau V 8

Le premier essai a été effectué avec le sel d'azolium **V.49** ( $X = \text{TfO}$ ) en utilisant LiHMDS comme base pour générer le carbène.<sup>78b</sup> Dans ces conditions, aucune conversion n'a été observée. Le sel de tétrafluoroborate **V.50** a ensuite été engagé dans une réaction similaire utilisant cette fois ci KHMDS comme base.<sup>161</sup> Après 1h à -78 °C, une couleur rouge est observée et lors de l'addition d'une solution de **HG I** dans le toluène, la solution est devenue noire. Aucune trace du complexe cible n'a été détectée en RMN <sup>1</sup>H.

Une étude complémentaire devra là encore être conduite pour maîtriser la préparation de ces complexes. Très récemment, un complexe de ruthénium équipé d'un ligand dérivé de CAAC<sup>162</sup> a été préparé en utilisant les conditions suivantes : LiHMDS, CuCl et **HG I** à -78 °C, puis chauffage à 100 °C. L'utilisation de CuCl sert ici à piéger la tricyclohexylphosphine. Ces conditions pourront donc être testées dans notre étude.

<sup>161</sup> Samkian, A. E., Xu, Y., Virgil, S. C., Yoon, K.-Y., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **2020**, 39, 495–499.

<sup>162</sup> Kim, M., Kim, H., Kim, S., Hong, S., Lee, E., *Organometallics*, **2022**, 41, 1905–1910.

## V.5- Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la prise en main des synthèses de CAACs et CAArCs a été présentée. Certains verrous ont été identifiés et partiellement levés, en ce qui concerne notamment les étapes de cyclisation. La synthèse d'un dérivé de CAAC chiral original **I.132** en voie racémique a été réalisée. Une optimisation pour la dernière étape de cyclisation sera malgré tout nécessaire pour accéder au composé cible **V.55** (Schéma V 32).

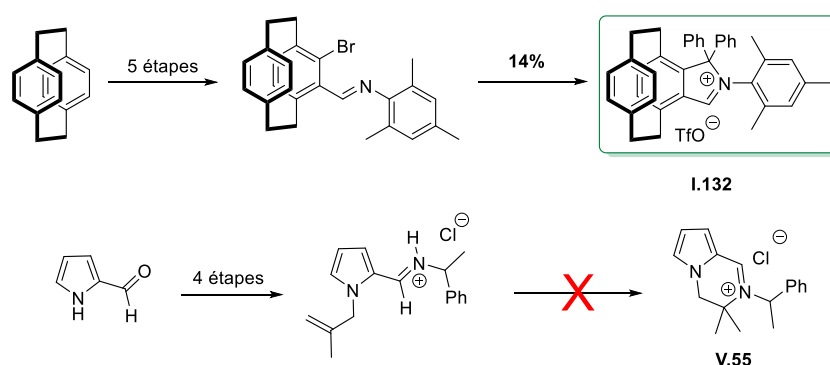


Schéma V 32

D'autre part, la synthèse d'un précurseur de CAArC chiral original a été investiguée en version racémique. Une optimisation de la dernière étape de synthèse sera nécessaire. En parallèle, la préparation de l'aldéhyde énanti enrichi (**S**)-**I.131** a pu être validée. Ce dernier a été obtenu avec un bon excès énantiomérique ( $ee > 97\%$ ) et un rendement perfectible de 14%.

Une voie alternative permettrait également d'accéder à cet aldéhyde, celle-ci est décrite sur le Schéma V 33. En effet, l'équipe de Benedetti et Micouin<sup>163</sup> a démontré qu'un dédoublement cinétique lors d'une réduction de la fonction aldéhyde permet d'accéder à l'aldéhyde (**R**)-**I.131** avec un rendement de 39% et un excès énantiomérique  $ee > 99\%$ . L'alcool issu de la réduction (**S**)-**V.70** présente un  $ee$  de 68%

<sup>163</sup> a) Liu, R., Zhou, G., Hall, T. H., Clarkson, G. J., Wills, M., Chen, W., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 3453–3457; b) Delcourt, M. L., Turcaud, S., Benedetti, E., Micouin, L., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 1213–1218.



## Chapitre V. Synthèse d'un CAAC chiral

et peut être récupéré puis oxydé afin de réitérer la réduction avec l'autre énantiomère du ligand du catalyseur de réduction. Ceci conduit à la formation de l'aldéhyde **I.131** de configuration (**S**) avec un très bon rendement de 74% et un excellent excès énantiomérique ( $ee > 99\%$ ). Cette méthode sera utile pour la suite de notre projet.

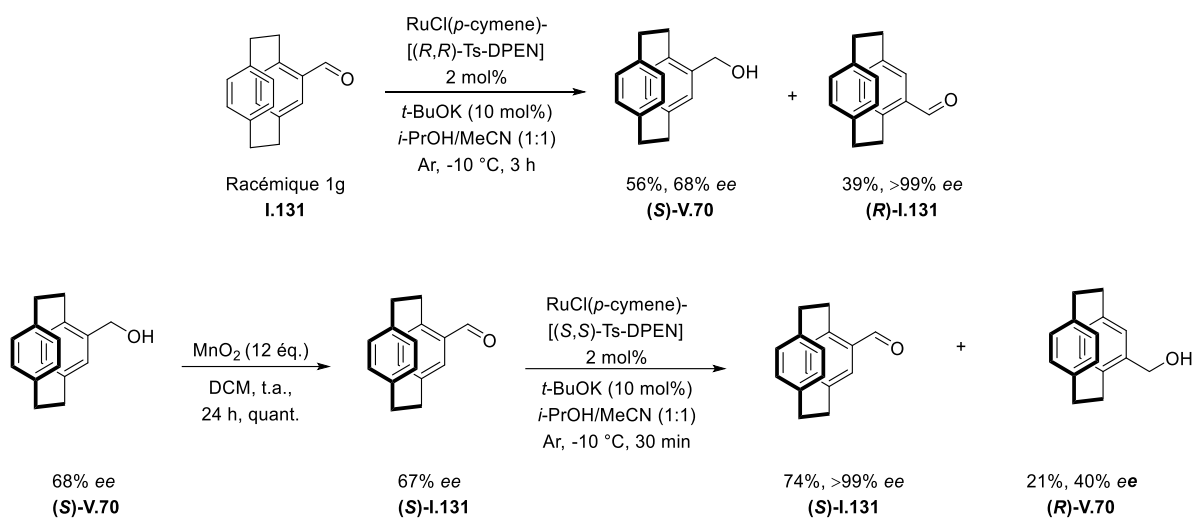


Schéma V 33

## Conclusion générale

Ces travaux de thèse ont été menés autour de la métathèse asymétrique d'énynes, dans différentes directions s'étendant de la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de composés insaturés jusqu'à la synthèse de complexes chiraux de ruthénium.

Dans la première partie, la double addition de propargylzinciques sur des acylcyanhydrines a conduit à la formation de diynes fonctionnalisés, avec une excellente sélectivité alcyne/allène. La réaction a pu être étendue à la synthèse de plusieurs composés, dont certains ont été fonctionnalisés pour permettre leur utilisation en métathèse. En parallèle, une cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe de cobalt a été réalisée sur certains diynes, conduisant à la formation de systèmes hétérobicycliques fonctionnalisés avec de bons rendements (**Schéma 1**).

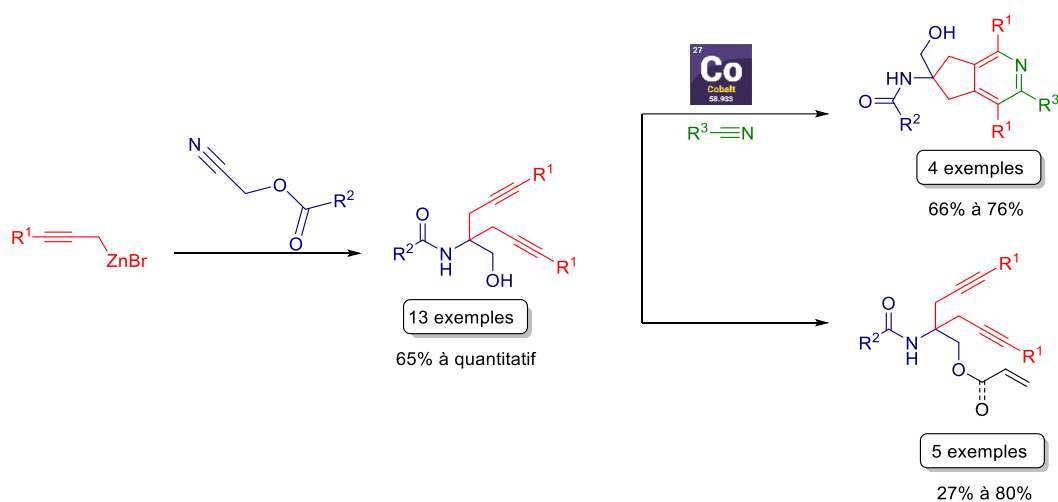


Schéma 1

Concernant l'étude en version racémique de la métathèse d'énynes (**Schéma 2**) sur nos substrats ènediynes, une faible réactivité a été observée lorsque des alcynes terminaux étaient utilisés, probablement par inhibition du catalyseur utilisé (Hoveyda-Grubbs II). Cependant l'utilisation d'alcynes non terminaux a permis de contourner ce

## Conclusion générale

problème, et l'utilisation de 5 mol% de complexe de ruthénium a permis de conduire à de bons rendements. Il apparaît que la réactivité du substrat est principalement gouvernée par les substituants au voisinage du motif alcyne. Au regard des résultats obtenus, il ressort de cette étude que la taille du cycle formé est aussi un paramètre important.

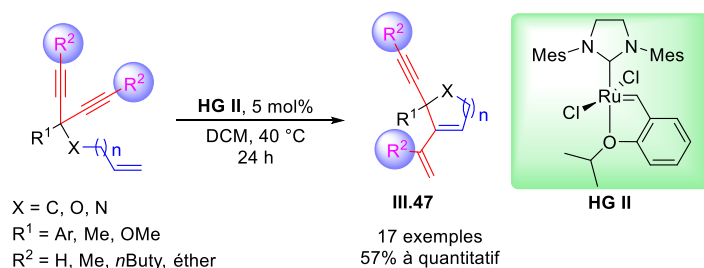


Schéma 2

Concernant la version énantiosélective, l'utilisation de complexes de ruthénium chiraux en désymétrisation d'ènediynes a dans un premier temps montré une faible énantiosélectivité, ainsi qu'une faible réactivité sur certains substrats en raison de la gêne stérique occasionnée par le complexe **Ru-chiral 1** (Schéma 3). Le catalyseur **Ru-chiral 3** a par contre montré une bonne réactivité et une bonne énantiosélectivité sur les ènediynes testés, notamment pour les composés conduisant aux éthers cycliques à 7 chaînons. La taille du substituant sur le carbone prochiral est un paramètre important pour améliorer l'excès énantiomérique. Ces premiers résultats de désymétrisation sont néanmoins très encourageants (ee jusqu'à 69% avec 5 mol% de complexe chiral).

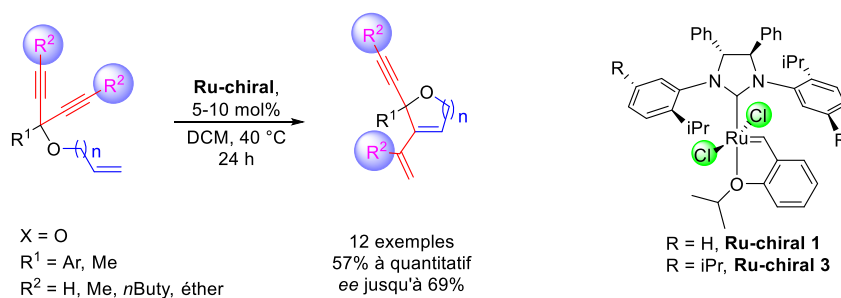


Schéma 3

## Conclusion générale

La synthèse du ligand CAAC désiré a été effectuée avec succès jusqu'à la formation de l'imine **V.54**. L'étape permettant d'obtenir le sel d'azolium n'est actuellement pas maîtrisée, notamment à cause du manque de stabilité de **V.55** (**Schéma 4**). La synthèse du sel précurseur du ligand CAAC (**I.132**) a été réalisée avec succès en version racémique, avec un rendement non optimisé de 14% pour la dernière étape. La version énantiopure n'a pu être achevée, faute de temps.

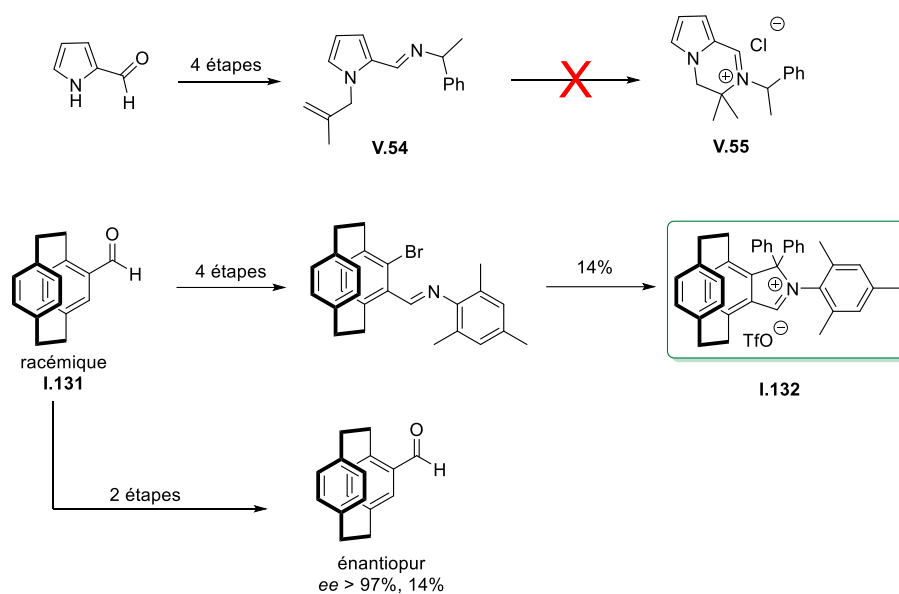


Schéma 4

A la date de rédaction du manuscrit, ce travail a conduit à une publication :

- *Double addition of propargylzinc reagents onto acylcyanohydrins and cyanocarbonates*  
Liu, M., Dwadnia, N., Chevalier, T., Hemon-Ribaud, A., Pearson-Long, M. S., Boeda, F., Bertus, P.,  
*Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202200891.

---

*Partie expérimentale*

---

## ***Partie expérimentale***

---

# Partie expérimentale

## I. General methods

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise indicated. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O and THF were purified by passing through neutral alumina columns under Argon, MeOH and Toluene were distilled from sodium, MeCN and DMF were distilled from CaH<sub>2</sub>. 3-(Trimethylsilyl)propargyl bromide, 1-bromo-2-butyne and (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diphenylethylenediamine were purchased from TCI. 1-Bromo-2-pentyne, Hoveyda-Grubbs I catalyst and potassium *tert*-pentoxide solution were purchased from Sigma-Aldrich. [2.2]Paracyclophane was purchased from Fisher Scientific. Reactions carried out under microwave irradiation were performed with a CEM Discover SP apparatus using the Synergy software. Analytical TLC were performed on Alugram SIL G/UV254 silica gel sheets (Macherey-Nagel) by using UV revelation or potassium permanganate solution (KMnO<sub>4</sub>). Column chromatographies were carried out using silica gel 60 (0.040–0.063 mm) from Merck. Melting points were determined with a Büchi B-540 melting point apparatus and are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-200 or Bruker AC-400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm units, relative to the residual solvent peak. Coupling constants are given in Hz. The multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (quint), sextuplet (sext), heptuplet (hept), multiplet (m), doublet of doublet (dd), doublet of triplet (dt), appearing doublet of triplet (dt\*), doublet of quadruplet (dq), appearing doublet of quadruplet (dq\*), triplet of triplet (tt), doublet of heptuplet (dhept) and broad signal (br s). IR spectra were obtained on a PerkinElmer Spectrum One spectrophotometer on a single-reflection diamond ATR unit. High-resolution mass spectra were recorded on a Waters Micromass GCT Premier.

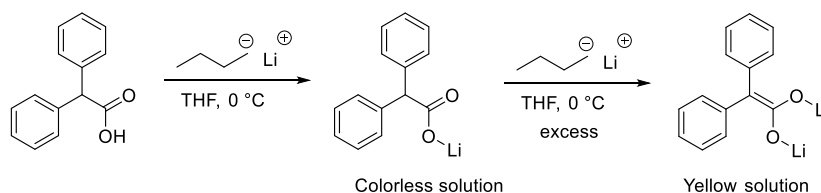
The enantiomeric excesses (ee) were determined using chiral GC or chiral HPLC as stated. For chiral GC, chromatograms were recorded by an Agilent Technologies 7890A gas chromatography apparatus using a Chiral Cap. Rt-βDEXcst (30 m x 250 μm x 0.25 μm) column. For chiral HPLC, chromatograms were recorded by a Waters e2695 HPLC apparatus using a Chiralpak cellulose OD column and a Chiralpak cellulose OD-R column.

## Activation of Zinc powder

The Zn source consists in an activated Zn powder prepared as follows: To an aqueous 1 M solution of HCl (100 mL) was added Zn dust (5 g). The resulting suspension was stirred for 30 min at room temperature, then filtered and washed successively with H<sub>2</sub>O (twice), EtOH, and Et<sub>2</sub>O. The activated Zn powder was dried under vacuum over at least 10 h. A shining grey appearance of the metal should be observed during this last stage. The activated Zn powder could be stored under argon for several months at room temperature.

## Titration of *n*-BuLi solution using diphenylacetic acid

To a solution of diphenylacetic acid (212 mg, 1.0 mmol) in dry THF (8 mL) in a Schlenk flask cooled to 0 °C was added a solution of *n*-BuLi in hexane (2.5 M) dropwise *via* a syringe. Upon addition of each drop, a yellow cloud formed which quickly dissipated. Towards the end of the titration, a white precipitate began to form. At the point when the yellow color persists, the titration was finished and the added volume was carefully noted. This progress was repeated three times with diphenylacetic acid (1.0 mmol, diphenylacetic acid) in dry THF (8 mL).



Concentration of the KHMDS solution was calculated using the following equation:

$$[n\text{-BuLi}] = \frac{n}{V_{\text{equivalence}}}$$

[*n*-BuLi]: concentration of *n*-BuLi solution (mol/L)

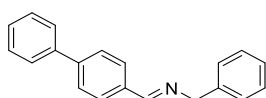
*n*: quantity of diphenylacetic acid (mmol)

*V*<sub>equivalence</sub>: volume of the commercial *n*-BuLi solution required to reach the equivalence (L).



## Titration of KHMDS solution using 2-butanol and 4-phenylbenzylidene benzylamine<sup>164</sup>

### (*E*)-1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-*N*-benzylmethanimine<sup>164</sup>



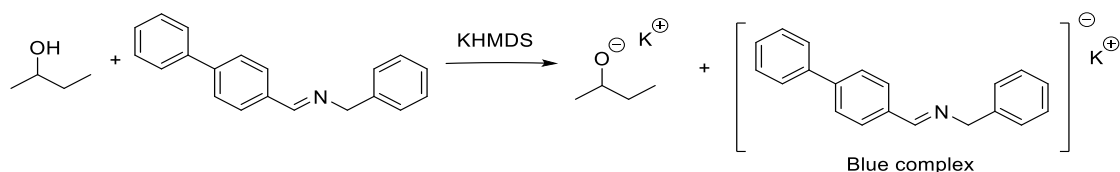
Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N  
Molecular Weight: 271.3630

To a solution of 4-biphenylcarboxyaldehyde (1.0 g, 5.49 mmol, 1 equiv.) in toluene (40 mL) was added *N*-benzylamine (0.60 mL, 5.49 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred for 2 h at room temperature, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization in cyclohexane to give the imine as a white solid (813 mg, 55%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.44 (s, 1H, H<sub>CH=N</sub>), 7.89-7.83 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.69-7.59 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.50-7.25 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 4.86 (s, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>).

### Titration of KHMDS solution<sup>164</sup>

In a Schlenk flask under argon, 4-phenylbenzylidene benzylamine (20 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 2 mL of a solution of dry 2-butanol in *p*-xylene (1 M) at room temperature. The commercial KHMDS solution (0.5 M in toluene) was added dropwise to the stirred colorless butanol solution. The equivalence was reached when the yellow solution turned to a sharp dark blue end point. This progress was repeated three times.



Concentration of the KHMDS solution was calculated using the following equation:

$$[\text{KHMDS}] = \frac{C \cdot V}{V_{\text{equivalence}}}$$

<sup>164</sup> Duhamel, L. Plaquévent, J.-C., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *448*, 1–3.

## Partie expérimentale

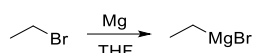
[KHMDS]: concentration of KHMDS solution (mol/L)

C: concentration of 2-butanol solution (mol/L)

V: volume of 2-butanol solution (L)

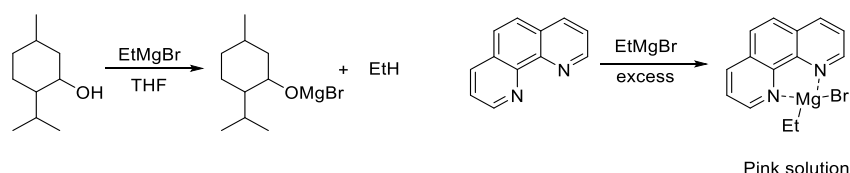
$V_{\text{equivalence}}$ : volume of the commercial KHMDS solution required to reach the equivalence (L).

### Preparation of ethyl magnesium bromide



In a three-necked flask equipped with a condenser and a dropping funnel, containing Mg (2.89 g, 119 mmol, 1.1 equiv.) was added anhydrous THF (16 mL). Ethyl bromide (8 mL, 108 mmol, 1 equiv.) was added in dropping funnel, and a few drops of ethyl bromide are introduced on the magnesium. When the reaction starts, THF (46 mL) was added in the dropping funnel. The diluted solution of ethyl bromide was added dropwise in the flask, with a slight reflux at the end of addition. The mixture was stirred under argon for 16 h, then the solution was transferred into a Schlenk flask by cannulation under argon.

### Titration of ethyl magnesium bromide<sup>165</sup>



To a solution of (+/-)-menthol (1 mmol, 156 mg) and 3~4 mg of phenanthroline in of anhydrous THF (5 mL) was added ethylmagnesium bromide solution dropwise under argon. A pink color appears at the equivalence point indicating the formation of the EtMgBr-phenanthroline complex. This progress was repeated three times with (+/-)-menthol (1 mmol, 156 mg) in dry THF (5 mL).

Concentration of the ethyl magnesium bromide solution was calculated using the following equation:

<sup>165</sup> Lin, H. S., Paquette, L. A., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2503-2506.

## Partie expérimentale

---

$$[\text{EtMgBr}] = \frac{n}{V_{\text{equivalence}}}$$

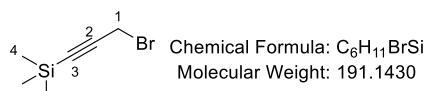
[EtMgBr]: concentration of EtMgBr solution (mol/L)

n: quantity of (+/-)-menthol (mmol)

V<sub>equivalence</sub>: volume of the EtMgBr solution required to reach the equivalence (mL).

## II. Preparation of alkynes II.33, II.8c and alkenes II.22-II.23

### (3-Bromoprop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (II.33c)<sup>166</sup>

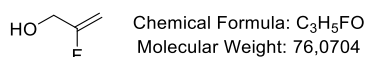


To a solution of 3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol (9.06 g, 70.9 mmol, 1 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (54 mL) was added dropwise phosphorus tribromide (2.35 mL, 24.8 mmol, 0.35 equiv.) at room temperature. After stirring at room temperature for 22 h, a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (34 mL) was slowly added. The aqueous layer was extracted by Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure with heating bath temperature not exceeding 30 °C. The crude product was purified by distillation (20 mbar, 58 °C), then purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 95/5) to give bromide derivative **II.33c** (8.27 g, 61%) as a colorless oil. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 3.91 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 0.18 (s, 9H, H<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.88 (Petroleum ether/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: KMnO<sub>4</sub>)

### 2-Fluoroprop-2-en-1-ol (III.22)<sup>114</sup>



---

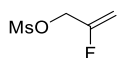
<sup>166</sup> Kolundžić. F., Murali. A., Pérez-Galán. P., Bauer. J.O., Strohmman. C., Kumar. K., Waldmann. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 8122–8126.

## Partie expérimentale

A suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (1.09 g, 28.8 mmol, 3 equiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) was treated carefully with  $\text{AlCl}_3$  (1.28 g, 9.6 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min and methyl 2-fluoroacrylate (1.0 g, 9.60 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h 40. Then, an excess amount of saturated  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  aqueous solution (2 mL) was added very slowly (a drop per minute) to decompose the excess of  $\text{AlH}_3$  (**caution: extra inflammable!**). The solid was filtered and the solvent was partially removed by distillation (40 °C, 1 bar) to provide a 39 mol% colorless solution of alcohol **III.22** in  $\text{Et}_2\text{O}$  (molar percentage calculated by NMR spectra integration, 1.08 g, 39 mol% in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 59%). Solution of **III.22** in  $\text{Et}_2\text{O}$  was used directly in the next step. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.<sup>167,168</sup>

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.71 (dd,  $J = 16.9, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.45 (ddt,  $J = 48.8, 3.2, 0.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.15 (ddd,  $J = 11.6, 6.5, 0.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2}$ ), 1.90 (m,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{OH}}$ ).

### 2-Fluoro-3-(methylsulfonyl)prop-1-ene (**III.23**)<sup>114</sup>



Chemical Formula:  $\text{C}_4\text{H}_7\text{FO}_3\text{S}$   
Molecular Weight: 154,1554

To a 39 mol% solution of **II.22** in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.08 g, 5.64 mmol, 39 mol% in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 equiv.) diluted with DCM (4.3 mL) was added DIPEA (1.33 mL, 7.8 mmol, 1.38 equiv.). The resulting solution was cooled down to -30 °C, and  $\text{MsCl}$  (0.52 mL, 6.77 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for additional 2 h. Water (10 mL) was added and the organic phase was washed with 10% aqueous solution of citric acid (10 mL), brine (15 mL), then dried over  $\text{NaSO}_4$ . After filtration, concentration under reduced pressure afforded the product **III.23** as a colorless oil without any further purification (427 mg, 49%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

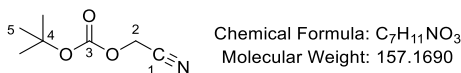
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.97 (dd,  $J = 15.1, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.80 (dd,  $J = 46.2, 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.72 (d,  $J = 15.8$  Hz, 2H,  $\text{C}_{\text{CH}_2}$ ), 3.08 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ).

<sup>167</sup> Nagakura, I., Savary, D. N.-H., Schlosser, M., *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 1257–1263.

<sup>168</sup> Laye, K. W., Haufe, G., *Synthesis*, **1998**, 10, 1453–1456.

### III. Synthesis of cyanocarbonate II.28

#### *tert*-Butyl (cyanomethyl)carbonate (II.28)<sup>169</sup>



To a solution of NaCN (2.10 g, 42.9 mmol, 1 equiv.) in methanol (35 mL) at 0 °C was slowly added 37% aq. HCHO solution (17 mL, 21.5 mmol, 5 equiv.). The addition rate was maintained in order to keep the reaction medium temperature below 10 °C. The mixture was stirred for 30 min, and then Boc<sub>2</sub>O (10.3 g, 47.2 mmol, 1.1 equiv.) was added. A white precipitate appeared rapidly, and the solution became viscous. The mixture was stirred for 90 min, then water (83 mL) and EtOAc (17 mL) were added to dissolve the precipitate. The mixture was transferred into a separatory funnel and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 17 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were removed under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford compound **II.28** as a yellow oil (5.57 g, 82%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 4.70 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, H<sub>5</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

### IV. Synthesis of acylcyanohydrins

#### GP 1 for the preparation of acylcyanohydrins II.9 et II.19a-e

To a solution of the appropriate carboxylic acid (1 equiv.) in DCM, triethylamine (1.5 equiv.) was added dropwise at room temperature. The mixture was stirred for 10 min at room temperature and then chloroacetonitrile (2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 days. Water was added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 times). The combined organic layers were washed successively with an aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, brine and then dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration

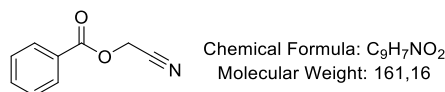
---

<sup>169</sup> Pearson-Long, M. S. M., Beauseigneur, A., Karoyan, P., Szymoniak, J., Bertus, P., *Synthesis*, **2010**, 3410–3414.

## Partie expérimentale

and concentration under vacuum, the crude product was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding cyanoester.

### Cyanomethyl benzoate (II.9)<sup>170</sup>

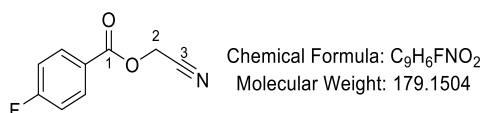


**According to GP 1**, benzoic acid (8.79 g, 72 mmol), chloroacetonitrile (6.80 mL, 108 mmol), triethylamine (19.9 mL, 144 mmol), and DCM (72 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.9** as a yellow oil (8.09 g, 69%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.10-8.04 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.69-7.60 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.44 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.97 (s, 2H, H<sub>2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Cyanomethyl 4-fluorobenzoate (II.19a)<sup>92</sup>



**According to GP 1**, 4-fluorobenzoic acid (5.88 g, 42 mmol), chloroacetonitrile (4.0 mL, 63 mmol), triethylamine (11.6 mL, 82 mmol), and DCM (40 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.19a** as a yellow oil (4.12 g, 54%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

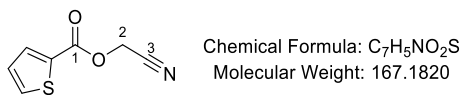
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.14-8.04 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.22-7.10 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.96 (s, 2H, H<sub>2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Cyanomethyl thiophene-2-carboxylate (II.19b)<sup>92</sup>

<sup>170</sup> Hugel, H.M., Bhaskai, K.V., Longmore, R.W., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 693–697.

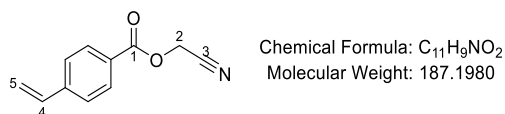
## Partie expérimentale



**According to GP 1**, 2-thiophenecarboxylic acid (4.63 g, 33 mmol), chloroacetonitrile (3.1 mL, 49.5 mmol), triethylamine (9.1 mL, 62 mmol), and DCM (34 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.19b** as a yellow oil (2.72 g, 49%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.89 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.16 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 4.94 (s, 2H, H<sub>2</sub>).  
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

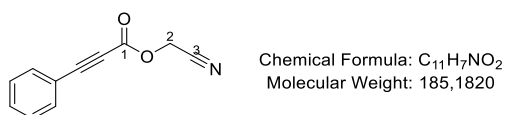
### Cyanomethyl 4-vinylbenzoate (II.19c)<sup>92</sup>



**According to GP 1**, 4-vinyl benzoic acid (4.96 g, 33.4 mmol), chloroacetonitrile (3.17 mL, 50.1 mmol), triethylamine (9.31 mL, 66.8 mmol), and DCM (34 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.19c** as a yellow oil (4.46 g, 71%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.04-8.03 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.0-7.98 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.51 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.49-7.47 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.76 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.90 (dd, *J* = 17.7, 0.7 Hz, 1H, H<sub>5trans</sub>), 5.44 (dd, *J* = 10.9, 0.7 Hz, 1H, H<sub>5cis</sub>), 4.96 (s, 2H, H<sub>2</sub>).  
**R<sub>f</sub>** = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Cyanomethyl 3-phenylpropiolate (II.19d)<sup>92</sup>



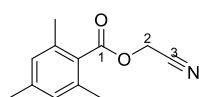
## Partie expérimentale

**According to GP 1**, 4-vinyl benzoic acid (5.06 g, 34.6 mmol), chloroacetonitrile (3.28 mL, 51.9 mmol), triethylamine (9.65 mL, 69.2 mmol), and DCM (35 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.19d** as a yellow oil (2.5 g, 39%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.66-7.60 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.56-7.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.46-7.37 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.86 (s, 2H, H<sub>2</sub>),

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Cyanomethyl 2,4,6-trimethylbenzoate (**II.19e**)<sup>92</sup>



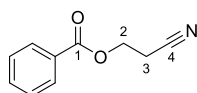
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 203,2410

**According to GP 1**, 2,4,6-trimethylbenzoic acid (2.30 g, 14 mmol), chloroacetonitrile (1.30 mL, 20.97 mmol), triethylamine (3.90 mL, 28,0 mmol), and DCM (14 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) yielded compound **II.19e** as a colorless oil (2.72 g, 88%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 6.89-6.88 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.94 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 2.32 (s, 6H, H<sub>Me</sub>), 2.31 (s, 3H, H<sub>Me</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 2-Cyanoethyl benzoate (**II.24**)<sup>92</sup>



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 175.1870

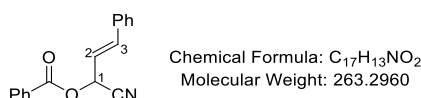
**According to GP 1**, benzoyl chloride (7.3 mL, 76 mmol), 3-hydroxypropanenitril (6.22 mL, 76 mmol), triethylamine (21 mL, 152 mmol), and DCM (78 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded compound **II.24** as a colorless liquid (10.1 g, 76%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.



## Partie expérimentale

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.09-8.04 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.64-7.56 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.51-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>).  
**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### (*E*)-1-Cyano-3-phenylallyl benzoate (**II.27**)<sup>93</sup>

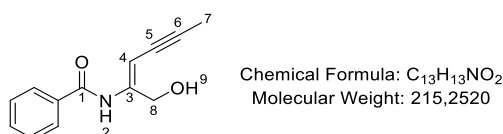


To a solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.30 g, 5 mmol, 0.25 equiv.) in a mixture of acetonitrile (20 mL) and water (12 mL) was added a freshly prepared solution of cinnamaldehyde (5.28 g, 40 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (20 mL) at 0 °C. Then, a solution of benzyl cyanide (5.76 g, 44.0 mmol 1.1 equiv.) in acetonitrile (20 mL) was added dropwise over 10 min at 0 °C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Water (30 mL) and EtOAc (30 mL) were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (60 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization in EtOH to yield compound **II.27** as a yellow solid (2.41 g, 23%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.13-8.10 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.09-8.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.68-7.59 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.33 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 7.07 (dd, *J* = 15.9, 0.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.33 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.30 (dd, *J* = 6.7, 0.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>).  
**R<sub>f</sub>** = 0.56 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

## V. Synthesis of hydroxyamides **II.34-38**, **II.40** and **II.39a-m** and oxazolidinones **II.41**

### *N*-(1-Hydroxyhex-4-yn-2-yl)benzamide (**II.34**)



## Partie expérimentale

---

To a solution of cyanomethyl benzoate **II.9** (300 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (9 mL) were added zinc dust (425 mg, 6.51 mmol, 3.5 equiv.) and 1-bromobut-2-yne (0.49 mL, 5.58 mmol, 3 equiv.). The mixture was refluxed for 2-3 min, then the green resulting mixture was stirred at room temperature for 80 min, until TLC analysis indicated consumption of the starting material. 2 M Aqueous HCl solution (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduce pressure to give the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford compound **II.34** as a yellow solid (88 mg, 22%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.65 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.87-7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.61-7.57 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.98 (qt, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.39 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 165.5 (C<sub>1</sub>), 146.1 (C<sub>3</sub>), 133.9 (C<sub>arom</sub>), 132.7 (C<sub>arom</sub>), 129.2 (2 C<sub>arom</sub>), 127.4 (2 C<sub>arom</sub>), 95.7 (C<sub>6</sub>), 94.2 (C<sub>4</sub>), 74.1 (C<sub>5</sub>), 62.4 (C<sub>8</sub>), 4.78 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub>: 238.0838, found: 238.0834.

### GP 2 for the double addition on acylcyanohydrins

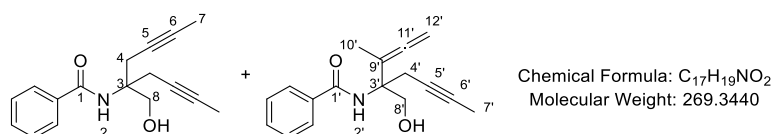
To a suspension of zinc dust (3.5 equiv.) in anhydrous THF was added the appropriate bromide derivative (3 equiv.). The mixture was heated to 70 °C for 15 min, then cooled to 0 °C. A solution of corresponding cyanoester **II.9** or **II.19a-e**, or **II.24** or **II.27** (1 equiv.) in anhydrous THF was added dropwise at 0 °C over 5 min, then the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h, until TLC analysis indicated consumption of the starting material. A 2 M aqueous HCl solution (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduce pressure to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20).

***N*-(5-(Hydroxymethyl)nona-2,7-diyn-5-yl)benzamide (II.35a) and *N*-(4-**

## Partie expérimentale

### (Hydroxymethyl)

### -3-methylocta-1,2-dien-6-yn-4-yl)benzamide (II.36a)



According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 1-bromobut-2-yne (0.49 mL, 5.58), THF (9 mL), cyanomethyl benzoate (300 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) provided an 90:10 inseparable mixture of isomers II.35a and II.36a as a yellow solid (374 mg, 74%).

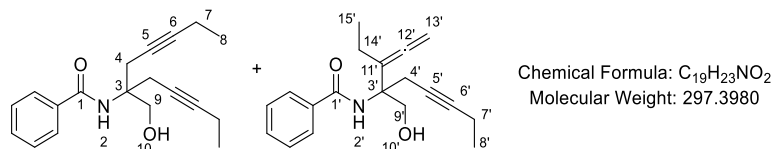
M.p. = 80-84 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.79-7.75 (m, 2H, 1.8H<sub>arom</sub> + 0.2H<sub>arom'</sub>), 7.55-7.50 (m, 1H, 0.9H<sub>arom</sub> + 0.1H<sub>arom'</sub>), 7.48-7.43 (m, 2H, 1.8H<sub>arom</sub> + 0.2H<sub>arom'</sub>), 6.87 (s, 0.1H, H<sub>2'</sub>), 6.72 (s, 0.9H, H<sub>2</sub>), 5.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.1H, H<sub>OH'</sub>), 4.88-4.84 (m, 1.1H, 0.9H<sub>OH</sub> + 0.2H<sub>12'</sub>), 3.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H, H<sub>8</sub>), 3.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.2H, H<sub>8'</sub>), 2.84 (dq, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1.8H, H<sub>4a</sub>), 2.82 (dq, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 0.1H, H<sub>4'a</sub>), 2.65 (dq, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 0.1H, H<sub>4'b</sub>), 2.61 (dq, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1.8H, H<sub>4b</sub>), 1.83-1.80 (m, 6H, 5.4H<sub>7</sub> + 0.3H<sub>7'</sub> + 0.3H<sub>10'</sub>).  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 206.8 (C<sub>11'</sub>), 168.4 (C<sub>1</sub>), 168.2 (C<sub>1'</sub>), 135.0 (C<sub>arom'</sub>), 134.8 (C<sub>arom</sub>), 132.0 (C<sub>arom</sub>), 131.9 (C<sub>arom'</sub>), 128.8 (2 C<sub>arom</sub> + 2 C<sub>arom'</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub> + 2 C<sub>arom'</sub>), 100.9 (C<sub>9'</sub>), 79.6 (C<sub>6'</sub>), 79.6 (2 C<sub>6</sub>), 78.1 (C<sub>12'</sub>), 74.1 (C<sub>5'</sub>), 74.0 (2 C<sub>5</sub>), 67.1 (C<sub>8</sub>), 67.0 (C<sub>8'</sub>), 62.3 (C<sub>3'</sub>), 60.1 (C<sub>3</sub>), 25.5 (2 C<sub>4</sub>), 25.4 (C<sub>4'</sub>), 14.9 (C<sub>10'</sub>), 3.7 (2 C<sub>7</sub>), 3.7 (C<sub>7'</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>: 292.1308, found: 292.1305.

### N-(6-(Hydroxymethyl)undeca-3,8-diyn-6-yl)benzamide (II.35b) and N-(3-Ethyl-4-(hydroxymethyl)nona-1,2-dien-6-yn-4-yl)benzamide (II.36b)



According to GP 2, Zn dust (850 mg, 13.02 mmol), 1-bromopent-2-yne (1.14 mL, 11.16), THF (18 mL), cyanomethyl benzoate (600 mg, 3.72 mmol) in THF (6 mL) were

## Partie expérimentale

used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) provided an **95:5** inseparable mixture of isomers **II.35b** and **II.36b** as a yellow liquid (923 mg, 83%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.80-7.76 (m, 2H, 1.9H<sub>arom</sub> + 0.1H<sub>arom</sub>'), 7.55-7.42 (m, 1H, 0.95H<sub>arom</sub> + 0.05H<sub>arom</sub>'), 7.46-7.41 (m, 2H, 1.9H<sub>arom</sub> + 0.1H<sub>arom</sub>'), 6.93 (s, 0.05H, H<sub>2</sub>'), 6.76 (s, 0.95H, H<sub>2</sub>), 5.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 0.05H, H<sub>10</sub>'), 4.99 (t, *J* = 4.0 Hz, 0.1H, H<sub>13</sub>'), 4.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.95H, H<sub>10</sub>), 3.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1.9H, H<sub>9</sub>), 3.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.1H, H<sub>9</sub>'), 2.84 (dt, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1.9H, H<sub>4a</sub>), 2.82 (dt, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 0.05H, H<sub>4a</sub>'), 2.65 (dt, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 0.05H, H<sub>4b</sub>'), 2.63 (dt, *J* = 16.6, 2.4 Hz, 1.9H, H<sub>4b</sub>), 2.22-2.16 (m, 3.9H, 3.8H<sub>7</sub> + 0.1H<sub>7</sub>'), 2.12-2.01 (m, 0.1H, H<sub>14</sub>'), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 5.7H, H<sub>8</sub>), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.15H, H<sub>8</sub>'), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 0.15H, H<sub>15</sub>').

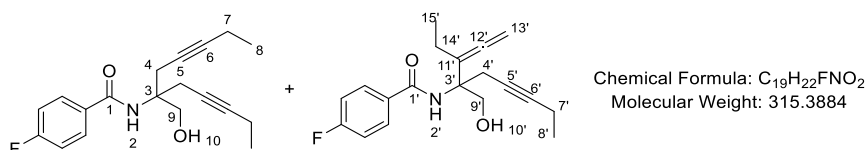
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 206.1 (C<sub>12</sub>'), 168.3 (C<sub>1</sub>), 168.1 (C<sub>1</sub>'), 134.8 (C<sub>arom</sub> + C<sub>arom</sub>'), 131.9 (C<sub>arom</sub>), 131.8 (C<sub>arom</sub>'), 128.8 (2 C<sub>arom</sub> + 2 C<sub>arom</sub>'), 127.1 (2 C<sub>arom</sub> + 2 C<sub>arom</sub>'), 108.1 (C<sub>11</sub>'), 85.8 (C<sub>6</sub>'), 85.7 (2 C<sub>6</sub>), 80.8 (C<sub>13</sub>'), 74.4 (C<sub>5</sub>'), 74.2 (2 C<sub>5</sub>), 67.2 (C<sub>9</sub>'), 67.1 (C<sub>9</sub>), 62.5 (C<sub>3</sub>'), 59.9 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>4</sub>'), 25.5 (2 C<sub>4</sub>), 19.8 (C<sub>14</sub>'), 14.3 (C<sub>8</sub>'), 14.2 (2 C<sub>8</sub>), 12.6 (2 C<sub>7</sub>), 12.5 (C<sub>7</sub>'), 12.4 (C<sub>15</sub>').

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>: 320.1613, found: 320.1621.

**IR** (neat): ν = 3325, 2973, 2935, 1643, 1602, 1520, 1487, 1429, 1318, 1266, 1158, 1048 cm<sup>-1</sup>.

### 4-Fluoro-*N*-(6-(hydroxymethyl)undeca-3,8-diyn-6-yl)benzamide (**II.35c**) and *N*-(3-ethyl-4-(hydroxymethyl)nona-1,2-dien-6-yn-4-yl)-4-fluorobenzamide (**II.36c**)



**According to GP 2**, Zn dust (850 mg, 13.02 mmol), 1-bromopent-2-yne (1.14 mL, 11.16 mmol), THF (18 mL), cyanomethyl 4-fluorobenzoate (666 mg, 3.72 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) provided an **94:6** inseparable mixture of isomers **II.35c** and **II.36c** as a yellow liquid (872 mg, 74%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.83-7.75 (m, 2H, 1.88H<sub>arom</sub> + 0.12H<sub>arom</sub>'), 7.14-7.09 (m, 2H, 1.88H<sub>arom</sub>+0.12H<sub>arom</sub>'), 6.85 (s, 0.06H, H<sub>2</sub>'), 6.68 (s, 0.94H, H<sub>2</sub>), 4.98 (t, *J*

## Partie expérimentale

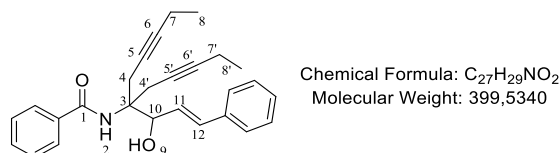
= 4.0 Hz, 0.12H, H<sub>13'</sub>), 4.68 (s, 0.94H, H<sub>10</sub>), 4.60 (s, 1H, 0.06H<sub>10'</sub>), 3.89 (s, 1.88H, H<sub>9</sub>), 3.84 (s, 0.12H, H<sub>9'</sub>), 2.83 (dt,  $J = 16.6, 2.3$  Hz, 1.88H, H<sub>4a</sub>), 2.82 (dt,  $J = 16.8, 2.5$  Hz, 0.06H, H<sub>4a'</sub>), 2.66 (dt,  $J = 16.8, 2.5$  Hz, 0.06H, H<sub>4b'</sub>), 2.63 (dt,  $J = 16.6, 2.3$  Hz, 1.88H, H<sub>4b</sub>), 2.21-2.14 (m, 3.88H, 3.76H<sub>7</sub> + 0.12H<sub>7'</sub>), 2.09-1.98 (m, 0.12H, H<sub>14'</sub>), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 5.64H, H<sub>8</sub>), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.18H, H<sub>8'</sub>), 1.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 0.18H, H<sub>15'</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 206.1 (C<sub>12'</sub>), 167.3 (C<sub>1</sub>), 167.1 (C<sub>1'</sub>), 165.0 (C<sub>arom</sub> + C<sub>arom'</sub>), 131.0 (C<sub>arom</sub> + C<sub>arom'</sub>), 129.5 (2 C<sub>arom'</sub> + 2 C<sub>arom'</sub>), 115.8 (2 C<sub>arom'</sub> + 2 C<sub>arom'</sub>), 108.1 (C<sub>11'</sub>), 85.9 (C<sub>6'</sub>), 85.8 (2 C<sub>6</sub>), 80.7 (C<sub>13'</sub>), 74.4 (C<sub>5'</sub>), 74.2 (2 C<sub>5</sub>), 67.2 (C<sub>9</sub>), 67.1 (C<sub>9'</sub>), 62.5 (C<sub>3'</sub>), 59.9 (C<sub>3</sub>), 25.7 (C<sub>4'</sub>), 25.6 (2 C<sub>4</sub>), 19.8 (C<sub>14'</sub>), 14.3 (C<sub>8'</sub>), 14.3 (2 C<sub>8</sub>), 13.6 (C<sub>7'</sub>), 12.6 (2 C<sub>7</sub>), 12.4 (C<sub>15'</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FNNaO<sub>2</sub>: 338.1527, found: 338.1531.

### (E)-N-(5-(1-Hydroxy-3-phenylallyl)deca-3,7-diyn-5-yl)benzamide (II.35d)



**According to GP 2**, Zn dust (854 mg, 13.09 mmol), 1-bromopent-2-yne (1.15 mL, 11.22), THF (18 mL), (E)-1-cyano-3-phenylallyl benzoate (1.04 g, 3.74 mmol) in THF (6 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded the product **II.35d** as a yellow solid (1.43 g, 95%).

**M.p.** = 91-94 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.81-7.78 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.56-7.52 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.43 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.35 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.30-7.26 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.24-7.19 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.74 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.70 (dd,  $J = 15.8, 1.1$  Hz, 1H, H<sub>12</sub>), 6.26 (dd,  $J = 15.8, 7.4$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.98 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.52 (ddd,  $J = 8.9, 7.4, 1.1$  Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.12 (dt,  $J = 16.6, 2.4$  Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.86-2.75 (m, 3H, 2H<sub>4</sub> + H<sub>4'b</sub>), 2.25-2.16 (m, 4H, 2H<sub>7</sub> + 2H<sub>7'</sub>), 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 1.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H<sub>8'</sub>).

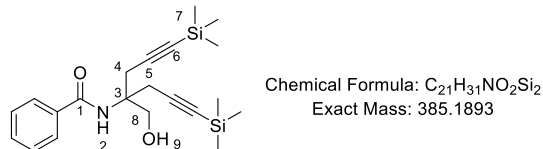
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 168.9 (C<sub>1</sub>), 136.9 (C<sub>arom</sub>), 134.5 (C<sub>arom</sub>), 133.1 (C<sub>12</sub>), 132.1 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (2 C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>11</sub>), 127.2 (2 C<sub>arom</sub>), 126.7 (2 C<sub>arom</sub>), 86.8 (C<sub>6'</sub>), 85.2 (C<sub>6</sub>), 76.2 (C<sub>10</sub>), 74.7 (C<sub>5'</sub>), 74.2 (C<sub>5</sub>), 62.7 (C<sub>3</sub>), 26.0 (C<sub>4'</sub>), 24.8 (C<sub>4</sub>), 14.3 (C<sub>8'</sub>), 14.2 (C<sub>8</sub>), 12.7 (C<sub>7'</sub>), 12.6 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

## Partie expérimentale

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>: 422.2090, found: 422.2081.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyne-4-yl)benzamide (II.38)**



**According to GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58), THF (9 mL), cyanomethyl benzoate (300 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.38** as a yellow solid (629 mg, 87%).

**M.p.** = 117-119 °C.

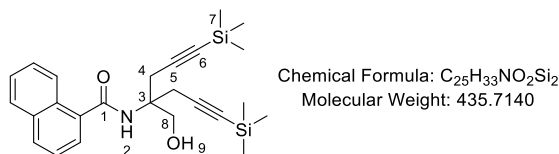
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.79-7.76 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.51 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.47-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.76 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.56 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.94 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.75 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.15 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 168.3 (C<sub>1</sub>), 134.8 (C<sub>arom</sub>), 132.1 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (2 C<sub>arom</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub>), 101.7 (2 C<sub>6</sub>), 89.2 (2 C<sub>5</sub>), 67.1 (C<sub>8</sub>), 59.5 (C<sub>3</sub>), 26.7 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 408.1786, found: 408.1770.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyne-4-yl)-1-naphthamide (II.39a)**



**According to GP 2**, Zn dust (850 mg, 13.02 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (1.82 mL, 11.16), THF (18 mL), cyanomethyl 1-naphthoate (786 mg, 3.72 mmol) in THF (6 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39a** as a yellow solid (1.39 g, 86%).

## Partie expérimentale

**M.p.** = 103-106 °C.

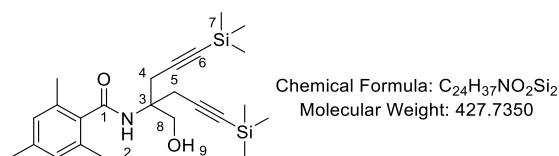
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.36-8.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.94 (dt, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.89-7.86 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55 (ddd, *J* = 8.4, 7.7, 1.5 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.54 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.01 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.85 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.13 (s, 18 H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 170.7 (C<sub>1</sub>), 134.5 (C<sub>arom</sub>), 133.9 (C<sub>arom</sub>), 131.1 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 127.5 (C<sub>arom</sub>), 126.7 (C<sub>arom</sub>), 125.5 (C<sub>arom</sub>), 125.3 (C<sub>arom</sub>), 124.7 (C<sub>arom</sub>), 101.8 (2 C<sub>5</sub>), 89.2 (2 C<sub>6</sub>), 67.3 (C<sub>8</sub>), 59.8 (C<sub>3</sub>), 26.7 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 458.1942, found: 458.1939.

### ***N*-4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)-2,4,6-trimethylbenzamide (II.39b)**



**According to GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58), THF (9 mL), cyanomethyl 2,4,6-trimethylbenzoate (348 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39b** as a yellow solid (596 mg, 81%).

**M.p.** = 137-139 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 6.85 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.12 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.91 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.81 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 2.35 (s, 6H, H<sub>Me</sub>), 2.28 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 0.13 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 171.9 (C<sub>1</sub>), 138.9 (C<sub>arom</sub>), 134.8 (C<sub>arom</sub>), 134.2 (2 C<sub>arom</sub>), 128.4 (2 C<sub>arom</sub>), 101.7 (2 C<sub>5</sub>), 89.2 (2 C<sub>6</sub>), 67.7 (C<sub>8</sub>), 59.5 (C<sub>3</sub>), 26.8 (2 C<sub>4</sub>), 21.2 (C<sub>Me</sub>), 19.4 (2 C<sub>Me</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

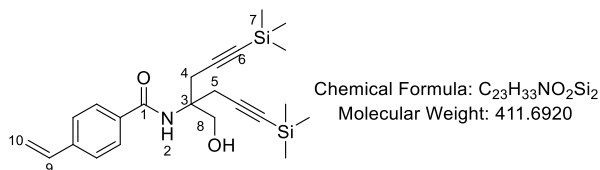
**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 450.2274, found: 450.2255.

### ***N*-4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)-4-vinyl**

## Partie expérimentale

### Benzamide (II.39c)



According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl 4-vinylbenzoate (333 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39c** as a yellow solid (580 mg, 77%).

**M.p.** 83-85 °C.

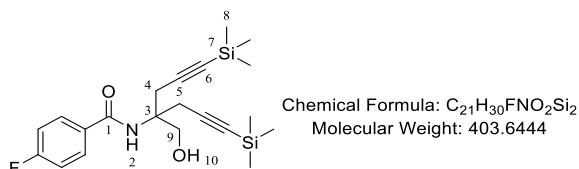
**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.74-7.72 (m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.47-7.44 (m, 2H,  $H_{arom}$ ), 6.75 (s, 1H,  $H_2$ ), 6.74 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H,  $H_9$ ), 5.84 (dd,  $J = 17.6, 0.7$  Hz, 1H,  $H_{10trans}$ ), 5.37 (dd,  $J = 10.9, 0.7$  Hz, 1H,  $H_{10cis}$ ), 4.57 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $H_{OH}$ ), 3.93 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $H_8$ ), 2.94 (d,  $J = 17.0$  Hz, 2H,  $H_{4a}$ ), 2.75 (d,  $J = 17.0$  Hz, 2H,  $H_{4b}$ ), 0.15 (s, 18H,  $H_7$ ).

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 167.9 ( $C_1$ ), 141.2 ( $C_{arom}$ ), 136.0 ( $C_9$ ), 133.7 ( $C_{arom}$ ), 127.5 (2  $C_{arom}$ ), 126.5 (2  $C_{arom}$ ), 116.4 ( $C_{10}$ ), 101.7 (2  $C_5$ ), 89.2 (2  $C_6$ ), 67.0 ( $C_8$ ), 59.4 ( $C_3$ ), 26.7 (2  $C_4$ ), 0.1 (6  $C_7$ ).

$R_f = 0.47$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $KMnO_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_{23}H_{33}NNaO_2Si_2$ : 434.1942, found: 434.1936.

### 4-Fluoro-*N*-(4-(hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl) benzamide (II.39d)



According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl 4-fluorobenzoate (333 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39d** as a yellow solid (612 mg, 78%).



## Partie expérimentale

**M.p.** = 119-121 °C.

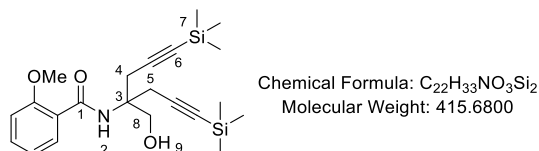
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.91-7.76 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.14-7.09 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.69 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.37 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.94 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.75 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.15 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 167.2 (C<sub>1</sub>), 163.9 (C<sub>arom</sub>), 131.0 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (2 C<sub>arom</sub>), 115.9 (2 C<sub>arom</sub>), 101.7 (2 C<sub>5</sub>), 89.3 (2 C<sub>6</sub>), 67.0 (C<sub>9</sub>), 59.4 (C<sub>3</sub>), 26.7 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>8</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.69 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>FNNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 426.1691, found: 426.1686.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)-2-methoxy benzamide (II.39e)**



**According to GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl 2-methoxybenzoate (355 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39e** as a white solid (651 mg, 84%).

**M.p.** = 112-115 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.55 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.16 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.08 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 4.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.98 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 3.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.90 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.81 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.11 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

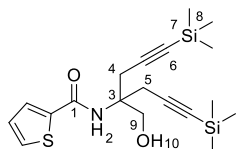
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ (ppm) 166.1 (C<sub>1</sub>), 157.7 (C<sub>arom</sub>), 133.4 (C<sub>arom</sub>), 132.2 (C<sub>arom</sub>), 121.5 (C<sub>arom</sub>), 121.5 (C<sub>arom</sub>), 111.7 (C<sub>arom</sub>), 102.1 (2 C<sub>5</sub>), 88.3 (2 C<sub>6</sub>), 67.7 (C<sub>8</sub>), 60.0 (C<sub>3</sub>), 56.3 (C<sub>OMe</sub>), 26.6 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>8</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 438.1909, found: 438.1891.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)thiophene-2-carboxamide (II.39f)**

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>SSi<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 391.6760

According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl thiophene-2-carboxylate (311 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39f** as a yellow solid (603 mg, 84%).

**M.p.** = 100-102 °C.

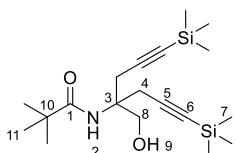
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.51-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.08 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.61 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.92 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.73 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.15 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 162.6 (C<sub>1</sub>), 139.0 (C<sub>arom</sub>), 130.7 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 101.5 (2 C<sub>5</sub>), 89.3 (2 C<sub>6</sub>), 66.9 (C<sub>9</sub>), 59.6 (C<sub>3</sub>), 26.7 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>8</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.07 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>SSi<sub>2</sub>: 414.1350, found: 414.1341.

### **N-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)pivalamide (II.39g)**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 365.6640

According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl pivalate (262 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39g** as a white solid (551 mg, 81%).

**M.p.** = 95-96 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 6.24 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.79 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.63 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 1.21 (s, 9H, H<sub>11</sub>), 0.15 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 179.8 (C<sub>1</sub>), 101.8 (2 C<sub>5</sub>), 88.9 (2 C<sub>6</sub>), 67.5 (C<sub>8</sub>),

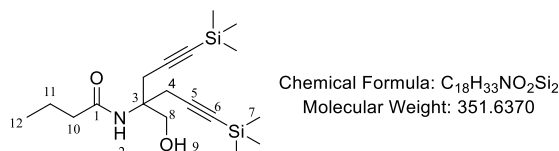
## Partie expérimentale

58.6 (C<sub>3</sub>), 39.6 (C<sub>10</sub>), 27.8 (3 C<sub>11</sub>), 26.6 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 388.2099, found: 388.2102.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)butyramide (II.39h)**



According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), 2-cyanoethyl 2,4,6-trimethylbenzoate (236 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39h** as a white solid (465 mg, 71%).

M.p. 119-122 °C.

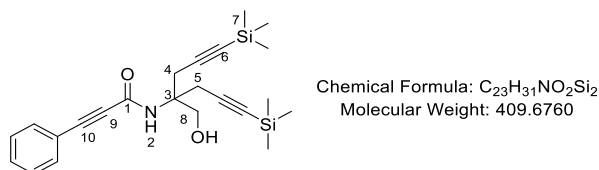
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.94 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.48 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.80 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.65 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 2.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.66 (sext, *J* = 7.4, 2H, H<sub>11</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H<sub>12</sub>), 0.15 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 174.3 (C<sub>1</sub>), 101.7 (2 C<sub>5</sub>), 88.9 (2 C<sub>6</sub>), 67.3 (C<sub>8</sub>), 59.0 (C<sub>3</sub>), 39.4 (C<sub>10</sub>), 26.6 (2 C<sub>4</sub>), 19.5 (C<sub>11</sub>), 13.8 (C<sub>12</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 374.1942, found: 374.1929.

### ***N*-(4-(Hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)-3-phenylpropiolamide (II.39i)**



According to GP 2, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide

## Partie expérimentale

(0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), cyanomethyl 3-phenylpropiolate (348 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39i** as a white solid (495 mg, 65%).

**M.p.** 145-147 °C.

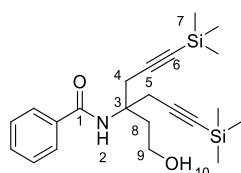
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.55-7.52 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.34 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.38 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.89 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.73 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.17 (s, 18H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 153.9 (C<sub>1</sub>), 132.7 (2 C<sub>arom</sub>), 130.4 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 120.1 (C<sub>arom</sub>), 101.4 (2 C<sub>5</sub>), 89.4 (2 C<sub>6</sub>), 85.1 (C<sub>10</sub>), 83.1 (C<sub>9</sub>), 66.6 (C<sub>8</sub>), 60.1 (C<sub>3</sub>), 26.3 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 432.1786, found: 432.1768.

### ***N*-(4-(2-Hydroxyethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)benzamide (II.39j)**



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 399.6810

**According to GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), 2-cyanoethyl 2,4,6-trimethylbenzoate (300 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39j** as a yellow solid (595 mg, 80%).

**M.p.** = 120-123 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.77-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.50-7.46 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.38 (m, 3H, 2H<sub>arom</sub> + H<sub>2</sub>), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.11 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.99 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 2.32 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 2.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 0.10 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

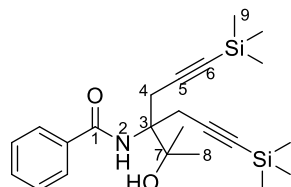
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 167.7 (C<sub>1</sub>), 135.4 (C<sub>arom</sub>), 131.5 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 127.0 (2 C<sub>arom</sub>), 103.1 (2 C<sub>5</sub>), 88.4 (2 C<sub>6</sub>), 59.4 (C<sub>9</sub>), 57.7 (C<sub>3</sub>), 38.5 (C<sub>8</sub>), 28.6 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

## Partie expérimentale

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 422.1931, found: 422.1942.

### ***N*-(4-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)benzamide (II.39k)**



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 413,7080

**According to GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), 2-cyanopropan-2-yl benzoate (352 mg, 1.86 mmol) in THF (3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **II.39k** as a yellow solid (112 mg, 14%). The by-product **II.39l** was also isolated pure as a yellow solid (152 mg, 27%).

**M.p.** = 76-79 °C.

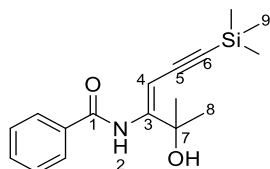
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.71-7.68 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.39 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.31 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.01 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.21 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.99 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.87 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 1.28 (s, 6H, H<sub>8</sub>), 0.00 (s, 18H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz): δ (ppm) 168.8 (C<sub>1</sub>), 134.9 (C<sub>arom</sub>), 131.9 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub>), 103.4 (2 C<sub>5</sub>), 89.6 (2 C<sub>6</sub>), 75.5 (C<sub>7</sub>), 64.0 (C<sub>3</sub>), 26.5 (2 C<sub>8</sub>), 25.9 (2 C<sub>4</sub>), -0.1 (6 C<sub>9</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.64 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 414.2279, found: 414.2281.

### ***(E)*-N-(2-Hydroxy-2-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-3-en-5-yn-3-yl)benzamide (II.39l)**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Molecular Weight: 301,4610

Isolated as a by-product during the synthesis of hydroxyamide **II.39k**.

**M.p.** = 109-111 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.85 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7.95-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.61-

## Partie expérimentale

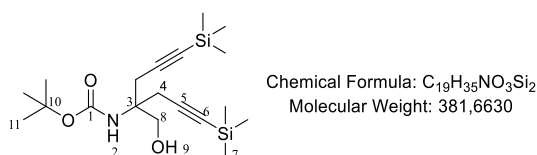
7.57 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.60 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 5.25 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 1.50 (s, 6H, H<sub>8</sub>), 0.22 (s, 9H, H<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 165.4 (C<sub>1</sub>), 155.0 (C<sub>3</sub>), 134.0 (C<sub>arom</sub>), 132.7 (C<sub>arom</sub>), 129.1 (2 C<sub>arom</sub>), 127.6 (2 C<sub>arom</sub>), 105.6 (C<sub>5</sub>), 100.1 (C<sub>6</sub>), 93.1 (C<sub>4</sub>), 69.4 (C<sub>7</sub>), 28.5 (2 C<sub>8</sub>), 0.0 (3 C<sub>9</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>Si: 324.1390, found: 324.1372.

### tert-Butyl(4-(hydroxymethyl)-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)carbamate (II.40)



To a suspension of zinc dust (425 mg, 6.51 mmol, 3.5 equiv.) in anhydrous THF (9 mL) was added 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol, 3 equiv.). The mixture was heated to 70 °C for 15 min, then cooled down to 0 °C. A solution of cyanocarbonate **II.28** (293 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise at 0 °C over 5 min, then the resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min, 2 M Aqueous HCl solution (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford compound **II.40** as a white solid (547 mg, 77%).

M.p. = 92-93 °C.

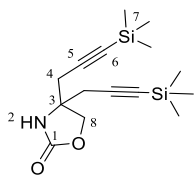
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.05 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.75 (br s, 1H, H<sub>9</sub>), 2.73 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.65 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>11</sub>), 0.16 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 155.9 (C<sub>1</sub>), 102.1 (2 C<sub>5</sub>), 88.7 (2 C<sub>6</sub>), 80.3 (C<sub>10</sub>), 67.2 (C<sub>8</sub>), 57.8 (C<sub>3</sub>), 28.5 (3 C<sub>11</sub>), 26.6 (2 C<sub>4</sub>), 0.1 (6 C<sub>7</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 404.2040, found: 404.2048.

#### 4,4-Bis(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxazolidin-2-one (II.41)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 307.5400

To a suspension of zinc dust (425 mg, 6.51 mmol, 3.5 equiv.) in anhydrous THF (9 mL) was added 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol, 3 equiv.). The mixture was heated to 70 °C for 15 min, then cooled down to 0 °C. A solution of *tert*-butyl (cyanomethyl)carbonate **II.28** (293 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (3 mL) was added dropwise at 0 °C over 5 min, then the resulting mixture was stirred at 70 °C for 70 min, until TLC analysis indicated consumption of the starting material. 2 M Aqueous HCl solution (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. After separation of the phases, the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) to afford compound **II.41** as a white solid (572 mg, quantitative).

**M.p.** = 121-123 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.31 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 2.67 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.67 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.16 (s, 18H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 157.9 (C<sub>1</sub>), 100.0 (2 C<sub>5</sub>), 89.6 (2 C<sub>6</sub>), 73.1 (C<sub>8</sub>), 59.1 (C<sub>3</sub>), 30.0 (2 C<sub>4</sub>), 0.0 (6 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 330.1316, found: 330.1315.

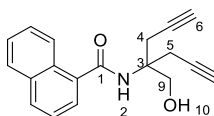
#### GP 3 for TMS removal

To a solution of the appropriate diyne **II.42a-b**, **III.15a-e** and **III.44** (1 equiv.) in methanol was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4h at room temperature, until TLC analysis indicated consumption of the starting material. Water (10 mL) was added and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford

## Partie expérimentale

the crude product, which was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20).

### *N*-(4-(Hydroxymethyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)-1-naphthamide (II.42a)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 291.3500

According to GP 3, hydroxyamide II.39a (1.18 g, 2.72 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.13 g, 8.16 mmol), and MeOH (14 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound II.42a as a yellow solid (792 mg, quantitative).

M.p. = 103-105 °C.

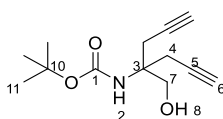
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.36-8.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.89-7.87 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.59-7.52 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.46 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.25 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 4.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.99 (dd, *J* = 16.9, 2.7 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.87 (dd, *J* = 16.9, 2.7 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 2.13 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H, H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 170.8 (C<sub>1</sub>), 134.3 (C<sub>arom</sub>), 133.9 (C<sub>arom</sub>), 131.2 (C<sub>arom</sub>), 130.1 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 127.4 (C<sub>arom</sub>), 126.7 (C<sub>arom</sub>), 125.5 (C<sub>arom</sub>), 125.3 (C<sub>arom</sub>), 124.9 (C<sub>arom</sub>), 79.3 (2 C<sub>5</sub>), 72.4 (2 C<sub>6</sub>), 66.8 (C<sub>9</sub>), 59.8 (C<sub>3</sub>), 25.1 (2 C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub>: 314.1151, found: 314.1144.

### *tert*-Butyl (4-(hydroxymethyl)hepta-1,6-diyn-4-yl)carbamate (II.42b)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 237.2990

According to GP 3, carbamate II.40 (424 mg, 1.11 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 mg, 3.33 mmol), and MeOH (6 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound II.42b as a yellow solid (241 mg, 91%).

M.p. = 47-48 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.01 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.85-3.84 (m, 3H, H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>), 2.74 (dd, *J* = 16.8, 2.7 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 2.63 (dd, *J* = 16.8, 2.7 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 2.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>11</sub>).



## Partie expérimentale

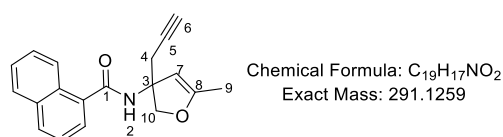
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 155.9 (C<sub>1</sub>), 80.6 (C<sub>10</sub>), 79.4 (2 C<sub>5</sub>), 71.9 (2 C<sub>6</sub>), 66.7 (C<sub>7</sub>), 57.8 (C<sub>3</sub>), 28.4 (3 C<sub>11</sub>), 25.1 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub>: 260.1247, found: 260.1257.

## VI. Cycloisomerization

### *N*-(5-Methyl-3-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydrofuran-3-yl)-1-naphthamide (II.43)



To a solution of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (11.7 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.) in toluene (5 mL) was added naphthamide **II.42a** (100 mg, 0.34 mmol, 1 equiv.), and 1,2-bis(trimethylsilyl)ethyne (175 mg, 1.03 mmol, 3 equiv.). Then, the resulting mixture was refluxed for 64 h. The mixture was filtered through a pad of silica gel, which was washed with a mixture of Cyclohexane/EtOAc (90:10, 100 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purification by chromatography on silica gel provided compound **II.43** as a yellow oil (27 mg, 27%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.36-8.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.92-7.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (dd, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.57-7.50 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.33 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4.94 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H<sub>10a</sub>), 4.48 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H<sub>10b</sub>), 3.39 (dd, *J* = 16.5, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.81 (dd, *J* = 16.5, 2.6 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 169.1 (C<sub>1</sub>), 160.0 (C<sub>8</sub>), 134.4 (C<sub>arom</sub>), 133.8 (C<sub>arom</sub>), 130.8 (C<sub>arom</sub>), 130.2 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (C<sub>arom</sub>), 126.6 (C<sub>arom</sub>), 125.5 (C<sub>arom</sub>), 125.3 (C<sub>arom</sub>), 124.7 (C<sub>arom</sub>), 99.2 (C<sub>7</sub>), 81.2 (C<sub>5</sub>), 79.9 (C<sub>10</sub>), 70.4 (C<sub>6</sub>), 66.7 (C<sub>3</sub>), 28.1 (C<sub>4</sub>), 13.7 (C<sub>9</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub>: 314.1151, found: 314.1138.

**IR** (neat): *v* = 3290, 3052, 2247, 2121, 1711, 1640, 1596, 1525, 1432, 1127 cm<sup>-1</sup>.

## VII. Cycloaddition [2 + 2 + 2]

### GP 4 using NMP as solvent

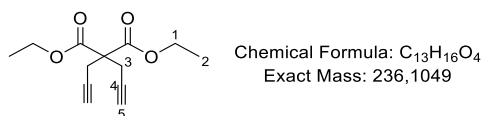
To a mixture of zinc powder (10-20 mol%), the appropriate diyne **III.44** (1.0 equiv.) and nitrile (20 equiv.) in NMP was added a solution of  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5-10 mol%) and dppe (6-12 mol%) in NMP (40-80 equiv.) (see Note below). The resulting mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction checked by TLC analysis,  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL for 1 mmol of diyne **III.44**) was added and the mixture was filtered through a pad of Celite. The resulting solid was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL for 1 mmol of diyne **III.44**) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding substituted pyridine.

**Note:** A 0.125M solution derived from  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (476 mg, 2.0 mmol), dppe (956 mg, 2.4 mmol) and NMP (16.0 mL) could be stored under argon for a month without any degradation.

### GP 5 using nitrile as solvent

To a mixture of zinc powder (10-20 mol%), the appropriate diyne **III.42a-b** (1 equiv.) and nitrile (40 equiv.) was added a solution or suspension of  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5-10 mol%) and dppe (6-12 mol%) in nitrile (40-80 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature or at 50 °C. After completion of the reaction checked by TLC analysis,  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL for 1 mmol of diyne **III.44**) was added and the mixture was filtered through a pad of Celite. The resulting solid was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL for 1 mmol of diyne **III.44**) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding substituted pyridine.

### Diethyl 2,2-di(prop-2-yn-1-yl)malonate (**II.44**)<sup>171</sup>



---

<sup>171</sup> König, N. F., Al Ouahabi, A., Poyer, S., Charles, L., Lutz, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 7297–7301.

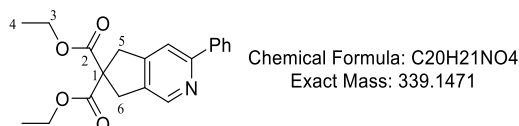
## Partie expérimentale

A Schlenk flask was charged with sodium hydride (400 mg, 10 mmol, 60% in paraffin, 2 equiv.) in dry THF (10 mL) and cooled to 0 °C. Diethyl malonate (0.76 mL, 5 mmol, 1 equiv.) was added. After complete addition, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 2 h. The reaction medium was cooled down to 0 °C and propargylic bromide (1.39 mL, 12.5 mmol, 80 w% in toluene, *ca.* 9.2 mol/L, 2.5 equiv.) was added dropwise. The suspension was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. Water (5 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Distillation under reduced pressure afforded compound **II.44** as colorless oil (1.06 g, 89%).

**B.p.** = 77 °C at 0.13 mbar.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H<sub>1</sub>), 2.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H, H<sub>3</sub>), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H<sub>2</sub>).

### Diethyl 3-phenyl-5,7-dihydro-6*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-6,6-dicarboxylate (**III.45**)<sup>104</sup>



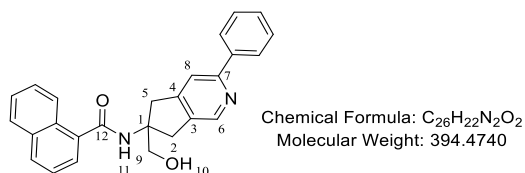
**According to GP 4**, diyne **III.44** (236 mg, 1 mmol), zinc dust (6.50 mg, 0.1 mmol, 10 mol%), benzonitrile (2.05 mL, 20 mmol) and a solution of CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (18 mg, 75 μmol, 7.5 mol%) and dppe (36 mg, 90 μmol, 9 mol%) in NMP (0.9 mL) (loaded in two portions, the first 0.6 mL of catalyst solution, after 4h, addition of 0.3 mL of catalyst solution) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) provided pyridine **III.45** as a white solid (292 mg, 86%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ (ppm) 8.53 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.50-7.38 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H<sub>3</sub>), 3.66-3.64 (m, 4H, H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub>), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

## Partie expérimentale

### ***N*-(6-(Hydroxymethyl)-3-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-6-yl)-1-naphthamide (II.46)**



According to GP 5, naphthamide II.42a (100 mg, 0.34 mmol), zinc dust (3.8 mg, 57.8 μmol, 17 mol%), benzonitrile (1.2 mL, 11.5 mmol) and a solution of CoCl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (3.4 mg, 13.6 μmol, 4 mol%) and dppe (6.9 mg, 17 μmol, 5 mol%) in acetonitrile (1.2 mL) were used. The crude solid was washed with EtOAc (10 mL), then filtered to yield compound II.46 as a white solid (90 mg, 66%). No further purification by chromatography on silica gel was required.

**M.p.** 207-209 °C.

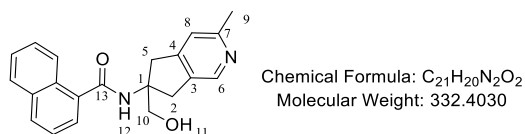
**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.53 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (s, 1H, H<sub>11</sub>) 8.17-8.13 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.08-8.05 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.99-7.93 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.87 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.57 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.45 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.38 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.13 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.55 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 3.49 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>5a</sub>), 3.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 3.27 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H<sub>5b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 169.1 (C<sub>12</sub>), 154.2 (C<sub>arom</sub>), 152.4 (C<sub>arom</sub>), 145.4 (C<sub>arom</sub>), 139.2 (C<sub>arom</sub>), 136.9 (C<sub>arom</sub>), 135.4 (C<sub>arom</sub>), 133.0 (C<sub>arom</sub>), 129.7 (C<sub>arom</sub>), 129.4 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (C<sub>arom</sub>), 126.6 (C<sub>arom</sub>), 126.4 (2 C<sub>arom</sub>), 126.1 (C<sub>arom</sub>), 125.3 (C<sub>arom</sub>), 125.1 (C<sub>arom</sub>), 124.9 (C<sub>arom</sub>), 116.5 (C<sub>arom</sub>), 65.7 (C<sub>9</sub>), 63.8 (C<sub>1</sub>), 40.3 (C<sub>2</sub>), 37.9 (C<sub>5</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 30/70, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 395.1761, found: 395.1754.

### ***N*-(6-(Hydroxymethyl)-3-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-6-yl)-1-naphthamide (II.47a)**



## Partie expérimentale

According to **GP 5**, naphthamide **II.42a** (100 mg, 0.34 mmol), zinc dust (3.8 mg, 34  $\mu$ mol, 10%), acetonitrile (0.60 mL, 11.5 mmol) and a solution of  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (6.9 mg, 28,6  $\mu$ mol, 8.4%) and dppe (13.8 mg, 34  $\mu$ mol, 10%) in acetonitrile (1.2 mL) (loaded in two portions, the first 0.6 mL of catalyst solution, after 6h, addition of 0.6 mL of catalyst solution) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 50/50 to 0/100), yielded compound **II.47a** as a white solid (87 mg, 76%).

**M.p.** = 170-172 °C.

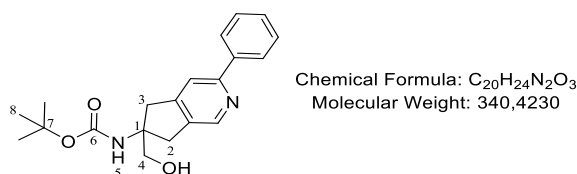
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.43 (s, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 8.29 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.16-8.12 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.99-7.94 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.57-7.49 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.14 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.15 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.75 (s, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.44-3.39 (m, 2H,  $\text{H}_{2a} + \text{H}_{5a}$ ), 3.22-3.18 (m, 2H,  $\text{H}_{2b} + \text{H}_{5b}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 169.2 ( $\text{C}_{13}$ ), 155.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 144.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 119.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 65.7 ( $\text{C}_1$ ), 63.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 40.1 ( $\text{C}_2$ ), 37.7 ( $\text{C}_5$ ), 23.9 ( $\text{C}_9$ ).

**$R_f$**  = 0.08 (EtOAc 100%, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 333.1598, found: 333.1598.

### **tert-Butyl (6-(hydroxymethyl)-3-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridin-6-yl)carbamate (II.47b)**



According to **GP 5**, carbamate **II.42b** (100 mg, 0.42 mmol), zinc dust (5.5 mg, 84  $\mu$ mol, 20%), benzonitrile (1.72 mL, 16.8 mmol) and a solution of  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 mg, 5%) and dppe (10 mg, 25.2  $\mu$ mol, 6%) in acetonitrile (1.72 mL) were used. The crude solid was washed with EtOAc (10 mL), yielded compound **II.47b** as a white solid (107 mg, 75%). No further purification by chromatography on silica gel was required.

**M.p.** = 200-201 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.45 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.05-8.03 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.48-7.44 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41-7.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.80 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ),

## Partie expérimentale

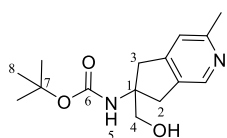
4.95 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H<sub>OH</sub>), 3.51 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.26 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 3.20 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H<sub>3a</sub>), 3.08 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 3.06 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.37 (s, 9H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154.7 (C<sub>6</sub>), 154.1 (C<sub>arom</sub>), 152.4 (C<sub>arom</sub>), 145.3 (C<sub>arom</sub>), 139.2 (C<sub>arom</sub>), 136.9 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 126.4 (2 C<sub>arom</sub>), 116.4 (C<sub>arom</sub>), 77.7 (C<sub>7</sub>), 64.2 (C<sub>4</sub>), 64.0 (C<sub>1</sub>), 40.2 (C<sub>2</sub>), 39.4 (C<sub>3</sub>), 28.2 (3 C<sub>8</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>: 363.1679, found: 363.1683.

### **tert-Butyl(6-(hydroxymethyl)-3-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[c]pyridin-6-yl)carbamate (II.47c)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 278.3520

**According to GP 5**, carbamate **II.42b** (113 mg, 0.48 mmol), zinc dust (6 mg, 96  $\mu$ mol, 20 mol%), acetonitrile (1 mL, 19.0 mmol) and a solution of CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (11.3 mg, 48  $\mu$ mol, 10 mol%) and dppe (23 mg, 57.6  $\mu$ mol, 12 mol%) in acetonitrile (2 mL) (loaded in two portions, the first 1 mL of the catalyst solution, after 2h, addition of 1 mL of the catalyst solution) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 50/50 to 20/80), yielded compound **II.47c** as a white solid (94 mg, 71%).

**M.p.** = 101-102 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.25 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.00 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.10 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 3.87 (br s, 1H, OH), 3.69 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.19 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 3.13 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.10 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.49 (s, 3H, H<sub>Me-Ar</sub>), 1.41 (s, 9H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 156.6 (C<sub>arom</sub>), 156.0 (C<sub>6</sub>), 151.3 (C<sub>arom</sub>), 145.2 (C<sub>arom</sub>), 134.0 (C<sub>arom</sub>), 120.0 (C<sub>arom</sub>), 80.3 (C<sub>7</sub>), 67.4 (C<sub>4</sub>), 65.0 (C<sub>1</sub>), 41.3 (C<sub>2</sub>), 39.2 (C<sub>3</sub>), 28.5 (3 C<sub>8</sub>), 24.3 (C<sub>ArMe</sub>).

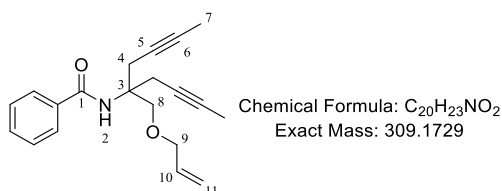
**R<sub>f</sub>** = 0.12 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 279.1693, found: 279.1703.

## VIII. Synthesis of enediynes substrates 50a-c et 51-53

## GP 6 for the O-functionnalization of diynols II.50a-c et 51

To a solution of the appropriate diynols **II.50a-c**, **III.51**, **III.14a-j** and **III.15a-d** (1 equiv.) in anhydrous DMF at 0 °C was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.1 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, then the fonctionnalization agent (1.1 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl then EtOAc were added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

**N-(5-((Allyloxy)methyl)nona-2,7-diyn-5-yl)benzamide (II.50a)**

**According to GP 6**, benzamide **II.35a** (300 mg, 1.11 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 49 mg, 1.23 mmol), allyl bromide (105 μL, 1.23 mmol), and DMF (13 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **II.50a** as a yellow solid (266 mg, 77%).

**M.p.** = 61-63 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.76-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.51-7.47 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.41 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.40 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 5.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.29 (ddt, *J* = 17.3, 1.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>11a</sub>), 5.18 (ddt, *J* = 10.4, 1.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>11b</sub>), 4.05 (dt, *J* = 5.5, 1.4 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.84 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 2.91 (q, *J* = 2.6 Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 1.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 6H, H<sub>7</sub>).

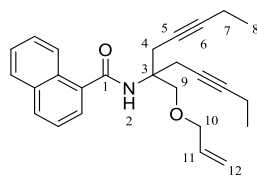
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 167.5 (C<sub>1</sub>), 135.8 (C<sub>arom</sub>), 134.8 (C<sub>10</sub>), 131.4 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub>), 117.0 (C<sub>11</sub>), 78.7 (2 C<sub>6</sub>), 74.7 (2 C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>9</sub>), 71.2 (C<sub>8</sub>), 58.4 (C<sub>4</sub>), 24.6 (2 C<sub>4</sub>), 3.7 (2 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>2</sub>: 332.1621, found: 332.1619.

## Partie expérimentale

### ***N***-6-((Allyloxy)methyl)undeca-3,8-diyn-6-yl)-1-naphthamide (**II.50b**)



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 387.2198

According to GP 6, naphthamide **II.35e** (400 mg, 1.15 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 51 mg, 1.27 mmol), allyl bromide (110  $\mu$ L, 1.27 mmol), and DMF (13 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **II.50b** as a white solid (360 mg, 80%).

**M.p.** = 69-71 °C.

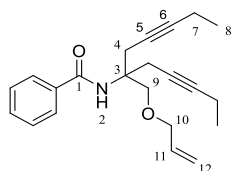
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.42 (ddd,  $J$  = 8.0, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.91-7.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (dd,  $J$  = 7.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.48 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.45 (dd,  $J$  = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.20 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.91 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.30 (ddt,  $J$  = 17.2, 1.7, 1.5 Hz, 1H, H<sub>12a</sub>), 5.18 (ddt,  $J$  = 10.4, 1.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>12b</sub>), 4.07 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.88 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 3.01 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 2.17 (qt,  $J$  = 7.5, 2.4 Hz, 4H, H<sub>7</sub>), 1.11 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 169.6 (C<sub>1</sub>), 135.7 (C<sub>arom</sub>), 134.8 (C<sub>11</sub>), 133.8 (C<sub>arom</sub>), 130.4 (C<sub>arom</sub>), 130.2 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 126.5 (C<sub>arom</sub>), 125.8 (C<sub>arom</sub>), 125.0 (C<sub>arom</sub>), 124.9 (C<sub>arom</sub>), 117.0 (C<sub>12</sub>), 84.8 (2 C<sub>6</sub>), 75.1 (2 C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>10</sub>), 71.1 (C<sub>9</sub>), 58.9 (C<sub>3</sub>), 24.5 (2 C<sub>4</sub>), 14.4 (2 C<sub>8</sub>), 12.6 (2 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.72 (Cyclohexane/EtOAc : 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>: 410.2090, found: 410.2095.

### ***N***-6-((Allyloxy)methyl)undeca-3,8-diyn-6-yl)benzamide (**II.50c**)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 337.2042

According to GP 6, benzamide **II.35a** (324 mg, 1.09 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 57 mg, 1.43 mmol), allyl bromide (113  $\mu$ L, 1.43 mmol), and DMF (14 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **II.50c** as a yellow oil (231 mg, 63%).



## Partie expérimentale

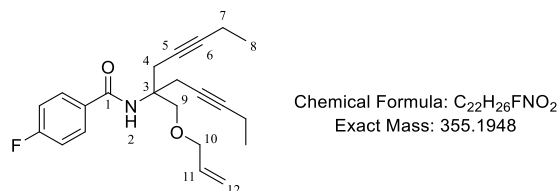
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.79-7.76 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.51 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.47-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.43 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.29 (ddt, *J* = 17.2, 1.7, 1.5 Hz, 1H, H<sub>12a</sub>), 5.18 (ddt, *J* = 10.4, 1.7, 1.4 Hz, 1H, H<sub>12b</sub>), 4.05 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.85 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 2.93 (t, *J* = 2.5, Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 2.15 (qt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 4H, H<sub>7</sub>), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, H<sub>8</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 167.4 (C<sub>1</sub>), 135.8 (C<sub>arom</sub>), 134.8 (C<sub>11</sub>), 131.4 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 127.0 (2 C<sub>arom</sub>), 117.1 (C<sub>12</sub>), 84.9 (2 C<sub>6</sub>), 75.0 (2 C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>10</sub>), 71.2 (C<sub>9</sub>), 58.4 (C<sub>3</sub>), 24.5 (2 C<sub>4</sub>), 14.4 (2 C<sub>8</sub>), 12.6 (2 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.72 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub>: 360.1934, found: 360.1936.

### ***N*-(6-((Allyloxy)methyl)undeca-3,8-diyn-6-yl)-4-fluorobenzamide (II.50d)**



**According to GP 6**, benzamide **II.35c** (350 mg, 1.11 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 49 mg, 1.23 mmol), allyl bromide (105 μL, 1.23 mmol), and DMF (14 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **II.50d** as a white solid (295 mg, 74%).

**M.p.** = 45-46 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.76 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 8.4 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.36 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.90 (ddt, *J* = 17.3, 10.5, 5.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.29 (ddt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, H<sub>12a</sub>), 5.18 (ddt, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, H<sub>12b</sub>), 4.05 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 2.92 (t, *J* = 2.4 Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 2.16 (qt, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 2.13 (qt, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H, H<sub>7b</sub>), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, H<sub>8</sub>).

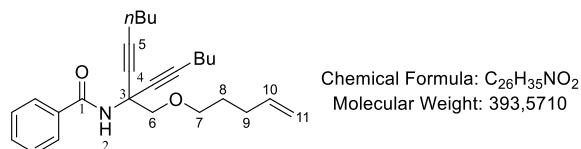
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 166.4 (C<sub>1</sub>), 164.8 (C<sub>arom</sub>), 134.8 (C<sub>11</sub>), 131.9 (C<sub>arom</sub>), 129.3 (2 C<sub>arom</sub>), 117.1 (C<sub>12</sub>), 115.6 (2 C<sub>arom</sub>), 84.9 (2 C<sub>6</sub>), 74.9 (2 C<sub>5</sub>), 72.5 (C<sub>10</sub>), 71.1 (C<sub>9</sub>), 58.4 (C<sub>3</sub>), 24.6 (2 C<sub>4</sub>), 14.4 (2 C<sub>8</sub>), 12.6 (2 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.82 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FNNaO<sub>2</sub>: 378.1840, found: 378.1837.

### ***N*-(7-((Pent-4-en-1-yloxy)methyl)trideca-5,8-diyn-7-yl)benzamide (II.53)**

## Partie expérimentale



According to GP 6, benzamide **II.52** (433 mg, 1.33 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 59 mg, 1.1 mmol), allyl bromide (173  $\mu$ L, 1.23 mmol), and DMF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **II.53** as a yellow oil (160 mg, 31%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.80-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.47 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.40 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.68 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.81 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.00 (ddt,  $J = 16.9, 2.1, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>11a</sub>), 4.94 (ddt,  $J = 10.2, 2.1, 1.2$  Hz, 1H, H<sub>11b</sub>), 3.91 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 3.67 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 2.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H, H<sub>nBu</sub>), 2.16 -2.10 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.70 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.57-1.47 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 1.44-1.35 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H, H<sub>nBu</sub>)

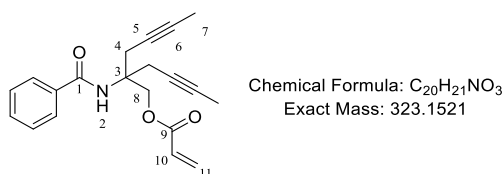
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.1 (C<sub>1</sub>), 138.3 (C<sub>10</sub>), 134.9 (C<sub>arom</sub>), 131.6 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 127.3 (2 C<sub>arom</sub>), 115.0 (C<sub>11</sub>), 83.5 (2 C<sub>5</sub>), 77.6 (2 C<sub>4</sub>), 76.4 (C<sub>6</sub>), 71.6 (C<sub>7</sub>), 48.0 (C<sub>3</sub>), 30.6 (2 C<sub>nBu</sub>), 30.3 (C<sub>9</sub>), 28.9 (C<sub>8</sub>), 22.1 (2 C<sub>nBu</sub>), 18.7 (2 C<sub>nBu</sub>), 13.7 (2 C<sub>nBu</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>: 394.2741, found: 394.2738.

**IR** (neat):  $\nu = 3312, 2959, 2933, 2866, 1670, 1510, 1480, 1275, 1115$  cm<sup>-1</sup>.

### 2-Benzamido-2-(but-2-yn-1-yl)hex-4-yn-1-yl acrylate (**II.51**)



To a solution of benzamide **II.35c** (300 mg, 1.11 mmol, 1 equiv.) in DCM (9 mL) at 0 °C was added Et<sub>3</sub>N (185  $\mu$ L, 1.33 mmol, 1.2 equiv.), acryloyl chloride (255  $\mu$ L, 3.14 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) and water (5 mL) were added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **II.51** as a

## Partie expérimentale

yellow solid (96 mg, 27%).

**M.p.** = 50-53 °C.

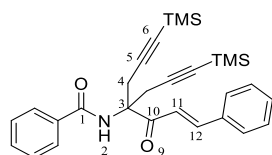
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.78-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.49 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.59 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.44 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H<sub>11a</sub>), 6.14 (dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.86 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>11b</sub>), 4.66 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 2.94 (q, *J* = 2.6 Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 1.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 167.5 (C<sub>1</sub>), 166.4 (C<sub>9</sub>), 135.3 (C<sub>arom</sub>), 131.6 (C<sub>arom</sub> + C<sub>11</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 128.2 (C<sub>10</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub>), 79.4 (2 C<sub>6</sub>), 73.9 (2 C<sub>5</sub>), 66.2 (C<sub>8</sub>), 58.0 (C<sub>3</sub>), 24.8 (2 C<sub>4</sub>), 3.7 (2 C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+K<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NKO<sub>3</sub>: 362.1153, found: 362.1157.

### N-(6-cinnamoylundeca-3,8-diyn-6-yl)benzamide (II.55)



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 485,7740

To a solution of benzamide **II.54** (87 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.) in DCM (4 mL) was added NaHCO<sub>3</sub> (115 mg, 1.37 mmol, 7.7 equiv.) and DMP (170 mg, 0.41 mmol, 2.25 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 7 h. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20), yielded compound **II.55** as a white solid (62 mg, 71%).

**M.p.** = 144-146 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.87-7.84 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.59-7.52 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.50-7.45 (m, 3H, 2H<sub>arom</sub> + H<sub>2</sub>), 7.42-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, 1H, H<sub>12</sub>), 3.36 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, H<sub>4a</sub>), 3.14 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H, H<sub>4b</sub>), 0.07 (s, 18H, H<sub>Me-TMS</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 195.8 (C<sub>10</sub>), 167.2 (C<sub>1</sub>), 145.0 (C<sub>11</sub>), 134.8 (C<sub>arom</sub>), 134.7 (C<sub>arom</sub>), 131.9 (C<sub>arom</sub>), 130.9 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (2 C<sub>arom</sub>), 128.8 (3 C<sub>arom</sub>), 127.2 (2 C<sub>arom</sub>), 119.8 (C<sub>12</sub>), 101.3 (2 C<sub>5</sub>), 89.4 (2 C<sub>6</sub>), 64.7 (C<sub>3</sub>), 26.0 (2 C<sub>4</sub>), 0.0 (6 C<sub>Me</sub>).

## Partie expérimentale

TMS).

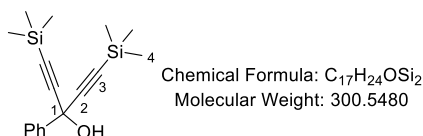
$R_f = 0.74$  (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ )

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NNaO}_2\text{Si}_2$ : 508.2099, found: 508.2087.

### GP 7 for the double alkylation of acyl chlorides and ester

To a solution of the appropriate alkyne derivative (2.2-2.46 equiv.) in dry THF at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  was added dropwise a solution of *n*-BuLi in hexane (2.2-2.46 equiv.). The solution was stirred at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h, then the appropriate acyl chloride or ester (1 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm up room temperature and stirred for 16 h. The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, diluted with deionised water was added and the aqueous layers was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 times). The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered. All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10), then recrystallized in pentane at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 3-Phenyl-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol (III.12)<sup>112</sup>



**Procedure 1:** To a solution of trimethylsilylacetylene (1,28 mL, 9 mmol, 3 equiv.) in dry THF (3 mL) cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , was added dropwise another solution of  $\text{EtMgBr}$  (1.35 M in THF, 6.67 mL, 3 mmol). After stirring at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 min, the reaction mixture was warmed up to room temperature and then warmed at  $45\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h to allowing the formation of (trimethylsilyl)ethynylmagnesium bromide. To this Grignard solution at  $45\text{ }^\circ\text{C}$  was added dropwise a solution of ethyl benzoate (0.43 mL, 3 mmol, 1 equiv.) in dry THF (3 mL), and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 18 h. The reaction medium was acidified by addition of an aqueous 1 M  $\text{HCl}$  solution (30 mL). The aqueous layer was extracted by  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10), followed by recrystallization in pentane at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  yielded product **III.12** as a white solid (388 mg, 43%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the

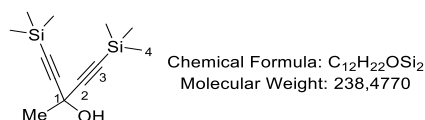
literature.

**Procedure 2: according to GP 7**, trimethylsilylacetylene (1.05 mL, 7.38 mmol), 2.34 M solution of *n*-BuLi in hexane (3.15 mL, 7.38 mmol), benzoyl chloride (0.35 mL, 3 mmol), and THF (7 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10), then recrystallized in pentane at 0 °C yielded compound **III.12** as a white solid (677 mg, 75%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.82-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.34 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 2.82 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 0.21 (s, 18H, H<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 3-Methyl-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol (**III.14a**)<sup>172</sup>

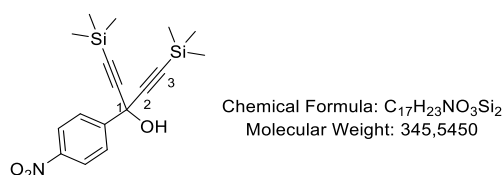


**According to GP 7**, 1-hexyne (3.46 mL, 30.3 mmol), a 2.25 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.5 mL, 30.3 mmol), methyl acetate (1.10 mL, 13.8 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14a** as a yellow oil (1.63 g, 57%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 2.47 (s, 1 H, H<sub>OH</sub>), 1.74 (s, 3 H, H<sub>Me</sub>), 0.18 (s, 18 H, H<sub>TMS</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

### 3-(4-Nitrophenyl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol (**III.14b**)



<sup>172</sup> Lenhof, J., Hutter, M., Huch, V., Jauch, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 5833-5840.

## Partie expérimentale

According to **GP 7**, trimethylsilylacetylene (4.50 mL, 32 mmol), a 2.09 M solution of *n*-BuLi in hexane (15.3 mL, 32 mmol), 4-nitrobenzoyl chloride (2.41 g, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielded compound **III.14b** as a yellow oil (1.93 g, 43%).

**M.p.** = 92-93 °C.

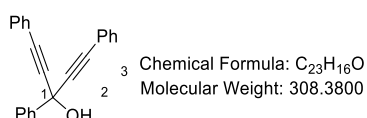
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.26-8.22 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.96-7.92 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 3.05 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 0.21 (s, 18H, H<sub>TMS</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.4 (C<sub>arom</sub>), 148.1 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (2 C<sub>arom</sub>), 123.8 (2 C<sub>arom</sub>), 103.6 (2 C<sub>2</sub>), 91.6 (2 C<sub>3</sub>), 64.8 (C<sub>1</sub>), -0.31 (6 C<sub>Me</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>: 368.1109, found: 368.1103.

### 1,3,5-Triphenylpenta-1,4-diyne-3-ol (**III.14c**)<sup>173</sup>

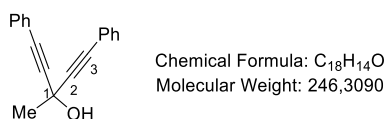


According to **GP 7**, phenylacetylene (3.51 mL, 32 mmol), a 2.31 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.85 mL, 32 mmol), benzoyl chloride (1.50 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14c** as a yellow oil (3.92 g, 96%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.98-7.93 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.30 (m, 13H, H<sub>arom</sub>), 3.05 (s, 1H, H<sub>OH</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 3-Methyl-1,5-diphenylpenta-1,4-diyne-3-ol (**III.14d**)<sup>173</sup>



<sup>173</sup> Ye, F., Haddad, M., Ratovelomanana-Vidal, V., Michelet, V., *Catal. Commun.*, **2018**, 107, 78–81.

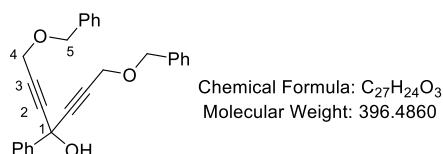
## Partie expérimentale

According to GP 7, phenylacetylene (3.52 mL, 32 mmol), a 2.32 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.74 mL, 32 mmol), acetic chloride (0.93 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10), followed by recrystallization in pentane yielded compound **II.14d** as a white solid (2.10 g, 64%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.51-7.45 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.36-7.29 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 2.68 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 1.96 (s, 3H, H<sub>Me</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1,7-Bis(benzyloxy)-4-phenylhepta-2,5-diyn-4-ol (III.14e)



According to GP 7, ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (4.70 g, 32 mmol), a 2.0 M solution of *n*-BuLi in hexane (16 mL, 32 mmol), benzoyl chloride (1.51 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.14e** as a yellow oil (3.29 g, 64%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.83-7.79 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.27 (m, 13H, H<sub>arom</sub>), 4.61 (s, 4H, H<sub>5</sub>), 4.29 (s, 4H, H<sub>4</sub>), 2.94 (s, 1H, OH).

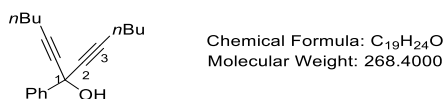
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141.6 (C<sub>arom</sub>), 137.4 (2 C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 128.6 (4 C<sub>arom</sub>), 128.3 (4 C<sub>arom</sub>), 128.1 (2 C<sub>arom</sub>), 125.9 (2 C<sub>arom</sub>), 86.7 (2 C<sub>2</sub>), 81.6 (2 C<sub>3</sub>), 71.9 (2 C<sub>5</sub>), 65.2 (C<sub>1</sub>), 57.5 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>: 419.1618, found: 419.1620.

**IR** (neat): ν = 3365, 3033, 2921, 2854, 1495, 1454, 1357, 1179, 1074, 1030, 1004 cm<sup>-1</sup>.

### 7-Phenyltrideca-5,8-diyn-7-ol (III.14f)<sup>173</sup>



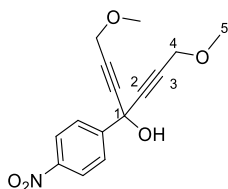
## Partie expérimentale

According to GP 7, 1-hexyne (3,76 mL, 32 mmol), a 2.23 M solution of *n*-BuLi in hexane (14.3 mL, 32 mmol), benzoyl chloride (1.5 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14f** as a yellow oil (2.23 g, 64%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.81-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40-7.35 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.34-7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 2.70 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.58-1.50 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.48-1.38 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>*n*Bu</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1,7-Dimethoxy-4-(4-nitrophenyl)hepta-2,5-diyn-4-ol (III.14g)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 289,29

According to GP 7, methyl propargyl ether (2.50 mL, 30.3 mmol), a 2.25 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.5 mL, 30.3 mmol), 4-nitrobenzoyl chloride (2.56 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.14g** as a yellow solid (3.22 g, 81%).

**M.p.** = 98-99 °C.

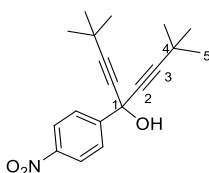
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>) 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.19 (s, 4H, H<sub>4</sub>), 3.42 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 3.38 (s, 6H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.2 (C<sub>arom</sub>), 148.2 (C<sub>arom</sub>) 127.0 (2 C<sub>arom</sub>), 123.9 (2 C<sub>arom</sub>), 85.6 (2 C<sub>3</sub>), 82.3 (2 C<sub>2</sub>), 64.3 (C<sub>1</sub>), 59.9 (2 C<sub>4</sub>), 58.1 (2 C<sub>5</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc: 75/25, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>5</sub>: 312.0842, found: 312.0838.

### 2,2,8,8-Tetramethyl-5-(4-nitrophenyl)nona-3,6-diyn-5-ol (III.14h)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 313,40



## Partie expérimentale

According to **GP 7**, 3,3-dimethyl-1-butyne (3.72 mL, 30.3 mmol), a 2.25 M solution of *n*-BuLi in hexane, (13.5 mL, 30.3 mmol), 4-nitrobenzoyl chloride (2.56 g, 13.8 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14h** as a yellow oil (2.97 g, 69%).

**M.p.** = 94-95 °C.

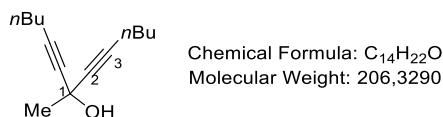
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 3.07 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 1.23 (s, 18H, H<sub>Bu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 150.1 (C<sub>arom</sub>), 147.7 (C<sub>arom</sub>), 127.0 (2 C<sub>arom</sub>), 123.6 (2 C<sub>arom</sub>), 94.6 (2 C<sub>2</sub>), 79.2 (2 C<sub>3</sub>), 64.42 (C<sub>1</sub>), 30.59 (6 C<sub>5</sub>), 27.52 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

### 7-Methyltrideca-5,8-diyn-7-ol (**III.14i**)



According to **GP 7**, 1-hexyne (3.46 mL, 30.3 mmol), a 2.25 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.48 mL, 30.3 mmol), methyl acetate (1.10 mL, 13.8 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded product **III.14i** as a yellow oil (1.63 g, 57%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 2.38 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.54-1.45 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.44-1.35 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>*n*Bu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 83.1 (2 C<sub>3</sub>), 82.3 (2 C<sub>2</sub>), 60.3 (C<sub>1</sub>), 32.7 (C<sub>4</sub>), 30.6 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 22.1 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 18.5 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 13.7 (2 C<sub>*n*Bu</sub>).

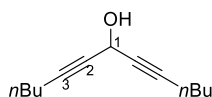
**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O: 207.1743, found: 207.1750.

**IR** (neat): ν = 3398, 2959, 2933, 2866, 2247, 1465, 1369, 1331, 1227, 1160, 1082 cm<sup>-1</sup>.

### Rideca-5,8-diyn-7-ol (**III.14j**)

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O  
Molecular Weight: 192,30

According to GP 7, 1-hexyne (3.30 mL, 30.8 mmol), a 2.26 M solution of *n*-BuLi in hexane (13.6 mL, 30.8 mmol), methyl hydrogen carbonate (0.86 mL, 14 mmol), and THF (48 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14j** as a yellow oil (2.51 g, 93%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.09 (dt, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.23 (td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 2.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>OH</sub>) 1.54-1.47 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.46-1.36 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H<sub>*n*Bu</sub>).

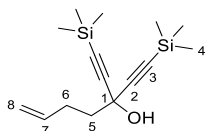
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 85.3 (2 C<sub>3</sub>), 78.2 (2 C<sub>2</sub>), 52.7 (C<sub>1</sub>), 30.6 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 20.1 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 18.5 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 13.7 (2 C<sub>*n*Bu</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O: 193.1587, found: 193.1592.

**IR** (neat): ν = 3346, 2959, 2933, 2866, 2229, 2210, 1726, 1629, 1462, 1305, 1253, 1123, 1000 cm<sup>-1</sup>.

### 1-(Trimethylsilyl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)hept-6-en-1-yn-3-ol (**14k**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>OSi<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 278.5420

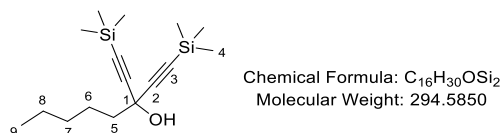
According to GP 7, trimethylsilylacetylene (4.50 mL, 32 mmol), a 2.23 M solution of *n*-BuLi in hexane (14.3 mL, 32 mmol), 4-pentenoyl chloride (1.44 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **14k** as a yellow oil (2.38 g, 77%). The product was directly used in the next step without further analysis.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 5.89 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.13-4.95 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 2.48 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.41-2.29 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.01-1.93 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 0.18 (s, 18H, H<sub>TMS</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1-(Trimethylsilyl)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)oct-1-yn-3-ol (**III.14l**)

## Partie expérimentale

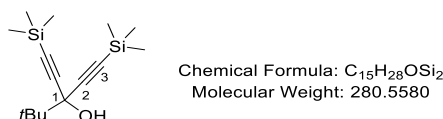


According to GP 7, trimethylsilylacetylene (4.5 mL, 32 mmol), a 2.23 M solution of *n*-BuLi in hexane (14.31 mL, 32 mmol), hexanoyl chloride (1.82 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.14l** as a yellow oil (2.94 g, 77%). The product was directly used in the next step without further analysis.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 2.43 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 1.90-1.82 (m, 2H, H<sub>*n*pentyle</sub>), 1.64-1.49 (m, 2H, H<sub>*n*pentyle</sub>), 1.38-1.30 (m, 4H, H<sub>*n*pentyle</sub>), 0.96-0.87 (m, 3H, H<sub>*n*pentyle</sub>), 0.18 (s, 18H, H<sub>TMS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

### 3-(*tert*-Butyl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol (**III.14m**)<sup>174</sup>



According to GP 7, trimethylsilylacetylene (4,5 mL, 32 mmol), a 2.0 M solution of *n*-BuLi in hexane (16 mL, 32 mmol), pivaloyl chloride (1.60 mL, 13 mmol), and THF (30 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 100/0 to 90/10) yielded compound **III.14m** as a yellow oil (3.13 g, 86%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm), 2.32 (s, 1 H, H<sub>OH</sub>), 1.11 (s, 9 H, H<sub>Bu</sub>), 0.19 (s, 18 H, H<sub>TMS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

### 3-Phenylpenta-1,4-diyne-3-ol (**III.15a**)<sup>175</sup>

<sup>174</sup> Dzeng, Y.-C., Huang, C.-L., Liu, Y.-H., Lim, T.-S., Chen, I.-C., Luh, T.-Y., *Macromolecules*, **2015**, *48*, 8708–8717.

<sup>175</sup> Wilckens, K., Uhlemann, M., Czekelius, C., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 13323–13326.

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O  
Molecular Weight: 156.1840

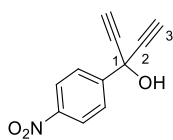
According to GP 3, diynol III.12 (1.24 g, 4.13 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.72 g, 12.4 mmol), and MeOH (22 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound III.15a as a white solid (612 mg, 95%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.86-7.82 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.36 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 3.26 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.80 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.8 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 125.8 (2 C<sub>arom</sub>), 83.4 (2 C<sub>2</sub>), 73.9 (2 C<sub>3</sub>), 64.7 (C<sub>1</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 3-(4-Nitrophenyl)penta-1,4-diyne-3-ol (III.15b)



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 201.1810

According to GP 3, diynol III.14b (1.90 g, 5.5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.28 g, 16.5 mmol), and MeOH (29 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound III.15b as a yellow solid (1.10 g, 99%).

M.p. = 113-115 °C.

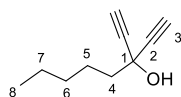
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.26-8.23 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.98-7.94 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 3.24 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.84 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.3 (C<sub>arom</sub>), 147.4 (C<sub>arom</sub>), 127.1 (2 C<sub>arom</sub>), 123.9 (2 C<sub>arom</sub>), 82.5 (2 C<sub>2</sub>), 74.9 (2 C<sub>3</sub>), 64.0 (C<sub>1</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NNaO<sub>3</sub>: 224.0318, found: 224.0310.

### 3-Ethynyoct-1-yn-3-ol (III.15d)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O  
Molecular Weight: 150.2210

## Partie expérimentale

According to **GP 3**, diynol **III.14l** (2.93 g, 9.94 mmol),  $K_2CO_3$  (4.14 g, 29.8 mmol), and MeOH (53 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.15d** as a white solid (1.31 g, 88%).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 2.78 (br s, 1H,  $H_{OH}$ ), 2.57 (s, 1H,  $H_{3a}$ ), 2.56 (s, 1H,  $H_{3b}$ ), 1.93-1.88 (m, 2H,  $H_4$ ), 1.65-1.55 (m, 2H,  $H_5$ ), 1.38-1.29 (m, 4H,  $H_6 + H_7$ ), 0.95-0.85 (m, 3H,  $H_8$ )

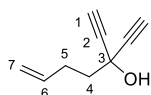
$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 84.0 (2  $C_2$ ), 72.0 (2  $C_3$ ), 63.4 ( $C_1$ ), 43.5 ( $C_4$ ), 31.5 ( $C_6$ ), 24.1 ( $C_5$ ), 22.6 ( $C_7$ ), 14.1 ( $C_8$ ).

$R_f$  = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation:  $KMnO_4$ ).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

IR (neat):  $\nu$  = 3394, 3294, 2959, 2933, 2869, 2121, 1711, 1465, 1246, 1130, 1019  $cm^{-1}$ .

### 3-Ethynylhept-6-en-1-yn-3-ol (III.15e)



Chemical Formula:  $C_9H_{10}O$   
Molecular Weight: 134.1780

According to **GP 3**, ene-diynol **III.14k** (2.06 g, 7.41 mmol),  $k_2CO_3$  (3.07 g, 22.2 mmol), and MeOH (39 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.15e** as a yellow solid (510 mg, 51%).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 5.87 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.5 Hz, 1H,  $H_6$ ), 5.09 (dd,  $J$  = 17.0, 1.7 Hz, 1H,  $H_{7trans}$ ), 5.01 (dd,  $J$  = 10.2, 1.7 Hz, 1H,  $H_{7cis}$ ), 2.60 (s, 2H,  $H_1$ ), 2.59 (s, 1H,  $H_{OH}$ ), 2.41-2.35 (m, 2H,  $H_5$ ), 2.05-2.01 (m, 2H,  $H_4$ ).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 137.4 ( $C_6$ ), 115.4 ( $C_7$ ), 83.6 (2  $C_2$ ), 72.4 (2  $C_1$ ), 63.2 ( $C_3$ ), 42.6 ( $C_4$ ), 28.8 ( $C_5$ ).

$R_f$  = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and  $KMnO_4$ ).

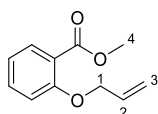
HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+Na^+$ ) calcd for  $C_9H_{10}NaO$ : 157.0624, found: 157.0623.

IR (neat):  $\nu$  = 3391, 3294, 2959, 2933, 2121, 1644, 1328, 1305, 1063, 1022, 1000  $cm^{-1}$ .

## GP 8 for O,N,S -allylation

A mixture of the appropriate benzoate (1 equiv.),  $K_2CO_3$  (2.03 equiv.) and allyl bromide (1.3 equiv.) was stirred in DMF at room temperature for 24 h. The reaction was diluted with water and the aqueous phase was extracted with DCM (3 times). The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel.

### Methyl 2-(allyloxy)benzoate (III.43)<sup>124</sup>



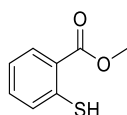
Chemical Formula:  $C_{11}H_{12}O_3$   
Molecular Weight: 192.2140

According to GP 8, methyl salicylate (1.26 mL, 9.85 mmol),  $K_2CO_3$  (2.76 g, 20 mmol), allyl bromide (1.1 mL, 12.8 mmol), and DMF (70 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound III.43 as a yellow oil (1.73 g, 91%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.88-7.74 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.48-7.40 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.98 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 6.07 (ddt,  $J = 17.2, 10.6, 4.8$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 5.51 (dq\*,  $J = 17.2, 1.7$  Hz, 1H,  $H_{3trans}$ ), 5.30 (dq\*,  $J = 10.6, 1.7$  Hz, 1H,  $H_{3cis}$ ), 4.63 (dt\*,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 2H,  $H_1$ ), 3.90 (s, 3H,  $H_4$ ).

$R_f = 0.40$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $KMnO_4$ ).

### Methyl 2-mercaptobenzoate (III.62)<sup>124</sup>



Chemical Formula:  $C_8H_8O_2S$   
Molecular Weight: 168.2100

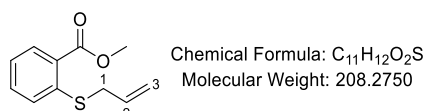
Thiosalicylic acid (5.01 g, 32.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (66 mL) and  $H_2SO_4$  (98%, 2.20 mL) was added dropwise to the solution. The reaction mixture was heated under reflux for 20 h, then cooled to room temperature and the solvent was removed under vacuum. Water (30 mL) and DCM (40 mL) were added and  $K_2CO_3$  was added until pH = 5-6. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 40 mL), and the combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography to give

## Partie expérimentale

**III.62** as a colorless oil (4.58 g, 85%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.04-7.99 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.33-7.28 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.22-7.09 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 4.69 (s, 1H, H<sub>SH</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>Me</sub>).

### Methyl 2-(allylthio)benzoate (**III.63**)<sup>124</sup>

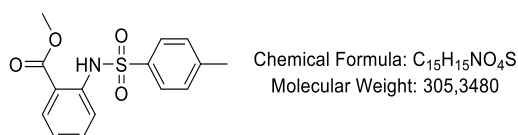


According to **GP8**, methyl thiosalicylate (1.69 g, 10.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.82 g, 20.4 mmol), allyl bromide (1.15 mL, 13.1 mmol), and DMF (72 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.63** as a colorless oil (2.0 g, 95%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.96 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.30 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.16 (ddd, *J* = 7.7, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.93 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.33 (dq\*, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H<sub>3trans</sub>), 5.19 (dq\*, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H, H<sub>3cis</sub>), 3.92 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 3.62 (dt, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 2H, H<sub>1</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Methyl 2-((4-methylphenyl)sulfonamido)benzoate (**III.60**)<sup>124</sup>



To a solution of methyl anthranilate **III.59** (4.50 g, 29.8 mmol, 1 equiv.) in DCM (33 mL), was added dropwise pyridine (3.27 mL, 39.9 mmol, 1.34 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then a solution of 4-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (7.61 g, 39.9 mmol, 1.34 equiv.) in DCM (24 mL) was slowly added. After stirring the reaction mixture at room temperature for 24 h, a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (4 x 30 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was recrystallized in cyclohexane to give

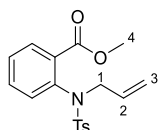
## Partie expérimentale

**III.60** as a white solid (8.49 g, 93%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 10.63 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.77-7.66 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 3.87 (s, 3H, H<sub>ester-Me</sub>), 2.36 (s, 3H, H<sub>Ts-Me</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### Methyl 2-((*N*-allyl-4-methylphenyl)sulfonamido)benzoate (**III.61**)<sup>124</sup>



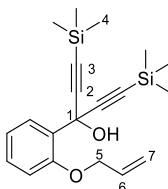
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 345.4130

According to **GP 8**, benzoate **III.60** (7.76 g, 25.4 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.13 g, 57.6 mmol), allyl bromide (7.86 mL, 33.0 mmol), and DMF (100 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5), followed by recrystallization in Et<sub>2</sub>O yielded compound **III.61** as a white solid (6.90 g, 79%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.87-7.81 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.48 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.46-7.33 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.27-7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.97-6.88 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.91 (ddt, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 5.07 (m, 1H, H<sub>3cis</sub>), 5.00 (m, 1H, H<sub>3trans</sub>), 4.27 (dt\*, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>Me-Ts</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 3-(2-(Allyloxy)phenyl)-1,5-bis(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol (**III.44**)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 356.6120

According to **GP 7**, trimethylsilylacetylene (2.73 mL, 19.7 mmol), a 2.23 M solution of *n*-BuLi in hexane (8.71 mL, 19.7 mmol), benzoate **III.43** (1.72 g, 8.94 mmol), and THF



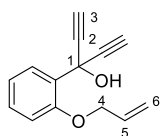
## Partie expérimentale

(30 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.44** as a yellow oil (2.50 g, 78%). The product was directly used in the next step without further analysis.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.81 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.26 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.04-6.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.08 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 4.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.53 (dq\*, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.32 (dq\*, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.74 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 4.69 (dt\*, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 0.20 (s, 18H, H<sub>Me-TMS</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 3-(2-(Allyloxy)phenyl)penta-1,4-diyne-3-ol (**III.45**)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 212.2480

According to **GP 3**, diynol **III.44** (2.35 g, 6.58 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.73 g, 19.5 mmol), and MeOH (37 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.45** as a yellow solid (1.13 g, 81%).

**M.p.** = 68-70 °C.

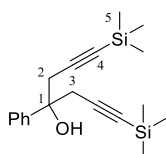
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.31 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.03-6.95 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.09 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 5.50 (m, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.34 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.89 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 4.71 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.75 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 155.8 (C<sub>arom</sub>), 132.4 (C<sub>5</sub>), 130.3 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 127.6 (C<sub>arom</sub>), 121.4 (C<sub>arom</sub>), 118.5 (C<sub>6</sub>), 113.2 (C<sub>arom</sub>), 82.8 (2 C<sub>2</sub>), 73.1 (2 C<sub>3</sub>), 69.7 (C<sub>4</sub>), 64.8 (C<sub>1</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation, UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub>: 235.0730, found: 235.0729.

### 4-Phenyl-1,7-bis(trimethylsilyl)hepta-1,6-diyne-4-ol (**III.26**)<sup>96d</sup>



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>OSi<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 328.6020

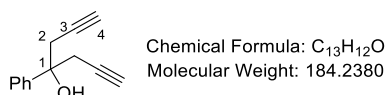
## Partie expérimentale

According to **GP 2**, Zn dust (425 mg, 6.51 mmol), 3-(trimethylsilyl)propargyl bromide (0.91 mL, 5.58 mmol), THF (9 mL), methyl benzoate (253 mg, 1.86 mmol), and Et<sub>2</sub>O (3 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **III.26** as a white solid (161 mg, 26%). The product was directly used in the next step without further analysis.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.52-7.26 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.28 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 2.88 (s, 4H, H<sub>2</sub>), 2.72 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 0.09 (s, 18H, H<sub>Me-TMS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.58 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 4-Phenylhepta-1,6-diyne-4-ol (**III.27**)<sup>176</sup>

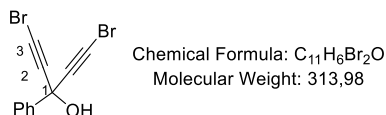


According to **GP 3**, from diynol **III.26** (434 mg, 1.32 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (546 mg, 3.96 mmol), and MeOH (7 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel yielded compound **III.27** as a yellow oil (150 mg, 44%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.56-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 2.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H, H<sub>2</sub>), 2.70 (s, 1H, H<sub>OH</sub>), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1,5-Dibromo-3-phenylpenta-1,4-diyne-3-ol (**III.40**)



A solution of diynol **III.15a** (1.0 g, 3.33 mmol, 1 equiv.) in acetone (4 mL) was added to a stirred mixture of NBS (1.42 g, 7.99 mmol, 2.4 equiv.) and AgNO<sub>3</sub> (75 mg, 0.44 mmol, 0.13 equiv.) in acetone (17 mL). The reaction was covered with aluminum foil and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with water (10 mL), and the resulting solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

<sup>176</sup> Vásquez, S., Cabezas, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1894–1897.

## Partie expérimentale

filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.40** as a yellow oil (765 mg, 82%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.75-7.72 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 2.94 (s, 1H, H<sub>OH</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.8 (C<sub>arom</sub>), 129.2 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 125.8 (2 C<sub>arom</sub>), 79.5 (2 C<sub>2</sub>), 66.8 (C<sub>1</sub>), 48.0 (2 C<sub>3</sub>).

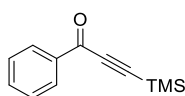
**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

### GP 9 for the Sonogashira coupling

To a Schlenk line equipped with a stir bar under argon was added the appropriate acyl chloride (1 equiv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mol%), CuI (4 mol%), Et<sub>3</sub>N (1 equiv.) and the acetylene derivative (1 equiv.) in THF at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with deionised water. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98:2).

#### 1-Phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-one (**III.53a**)<sup>177</sup>



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>OSi  
Molecular Weight: 202,33

**According to GP 9**, benzoyl chloride (1.15 mL, 9.9 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (140 mg, 0.19 mmol), CuI (75.4 mg, 0.40 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.40 mL, 9.9 mmol), trimethylsilylacetylene (1.40 mL, 9.9 mmol), and THF (50 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) yielded compound **III.53a** as a brown oil (1.82 g, 90%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.19-8.12 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.58 (m, 1H, H<sub>arom</sub>),

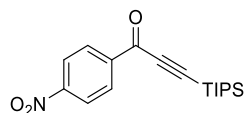
<sup>177</sup> Arnold, D. M., LaPorte, M. G., Anderson, S. M., Wipf, P. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7719–7731

## Partie expérimentale

7.54-7.44 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 0.32 (s, 9H, H<sub>TMS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1-(4-Nitrophenyl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-one (III.53b)



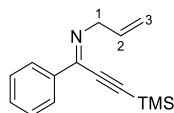
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Si  
Molecular Weight: 331,4870

According to GP 9, 4-nitrobenzoyl chloride (538 mg, 2.90 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (40.71 mg, 58 μmol), CuI (22.1 mg, 116 μmol), Et<sub>3</sub>N (0.41 mL, 2.90 mmol), triisopropylsilylacetylene (0.65 ml, 2.90 mmol), and THF (6 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98:2) yielded compound III.53b as a brown oil (846 mg, 88%). The product was directly used in the next step without further analysis.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.39-8.29 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 1.29-1.21 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### (Z)-N-Allyl-1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-imine (III.54)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NSi  
Molecular Weight: 241.4090

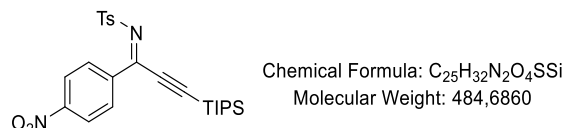
To a mixture of propynone III.53a (316 mg, 1.56 mmol, 1 equiv.) and allyl amine (350 mg, 4.69 mmol, 3 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) was added dropwise a 1 M solution of TiCl<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL, 1 mmol, 0.64 equiv.) at 0 °C over 5 min. During the addition, precipitation of TiO<sub>2</sub> was observed. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 h 40 min, and filtered through a pad of Celite. After washing with MTBE, the solvents were removed under reduced pressure to give the crude imine III.54 as a red oil (1.82 g) was directly used in the next step without purification.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.05-8.01 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.37 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.02-5.98 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 5.30 (dq, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>3trans</sub>), 5.16 (dq, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>3cis</sub>), 4.47 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 0.31 (s, 9H, H<sub>Me-TMS</sub>)

R<sub>f</sub> = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

## Partie expérimentale

### (*E*)-4-Methyl-*N*-(1-(4-nitrophenyl)-3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene)benzenesulfonamide (**III.56**)

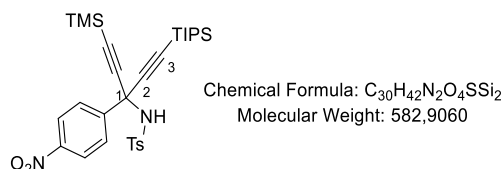


To a solution of tosylamine (389 mg, 3.06 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous DCM (11 mL), were successively added freshly distilled Et<sub>3</sub>N (1.27 mL, 6.38 mmol, 2.5 equiv.) and propynone **III.53b** (846 mg, 2.55 mmol, 1 equiv.). The suspension was cooled to 0 °C, then TiCl<sub>4</sub> solution (3.06 mL, 3.06 mmol, 1.0 M in DCM, 1.2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 24 h. The reaction was quenched by slowly adding saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) yielded compound **III.56** as a brown oil (789 mg, 64%). The product was directly used in the next step without further analysis.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.34-8.32 (m, 4H H<sub>arom</sub>), 7.97-7.90 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.33 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 2.46 (s, 3H, H<sub>Ts-Me</sub>), 1.35-1.17 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 4-Methyl-*N*-(3-(4-nitrophenyl)-1-(triisopropylsilyl)-5-(trimethylsilyl)penta-1,4-diyn-3-yl)benzenesulfonamide (**III.57**)



To a solution of trimethylsilylacetylene (0.17 mL, 1.21 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (5 mL) cooled to -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (0.54 mL, 1.21 mmol, 2.25 M in hexane). After stirring for 2 h, a solution of imine **III.56** (489 mg, 1.01 mmol, 1 equiv.) in THF (3 mL) and BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (0.31 mL, 2.52 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was allowed to warm up to room temperature and

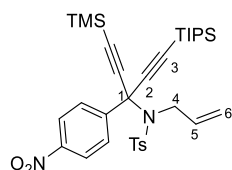
## Partie expérimentale

stirred overnight. The reaction was quenched by slowly adding saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielded compound **III.57** as a brown solid (529 mg, 90%). The product was directly used in the next step without further analysis.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.14-8.07 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.92-7.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.59-7.53 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.20-7.15 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.34 (s, 1H, H<sub>NH</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>Ts-Me</sub>), 1.07-1.00 (m, 21H, H<sub>TIPS</sub>), 0.13 (s, 9H, H<sub>TMS</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### ***N*-Allyl-4-methyl-*N*-(3-(4-nitrophenyl)-1-(triisopropylsilyl)-5-(trimethylsilyl)penta-1,4-diyn-3-yl)benzenesulfonamide (III.50)**



Chemical Formula: C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 622,9710

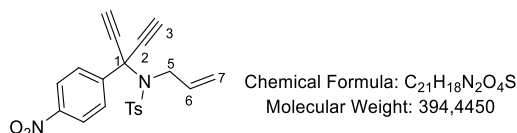
**According to GP 8**, diyne **III.57** (529 mg, 0.91 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252 mg, 1.82 mmol), allyl bromide (102 μL, 1.18 mmol), and DMF (72 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **III.50** as a yellow oil (396 mg, 70%). The product was directly used in the next step without further analysis.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.15-8.08 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.94-7.87 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.06-7.54 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.19-7.15 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.93 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.12 (m, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.05 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.26-4.22 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>Me-Ts</sub>), 1.07-1.00 (m, 21H, H<sub>Me-TIPS</sub>), 0.14 (s, 9H, H<sub>Me-TMS</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.64 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### ***N*-Allyl-4-methyl-*N*-(3-(4-nitrophenyl)penta-1,4-diyn-3-yl)benzenesulfonamide (III.58)**

## Partie expérimentale



To a solution of enediyne **III.50** (396 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.) in THF (5.30 mL) was added a 1M solution of TBAF in THF (1.53 mL, 1.53 mmol, 1 equiv.) slowly. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature, then water (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielded compound **III.58** as a yellow solid (171 mg, 68%).

**M.p.** = 117-118 °C.

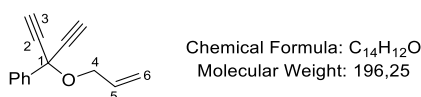
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.14-8.10 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.91-7.87 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.57-7.53 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.24-7.18 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.92 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.15-5.09 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 4.22-4.22 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.84 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>Me-Ts</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.0 (C<sub>arom</sub>), 146.2 (C<sub>arom</sub>), 144.0 (C<sub>arom</sub>), 138.0 (C<sub>arom</sub>), 134.6 (C<sub>6</sub>), 129.4 (2 C<sub>arom</sub>), 128.9 (2 C<sub>arom</sub>), 128.0 (2 C<sub>arom</sub>), 123.4 (2 C<sub>arom</sub>), 118.7 (C<sub>7</sub>), 79.9 (2 C<sub>2</sub>), 77.7 (2 C<sub>3</sub>), 57.6 (C<sub>1</sub>), 51.1 (C<sub>5</sub>), 21.7 (C<sub>Me-Ts</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.78 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S: 395.1060, found: 395.1062.

### (3-(Allyloxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (**III.16a**)



**According to GP 6**, diynol **III.15a** (363 mg, 2.24 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 98.6 mg, 2.46 mmol), allyl bromide (213 μL mL, 2.46 mmol), and DMF (29 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielded compound **III.16a** as a yellow oil (378 mg, 86%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.81-7.78 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.36 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.34 (dq\*, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.18 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.30-4.28 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.78 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

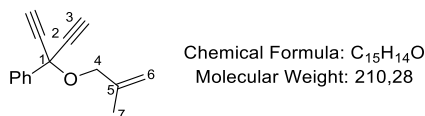
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 139.9 (C<sub>arom</sub>) 134.3 (C<sub>5</sub>), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 117.3 (C<sub>6</sub>), 81.5 (2 C<sub>2</sub>), 75.2 (2 C<sub>3</sub>), 70.8 (C<sub>1</sub>), 67.2 (C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NaO: 219.0777, found: 219.0780.

**IR**(neat): ν = 3286, 3067, 3033, 2918, 2869, 2117, 1722, 1495, 1454, 1212, 1115, 1045, 1022 cm<sup>-1</sup>.

### (3-((2-Methylallyl)oxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.16b)



**According to GP 6**, diynol **III.15a** (350 mg, 2.24 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 99 mg, 2.46 mmol), 3-bromo-2-methylprop-1-ene (0.25 mL, 2.46 mmol), and DMF (24 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16b** as a yellow oil (397 mg, 84%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.82-7.79 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.34 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.05 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.91 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 4.24-4.21 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.77 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 1.81-1.80 (m, 3H, H<sub>7</sub>).

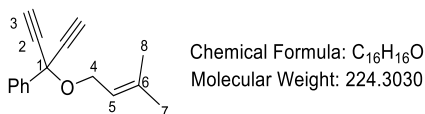
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141.8 (C<sub>5</sub>), 140.0 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 112.5 (C<sub>6</sub>), 81.5 (2 C<sub>2</sub>), 75.1 (2 C<sub>3</sub>), 70.7 (C<sub>1</sub>), 69.9 (C<sub>4</sub>), 20.0 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaO: 233.0937, found: 233.0929.

**IR** (neat): ν = 3290, 3067, 3033, 2977, 2918, 2862, 2117, 1659, 1603, 1495, 1454, 1212, 1067, 1033 cm<sup>-1</sup>.

### (3-((3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.16c)



**According to GP 6**, diynol **III.15a** (350 mg, 2.24 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 99 mg, 2.47 mmol), 1-bromo-3-methyl-2-butene (0.32 mL, 2.47 mmol), and



## Partie expérimentale

DMF (24 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16c** as a yellow oil (443 mg, 88%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.82-7.79 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.41-7.33 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.42 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.28-4.26 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.79 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 1.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 1.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H<sub>7</sub>).

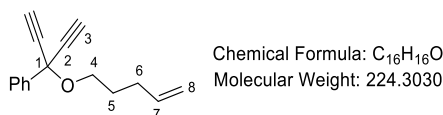
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 139.9 (C<sub>arom</sub>), 138.1 (C<sub>5</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 126.7 (2 C<sub>arom</sub>), 120.4 (C<sub>6</sub>), 81.6 (2 C<sub>2</sub>), 75.1 (2 C<sub>3</sub>), 70.6 (C<sub>1</sub>), 62.8 (C<sub>4</sub>), 25.9 (C<sub>8</sub>), 18.2 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO: 247.1093, found: 247.1090.

**IR** (neat): ν = 3286, 3063, 2977, 2933, 2117, 1722, 1678, 1495, 1451, 1393, 1275, 1212, 1019 cm<sup>-1</sup>.

### (3-(Pent-4-en-1-yloxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.16d)



**According to GP 6**, diynol **III.15a** (1.0 g, 6.42 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 282 mg, 7.06 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.84 mL, 2.74 mmol), and DMF (68 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16d** as a yellow oil (1.17 g, 81%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.80-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.34 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.04 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.97 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.75 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.21-2.15 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.81-1.72 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.2 (C<sub>arom</sub>), 138.4 (C<sub>7</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>8</sub>), 81.7 (2 C<sub>2</sub>), 74.8 (2 C<sub>3</sub>), 70.7 (C<sub>1</sub>), 65.3 (C<sub>4</sub>), 30.5 (C<sub>6</sub>), 29.0 (C<sub>5</sub>).

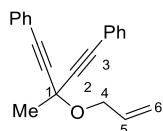
**R<sub>f</sub>** = 0.67 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO: 247.1096, found: 247.1093.

**IR** (neat): ν = 3290, 3067, 2933, 2877, 2121, 1644, 1495, 1454, 1316, 1212, 1067, 1033 cm<sup>-1</sup>.

### (3-(Allyloxy)-3-methylpenta-1,4-diyn-1,5-diyl)dibenzene (III.16e)

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O  
Molecular Weight: 286,37

According to GP 6, diynol III.14d (552 mg, 2.24 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 99 mg, 2.47 mmol), allyl bromide (215  $\mu$ L, 2.46 mmol), and DMF (24 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound III.16e as a yellow oil (604 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.53-7.47 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.31 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 6.07 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.7$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.40 (dq\*,  $J = 17.2, 1.7$ , 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.23 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.43-4.42 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.98 (s, 3H, H<sub>Me</sub>).

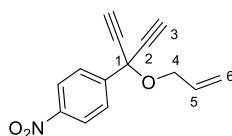
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 134.8 (C<sub>5</sub>), 131.9 (4 C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 128.3 (4 C<sub>arom</sub>), 122.3 (2 C<sub>arom</sub>), 117.0 (C<sub>6</sub>), 88.2 (2 C<sub>2</sub>), 84.1 (2 C<sub>3</sub>), 67.4 (C<sub>4</sub>), 66.7 (C<sub>1</sub>), 31.1 (C<sub>Me</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.80 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NaO: 309.1250, found: 309.1246.

**IR** (neat):  $\nu = 3059, 2996, 2936, 2862, 2236, 1599, 1491, 1447, 1279, 1145, 1089$  cm<sup>-1</sup>.

### 1-(3-(Allyloxy)penta-1,4-diyne-3-yl)-4-nitrobenzene (III.16f)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 241.2460

According to GP 6, diynol 15b (1.02 g, 5.08 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 224 mg, 5.59 mmol), allyl bromide (485  $\mu$ L, 5.59 mmol), and DMF (53 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound III.16f as a yellow oil (1.05 g, 85%).

**M.p.** = 65-67 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.26-8.23 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.98-7.95 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.00 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.36 (dq\*,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.23 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.38-4.35 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.83 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.3 (C<sub>arom</sub>), 146.7 (C<sub>arom</sub>), 133.7 (C<sub>5</sub>), 127.7 (2 C<sub>arom</sub>), 123.8 (2 C<sub>arom</sub>), 117.8 (C<sub>6</sub>), 80.3 (2 C<sub>2</sub>), 76.3 (2 C<sub>3</sub>), 69.9 (C<sub>1</sub>), 67.5 (C<sub>4</sub>).

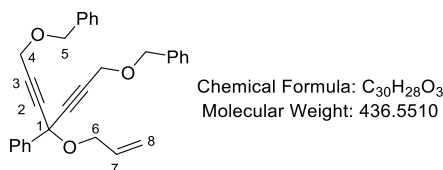
## Partie expérimentale

$R_f = 0.49$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$ : 264.0631, found: 264.0621.

**IR**:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), 3290, 3083, 2117, 1600, 1525, 1343, 1067  $\text{cm}^{-1}$

### (((4-(Allyloxy)-4-phenylhepta-2,5-diyne-1,7diyl)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene (III.16i)



According to **GP 6**, diynol **14e** (725 mg, 1.83 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 81 mg, 2.01 mmol), allyl bromide (175  $\mu\text{L}$ , 2.01 mmol), and DMF (20 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded compound **III.16i** as a yellow oil (687 mg, 86%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.83-7.09 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44-7.29 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.02 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.35 (dq\*,  $J = 17.2, 1.7, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8\text{trans}}$ ), 5.20 (m, 1H,  $\text{H}_{8\text{cis}}$ ), 4.63 (s, 4H,  $\text{H}_5$ ), 4.33-4.29 (m, 6H,  $4\text{H}_4 + 2\text{H}_6$ ).

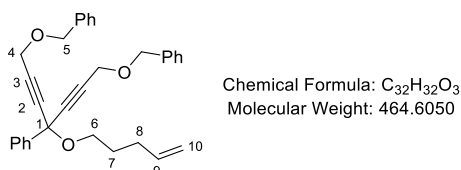
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 140.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 137.2 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 134.3 ( $\text{C}_7$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (4  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.2 (4  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.0 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 126.5 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 117.1 ( $\text{C}_8$ ), 84.5 (2  $\text{C}_2$ ), 82.9 (2  $\text{C}_3$ ), 71.7 (2  $\text{C}_5$ ), 71.1 ( $\text{C}_1$ ), 67.0 ( $\text{C}_6$ ), 57.3 (2  $\text{C}_4$ ).

$R_f = 0.72$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+\text{K}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{KO}_3$ : 475.1670, found: 475.1661.

**IR** (neat):  $\nu = 3062, 3033, 2921, 2854, 1704, 1454, 1357, 1208, 1179, 1074, 1030$   $\text{cm}^{-1}$ .

### (((4-(Pent-4-en-1-yloxy)-4-phenylhepta-2,5-diyne-1,7diyl)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene (III.16j)



According to **GP 6**, diynol **14e** (1.52 g, 3.82 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 168 mg, 4.20 mmol), allyl bromide (0.5 mL, 4.20 mmol), and DMF (42 mL) were

## Partie expérimentale

used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded compound **III.16j** as a yellow oil (1.33 g, 75%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.81-7.78 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.28 (m, 13H, H<sub>arom</sub>), 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.04 (m, 1H, H<sub>10trans</sub>), 4.96 (m, 1H, H<sub>10cis</sub>), 4.62 (s, 4H, H<sub>5</sub>), 4.31 (s, 4H, H<sub>4</sub>), 3.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.22-2.16 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.81-1.74 (m, 2H, H<sub>7</sub>).

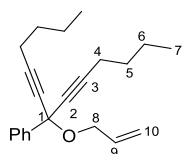
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.9 (C<sub>arom</sub>), 138.4 (C<sub>9</sub>), 137.4 (2 C<sub>arom</sub>), 128.8 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (4 C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 128.3 (4 C<sub>arom</sub>), 128.1 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>10</sub>), 84.9 (2 C<sub>2</sub>), 82.7 (2 C<sub>3</sub>), 71.7 (2 C<sub>5</sub>), 71.1 (C<sub>1</sub>), 65.2 (C<sub>6</sub>), 57.5 (2 C<sub>4</sub>), 30.5 (C<sub>8</sub>), 29.1 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.72 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>: 487.2244, found: 487.2251.

**IR** (neat): ν = 3067, 3033, 2925, 2854, 1644, 1495, 1454, 1357, 1074, 1030 cm<sup>-1</sup>.

### (7-(Allyloxy)trideca-5,8-diyn-7-yl)benzene (**III.16k**)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O  
Molecular Weight: 308.4650

**According to GP 6**, diynol **III.14f** (1.12 g, 4.40 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 194 mg, 4.84 mmol), allyl bromide (0.42 mL, 4.84 mmol), and DMF (46 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded product **III.16k** as a yellow oil (1.19 g, 88%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.80-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.30 (dq\*, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>10trans</sub>), 5.14 (m, 1H, H<sub>10cis</sub>), 4.21 (dt\*, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, H<sub>4</sub>), 1.59-1.51 (m, 4H, H<sub>5</sub>), 1.49-1.39 (m, 4H, H<sub>6</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141.9 (C<sub>arom</sub>), 135.1 (C<sub>9</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 126.8 (2 C<sub>arom</sub>), 116.7 (C<sub>10</sub>), 87.2 (2 C<sub>3</sub>), 79.1 (2 C<sub>2</sub>), 71.4 (C<sub>1</sub>), 66.6 (C<sub>8</sub>), 30.7 (2 C<sub>5</sub>), 22.1 (2 C<sub>6</sub>), 18.7 (2 C<sub>4</sub>), 13.7 (2 C<sub>7</sub>).

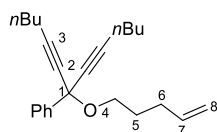
**R<sub>f</sub>** = 0.81 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NaO: 331.2032, found: 331.2035.

**IR** (neat): ν = 3067, 2959, 2933, 2866, 2236, 1711, 1454, 1182, 1119, 1048 cm<sup>-1</sup>.

## Partie expérimentale

### (7-(Pent-4-en-1-yloxy)trideca-5,8-diyn-7-yl)benzene (III.16l)



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O  
Molecular Weight: 336,5190

According to GP 6, diynol **14f** (680 mg, 2.53 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 112 mg, 2.79 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.33 mL, 2.79 mmol), and DMF (26 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded product **III.16l** as a yellow oil (704 mg, 83%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.78-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.28 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.02 (dq\*, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H<sub>nBu</sub>), 2.18-2.12 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.76-1.69 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.58-1.50 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 1.48-1.39 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>nBu</sub>)

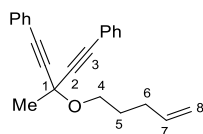
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142.2 (C<sub>arom</sub>), 138.7 (C<sub>7</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 126.7 (2 C<sub>arom</sub>), 114.6 (C<sub>8</sub>), 86.9 (2 C<sub>3</sub>), 79.3 (2 C<sub>2</sub>), 71.2 (C<sub>1</sub>), 64.6 (C<sub>4</sub>), 30.7 (2 C<sub>nBu</sub>), 30.6 (C<sub>6</sub>), 29.2 (C<sub>5</sub>), 22.1 (2 C<sub>nBu</sub>), 18.7 (2 C<sub>nBu</sub>), 13.7 (2 C<sub>nBu</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.84 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NaO: 359.2345, found: 359.2345.

**IR** (neat): ν = 3087, 2969, 2933, 2869, 2233, 1644, 1454, 1331, 1182, 1067 cm<sup>-1</sup>.

### (3-Methyl-3-(pent-4-en-1-yloxy)penta-1,4-diyn-1,5-diyl)dibenzene (III.16m)



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O  
Molecular Weight: 314.4280

According to GP 6, diynol **III.14d** (1.12 g, 4.56 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 201 mg, 5.02 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.6 mL, 5.02 mmol), and DMF (50 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16m** as a yellow solid (6.0 g, 84%).

**M.p.** = 50-52 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.51-7.47 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.30 (m, 6H, H<sub>arom</sub>),

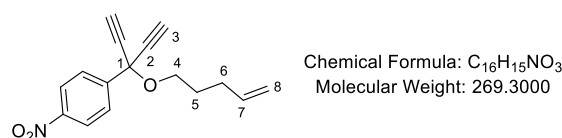
## Partie expérimentale

5.88 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.6$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.07 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.25-2.19 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.94 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.83-1.76 (m, 2H, H<sub>5</sub>).  
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.5 (C<sub>7</sub>), 132.0 (4 C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 128.4 (4 C<sub>arom</sub>), 122.5 (2 C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>8</sub>), 88.7 (2 C<sub>2</sub>), 83.8 (2 C<sub>3</sub>), 66.7 (C<sub>1</sub>), 65.6 (C<sub>4</sub>), 31.2 (C<sub>Me</sub>), 30.5 (C<sub>6</sub>), 29.2 (C<sub>5</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.87 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NaO: 337.1563, found: 337.1564.

### 1-Nitro-4-(3-(pent-4-en-1-yloxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.16n)



**According to GP 6**, diynol **15b** (1 g, 4.97 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 219 mg, 5.47 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.68 mL, 5.47 mmol), and DMF (52 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.16n** as a yellow oil (1.18 g, 88%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.83 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.6$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.05 (dq\*,  $J = 17.0, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.80 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.22-2.15 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.82-1.75 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

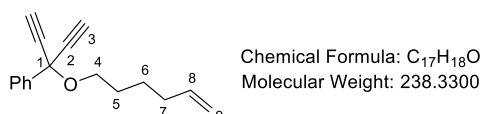
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.2 (C<sub>arom</sub>), 147.0 (C<sub>arom</sub>), 138.1 (C<sub>7</sub>), 127.6 (2 C<sub>arom</sub>), 123.8 (2 C<sub>arom</sub>), 115.2 (C<sub>8</sub>), 80.6 (2 C<sub>2</sub>), 75.9 (2 C<sub>3</sub>), 69.9 (C<sub>1</sub>), 65.8 (C<sub>4</sub>), 30.4 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>5</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>: 292.0944, found: 292.0944.

**IR** (neat):  $\nu = 3290, 3082, 2940, 2880, 2117, 1525, 1357, 1343, 1212, 1067, 1019$  cm<sup>-1</sup>.

### (3-(Hex-5-en-1-yloxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.16o)



**According to GP 6**, diynol **III.15a** (577 mg, 3.69 mmol), NaH (60% dispersion in

## Partie expérimentale

mineral oil, 163 mg, 4.06 mmol), 6-bromo-1-hexene (0.54 mL, 4.06 mmol), and DMF (39 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16o** as a yellow oil (687 mg, 78%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.80-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.34 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.01 (m, 1H, H<sub>9trans</sub>), 4.95 (m, 1H, H<sub>9cis</sub>), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.75 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 2.12-2.06 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.72-1.65 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.5-1.48 (m, 2H, H<sub>6</sub>).

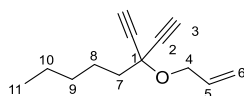
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.2 (C<sub>arom</sub>), 138.9 (C<sub>8</sub>), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 114.6 (C<sub>9</sub>), 81.8 (2 C<sub>2</sub>), 74.8 (2 C<sub>3</sub>), 70.7 (C<sub>1</sub>), 65.7 (C<sub>4</sub>), 33.6 (C<sub>7</sub>), 29.2 (C<sub>5</sub>), 25.6 (C<sub>6</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NaO: 261.1250, found: 261.1247.

**IR** (neat): ν = 3290, 3067, 2936, 2877, 2117, 1644, 1495, 1454, 1212, 1067 cm<sup>-1</sup>.

### 3-(Allyloxy)-3-ethynyl-oct-1-yne (**III.16p**)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O  
Molecular Weight: 190.2860

**According to GP 6**, diynol **15d** (1.06 g, 7.08 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 312 mg, 7.79 mmol), allyl bromide (0.67 mL, 7.79 mmol), and DMF (70 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded product **III.16p** as a yellow oil (1.01 g, 75%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.32 (dq\*, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.17 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.28-4.24 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.55 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 1.97-1.93 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.66-1.58 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.38-1.29 (m, 4H, H<sub>9</sub> + H<sub>10</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>11</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 134.6 (C<sub>5</sub>), 117.0 (C<sub>6</sub>), 81.9 (2 C<sub>2</sub>), 73.3 (2 C<sub>3</sub>), 69.5 (C<sub>1</sub>), 67.1 (C<sub>4</sub>), 42.8 (C<sub>7</sub>), 31.6 (C<sub>9</sub>), 24.0 (C<sub>8</sub>), 22.6 (C<sub>10</sub>), 14.1 (C<sub>11</sub>).

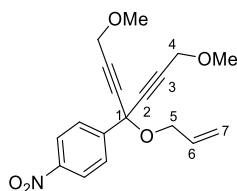
**R<sub>f</sub>** = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

**IR** (neat): ν = 3298, 2959, 2933, 2866, 2117, 1722, 1652, 1462, 1130, 1108, 1052 cm<sup>-1</sup>.

## Partie expérimentale

### 1-(4-(Allyloxy)-1,7-dimethoxyhepta-2,5-diyne-4-yl)-4-nitrobenzene (III.16q)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 329.3520

According to GP 6, diynol **14g** (1 g, 3.46 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 152 mg, 3.80 mmol), allyl bromide (0.33 mL, 3.80 mmol), and DMF (36 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded product **III.16q** as a yellow oil (1.07 g, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.34 (dq\*, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.21 (dq\*, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.34 (dt\*, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 4.21 (s, 4H, H<sub>4</sub>), 3.38 (s, 6H, H<sub>Me</sub>).

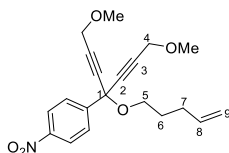
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.2 (C<sub>arom</sub>), 147.4 (C<sub>arom</sub>), 133.9 (C<sub>6</sub>), 127.6 (2 C<sub>arom</sub>), 123.8 (2 C<sub>arom</sub>), 117.6 (C<sub>7</sub>), 84.0 (2 C<sub>2</sub>), 83.3 (2 C<sub>3</sub>), 70.3 (C<sub>1</sub>), 67.4 (C<sub>5</sub>), 59.9 (2 C<sub>4</sub>), 58.0 (2 C<sub>Me</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>: 352.1155, found: 352.1159.

**IR** (neat): ν = 3082, 2992, 2929, 2854, 2825, 1611, 1525, 1465, 1350, 1190, 1175, 1104, 1045 cm<sup>-1</sup>.

### 1-(1,7-Dimethoxy-4-(pent-4-en-1-yloxy)hepta-2,5-diyne-4-yl)-4-nitrobenzene (III.16r)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 357.4060

According to GP 6, diynol **14g** (1.0 g, 3.46 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 152 mg, 3.80 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.45 mL, 3.80 mmol), and DMF (36 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded compound **III.16r** as a yellow oil (978 mg, 87%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.25-8.22 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.94-7.90 (m, 2H, H<sub>arom</sub>),



## Partie expérimentale

5.83 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.6$  Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.04 (dq\*,  $J = 17.0, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>9trans</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>9cis</sub>), 4.20 (s, 4H, H<sub>4</sub>), 3.81 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.38 (s, 6H, H<sub>Me</sub>), 2.21-2.15 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.81-1.74 (m, 2H, H<sub>6</sub>)

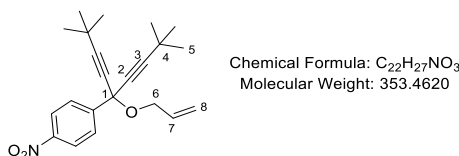
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.1 (C<sub>arom</sub>), 147.8 (C<sub>arom</sub>), 138.1 (C<sub>8</sub>), 127.5 (2 C<sub>arom</sub>), 123.8 (2 C<sub>arom</sub>), 115.1 (C<sub>9</sub>), 83.6 (2 C<sub>3</sub>), 83.6 (2 C<sub>2</sub>), 70.3 (C<sub>1</sub>), 65.6 (C<sub>5</sub>), 59.9 (2 C<sub>4</sub>), 58.0 (2 C<sub>Me</sub>), 30.5 (C<sub>7</sub>), 28.9 (C<sub>6</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>5</sub>: 380.1468, found: 380.1467.

**IR** (neat):  $\nu = 3078, 2922, 2933, 2880, 2825, 1611, 1525, 1451, 1350, 1175, 1104$  cm<sup>-1</sup>.

### 1-(5-(Allyloxy)-2,2,8,8-tetramethylnona-3,6-diyn-5-yl)-4-nitrobenzene (III.16s)



**According to GP 6**, diynol **14h** (1.0 g, 3.19 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 140 mg, 3.51 mmol), allyl bromide (0.30 mL, 3.51 mmol), and DMF (33 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.16s** as a yellow solid (1.04 g, 92%).

**M.p.** = 83-85 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.22-8.19 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.94-7.90 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.7$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.31 (dq\*,  $J = 10.4, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>8trans</sub>), 5.17 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 4.25 (dt\*,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.26 (s, 18H, H<sub>5</sub>).

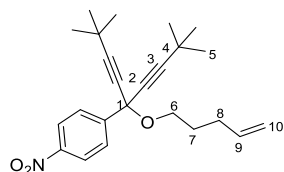
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.1 (C<sub>arom</sub>), 147.9 (C<sub>arom</sub>), 134.7 (C<sub>7</sub>), 127.7 (2 C<sub>arom</sub>), 123.5 (2 C<sub>arom</sub>), 117.1 (C<sub>8</sub>), 96.3 (2 C<sub>3</sub>), 77.4 (2 C<sub>2</sub>), 70.5 (C<sub>1</sub>), 66.8 (C<sub>6</sub>), 30.8 (6 C<sub>5</sub>), 27.7 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.72 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

### 1-Nitro-4-(2,2,8,8-tetramethyl-5-(pent-4-en-1-yloxy)nona-3,6-diyn-5-yl)benzene (III.16t)

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 381,5160

According to GP 6, diynol **14h** (1.0 g, 3.19 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 140 mg, 3.51 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.42 mL, 3.57 mmol), and DMF (33 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16t** as a yellow oil (1.15 g, 95%).

**M.p.** = 63-65 °C.

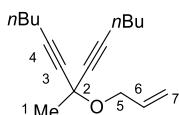
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.85 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.04 (dq\*, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H<sub>10trans</sub>), 4.97 (m, 1H, H<sub>10cis</sub>), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.19-2.13 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.77-1.70 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.25 (s, 18H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149.5 (C<sub>arom</sub>), 147.8 (C<sub>arom</sub>), 138.4 (C<sub>9</sub>), 127.6 (2 C<sub>arom</sub>), 123.5 (2 C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>10</sub>), 95.9 (2 C<sub>3</sub>), 77.1 (2 C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 64.8 (C<sub>6</sub>), 30.8 (6 C<sub>5</sub>), 30.6 (C<sub>8</sub>), 29.0 (C<sub>7</sub>), 27.7 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.78 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>3</sub>: 404.2196, found: 404.2182.

### 7-(Allyloxy)-7-methyltrideca-5,8-diyne (**III.16u**)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O  
Molecular Weight: 246,3940

According to GP 6, diynol **III.14i** (568 mg, 2.75 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 121 mg, 3.03 mmol), allyl bromide (0.26 mL, 8.94 mmol), and DMF (29 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16u** as a yellow oil (618 mg, 91%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.31 (dq\*, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.16 (dq\*, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.22-4.19 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H<sub>nBu</sub>), 1.72 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.54-1.46 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 1.45-1.36 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H<sub>nBu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 135.2 (C<sub>6</sub>), 116.8 (C<sub>7</sub>), 84.4 (2 C<sub>4</sub>), 80.1 (2 C<sub>3</sub>), 66.9 (C<sub>5</sub>), 66.1 (C<sub>2</sub>), 31.7 (C<sub>1</sub>), 30.7 (2 C<sub>nBu</sub>), 22.1 (2 C<sub>nBu</sub>), 18.5 (2 C<sub>nBu</sub>), 13.7 (2 C<sub>nBu</sub>).

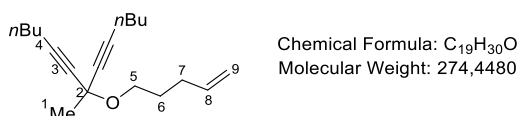
## Partie expérimentale

$R_f$  = 0.77 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}$ : 269.1876, found: 269.1886.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3082, 2959, 2936, 2866, 2240, 1652, 1462, 1223, 1190, 1093  $\text{cm}^{-1}$ .

### 7-Methyl-7-(pent-4-en-1-yloxy)trideca-5,8-diyne (III.16v)



According to **GP 6**, diynol **III.14i** (670 mg, 3.25 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 143 mg, 3.57 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.42 mL, 3.57 mmol), and DMF (34 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.16v** as a yellow oil (747 mg, 84%).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 5.84 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.03 (m, 1H,  $\text{H}_{9\text{trans}}$ ), 4.95 (m, 1H,  $\text{H}_{9\text{cis}}$ ), 3.66 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.21 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 4H,  $\text{H}_{n\text{Bu}}$ ), 2.17-2.11 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 1.73-1.66 (m, 5H,  $3\text{H}_1 + 2\text{H}_6$ ), 1.53-1.46 (m, 4H,  $\text{H}_{n\text{Bu}}$ ), 1.45-1.36 (m, 4H,  $\text{H}_{n\text{Bu}}$ ), 0.91 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H,  $\text{H}_{n\text{Bu}}$ ).

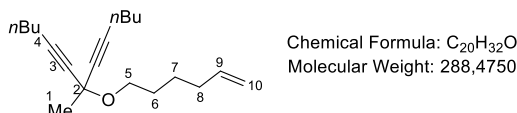
**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 138.7 ( $\text{C}_8$ ), 114.6 ( $\text{C}_9$ ), 83.9 (2  $\text{C}_4$ ), 80.4 (2  $\text{C}_3$ ), 66.0 ( $\text{C}_2$ ), 64.9 ( $\text{C}_7$ ), 31.7 ( $\text{C}_1$ ), 30.8 (2  $\text{C}_{n\text{Bu}}$ ), 30.6 ( $\text{C}_5$ ), 29.2 ( $\text{C}_6$ ), 22.1 (2  $\text{C}_{n\text{Bu}}$ ), 18.5 (2  $\text{C}_{n\text{Bu}}$ ), 13.7 (2  $\text{C}_{n\text{Bu}}$ ).

$R_f$  = 0.91 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}$ : 297.2189, found: 297.2196.

**IR** (neat):  $\nu$  = 3078, 2959, 2933, 2866, 2240, 1644, 1462, 1436, 1369, 1331, 1223, 1186, 1097  $\text{cm}^{-1}$ .

### 7-(Hex-5-en-1-yloxy)-7-methyltrideca-5,8-diyne (III.16w)



According to **GP 6**, diynol **III.14i** (288 mg, 1.40 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 61 mg, 1.54 mmol), 5-bromo-1-pentene (0.22 mL, 1.54 mmol), and DMF (15 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) yielded compound **III.16w** as a colorless oil (331 mg, 82%).

## Partie expérimentale

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.02 (m, 1H, H<sub>10trans</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>10cis</sub>), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 2.11-2.06 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.68 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.65-1.58 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.54-1.46 (m, 6H, 4H<sub>*n*Bu</sub> + 2H<sub>7</sub>), 1.44-1.36 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H<sub>*n*Bu</sub>).

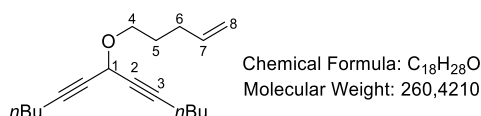
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 139.1 (C<sub>9</sub>), 114.5 (C<sub>10</sub>), 83.9 (2 C<sub>4</sub>), 80.4 (2 C<sub>3</sub>), 65.9 (C<sub>2</sub>), 65.3 (C<sub>5</sub>), 33.7 (C<sub>8</sub>), 31.7 (C<sub>1</sub>), 30.8 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 29.4 (C<sub>6</sub>), 25.7 (C<sub>7</sub>), 22.1 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 18.5 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 13.7 (2 C<sub>*n*Bu</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O: 289.2526, found: 289.2528.

**IR** (neat): ν = 3078, 2959, 2933, 2866, 2240, 1644, 1462, 1436, 1369, 1223, 1186, 1097 cm<sup>-1</sup>.

### 7-(Pent-4-en-1-yloxy)trideca-5,8-diyne (III.16x)



To a solution of diynol **III.14j** (266 mg, 1.38 mmol, 1 equiv.) in DMF (15 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 55 mg, 1.38 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for strictly 10 min, then 5-bromo-1-pentene (0.19 mL, 1.52 mmol, 1.1 equiv.) was added. The reaction was stirred at room temperature for 16 h, then water (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (Cyclohexane/Toluene: 70:30) yielded compound **III.16x** as a yellow oil (85 mg, 24%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.02 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.95 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 4.92 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>*n*Bu</sub>), 2.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>*n*Bu</sub>), 2.16-2.10 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.74-1.76 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.54-1.45 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 1.40-1.36 (m, 4H, H<sub>*n*Bu</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>*n*Bu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 138.4 (C<sub>7</sub>), 114.8 (C<sub>8</sub>), 85.6 (2 C<sub>3</sub>), 76.3 (2 C<sub>2</sub>), 66.6 (C<sub>1</sub>), 59.2 (C<sub>4</sub>), 30.6 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 30.4 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>5</sub>), 22.1 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 18.6 (2 C<sub>*n*Bu</sub>), 13.7 (2 C<sub>*n*Bu</sub>).

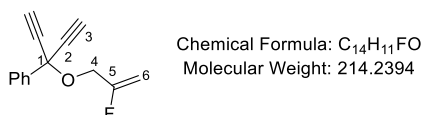
**R<sub>f</sub>** = 0.77 (Cyclohexane/Toluene: 10/90, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

**IR** (neat): ν = 3078, 2959, 2933, 2873, 2240, 1715, 1644, 1469, 1253, 1171, 1119,

1071 cm<sup>-1</sup>.

**(3-((2-Fluoroallyl)oxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.24)**



According to GP 6, diynol III.15a (389 mg, 2.49 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 110 mg, 2.74 mmol), 2-fluoroallyl methanesulfonate (422 mg, 2.74 mmol), and DMF (26 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 90/10) yielded compound III.24 as a yellow oil (397 mg, 82%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.82-7.78 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.75 (dd, *J* = 16.5, 3.0 Hz, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.63 (ddt, *J* = 48.3, 3.0, 0.8 Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 4.31 (dd, *J* = 12.0, 0.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.82 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 162.1 (C<sub>5</sub>), 139.2 (C<sub>arom</sub>), 129.3 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 93.1 (C<sub>6</sub>), 80.7 (2 C<sub>2</sub>), 75.8 (2 C<sub>3</sub>), 71.1 (C<sub>1</sub>), 63.5 (C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.53 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FNaO: 237.0686, found: 237.0681.

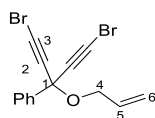
IR (neat): ν = 3294, 3067, 2929, 2873, 2117, 1689, 1495, 1454, 1402, 1279, 1216, 1026 cm<sup>-1</sup>.

**GP 10 for the preparation of dibromo-diyne**

A solution of the appropriate diyne III.16a ou III.16d (1 equiv.) in acetone was added to a stirred mixture of NBS (2.4 equiv.) and AgNO<sub>3</sub> (0.13 equiv.) in acetone. The flask was covered with aluminum foil and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was quenched by adding water, and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 times). The combined organic extracts were washed with water and brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel.

**(3-(Allyloxy)-1,5-dibromopenta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.41a)**

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 354,0410

According to GP 10, enediyne **III.16a** (445 mg, 2.27 mmol), acetone (3 mL), NBS (969 mg, 5.44 mmol), AgNO<sub>3</sub> (50 mg, 0.30 mmol), and acetone (12 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.41a** as a yellow oil (638 mg, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.75-7.73 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.35 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.35 (m, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.21 (m, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.28-4.27 (m, 2H, H<sub>4</sub>).

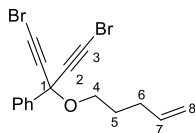
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 139.7 (C<sub>arom</sub>), 134.1 (C<sub>5</sub>), 129.1 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 117.5 (C<sub>6</sub>), 77.7 (2 C<sub>2</sub>), 72.6 (C<sub>1</sub>), 67.3 (C<sub>4</sub>), 48.7 (2 C<sub>3</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.82 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

IR (neat): ν = 3067, 3029, 2918, 2862, 2241, 1491, 1454, 1127, 1048 cm<sup>-1</sup>.

### (1,5-Dibromo-3-(pent-4-en-1-yloxy)penta-1,4-diyn-3-yl)benzene (III.41b)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O  
Molecular Weight: 382,10

According to GP 10, enediyne **III.16d** (575 mg, 2.56 mmol), acetone (3.4 mL), NBS (1.09 g, 6.14 mmol), AgNO<sub>3</sub> (57 mg, 0.33 mmol), and acetone (14 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.41b** as a yellow oil (231 mg, 24%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.72-7.68 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.33 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.04 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.20-2.14 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.78-1.71 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 140.1 (C<sub>arom</sub>), 138.3 (C<sub>7</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 115.0 (C<sub>8</sub>), 77.9 (2 C<sub>2</sub>), 72.6 (C<sub>1</sub>), 65.5 (C<sub>4</sub>), 48.2 (2 C<sub>3</sub>), 30.4 (C<sub>6</sub>), 28.9 (C<sub>5</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.83 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

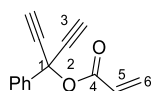
HRMS (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

IR (neat): ν = 3067, 2925, 2873, 2214, 1644, 1491, 1451, 1127, 1045, 1030 cm<sup>-1</sup>.

## GP 11 for the O-acylation of diyne

To a solution of the appropriate diyne (1 equiv.) in DCM was added Et<sub>3</sub>N (0.55 mL, 3.93 mmol, 1.5 equiv.) and the appropriate acylchloride (1.2 equiv.) at 0 °C. The mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 h. The reaction was quenched by adding a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with DCM (3 times), and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel.

### 3-Phenylpenta-1,4-diyne-3-yl acrylate (III.20)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 210,2320

According to GP 11, diyne **III.15a** (431 mg, 2.62 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.55 mL, 3.93 mmol), acryloyl chloride (255 μL, 3.14 mmol), and DCM (21 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.20** as a yellow oil (453 mg, 82%).

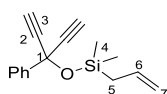
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.85 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.37 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.46 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6a</sub>), 6.14 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.88 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.90 (s, 2H, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 163.4 (C<sub>4</sub>), 138.3 (C<sub>arom</sub>), 132.2 (C<sub>6</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 128.7 (2 C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>5</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 79.9 (C<sub>1</sub>), 76.2 (2 C<sub>3</sub>), 68.7 (2 C<sub>2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

### Allyldimethyl((3-phenylpenta-1,4-diyne-3-yl)oxy)silane (III.18)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>OSi  
Molecular Weight: 254,4040

Allylchlorodimethylsilane (0.44 mL, 2.88mmol, 1.45 equiv.) was added to a solution of

## Partie expérimentale

diynol **III.15a** (310 mg, 1.98 mmol, 1 equiv.), Et<sub>3</sub>N (0.55 mL, 3.97 mmol, 2 equiv.), and DMAP (12.1 mg, 0.10 mmol, 0.05 equiv.) in DCM (11 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 16 h at room temperature, then water (20 mL) was added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.18** as a yellow oil (471 mg, 92%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 7.77-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.41-7.31 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 8.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.92 (m, 1H, H<sub>7trans</sub>), 4.88 (m, 1H, H<sub>7cis</sub>), 2.75 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 1.81-1.78 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.29 (s, 6H, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 142.9 (C<sub>arom</sub>), 134.1 (C<sub>6</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 125.7 (2 C<sub>arom</sub>), 114.0 (C<sub>7</sub>), 84.6 (2 C<sub>2</sub>), 73.9 (2 C<sub>3</sub>), 65.6 (C<sub>1</sub>), 25.8 (C<sub>5</sub>), -0.5 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.78 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

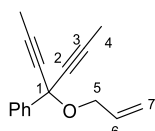
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NaOSi: 277.1019, found: 277.1023.

**IR** (neat): ν = 3294, 3078 2970, 2899, 2121, 1633, 1491, 1454, 1257, 1063 cm<sup>-1</sup>.

## GP 12 for the methylation of terminal alkynes

To a solution of the appropriate diyne (1 equiv.) in THF at -78 °C was added dropwise a 1 M solution of LiHMDS in THF (4-10 equiv.). The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, then iodomethane (10-15 equiv.) was added. The new mixture was stirred at -40 °C for 16 h. The reaction was quenched by adding a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 times) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

### (4-(Allyloxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)benzene (**III.32a**)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O  
Molecular Weight: 224.3030

According to **GP 12**, diyne **III.16a** (861 mg, 4.39 mmol), LiHMDS (17.6 mL, 17.6 mmol,



## Partie expérimentale

1 M in THF), iodomethane (2.75 mL, 43.9 mmol), and THF (10.5 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.32a** as a yellow oil (926 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.79-7.76 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.98 (ddt, *J* = 17.0, 10.6, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.30 (m, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.15 (m, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.20-4.18 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.94 (s, 6H, H<sub>4</sub>).

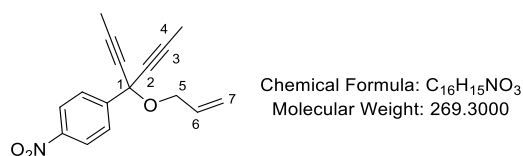
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141.6 (C<sub>arom</sub>), 134.9 (C<sub>6</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 126.7 (2 C<sub>arom</sub>), 116.8 (C<sub>7</sub>), 82.9 (2 C<sub>3</sub>), 78.1 (2 C<sub>2</sub>), 71.2 (C<sub>1</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>), 4.0 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO: 247.1093, found: 247.1089.

**IR** (neat): ν = 3063, 2985, 2921, 2858, 2233, 1491, 1451, 1223, 1112, 1048, 1030, cm<sup>-1</sup>.

### 1-(4-(Allyloxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)-4-nitrobenzene (**III.32b**)



**According to GP 12**, enediyne **III.16f** (906 mg, 3.76 mmol), LiHMDS (15 mL, 15.02 mmol, 1 M in THF), iodomethane (2.34 mL, 37.6 mmol), and THF (8.8 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.32b** as a yellow solid (989 mg, 98%).

**M.p.** = 55-57 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.23-8.19 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.94-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.99 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.32 (dq\*, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.19 (m, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.27 (dt\*, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.94 (s, 6H, H<sub>4</sub>).

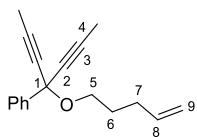
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.8 (C<sub>arom</sub>), 147.9 (C<sub>arom</sub>), 134.4 (C<sub>6</sub>), 127.6 (2 C<sub>arom</sub>), 123.6 (2 C<sub>arom</sub>), 117.2 (C<sub>7</sub>), 84.1 (2 C<sub>3</sub>), 77.2 (2 C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 66.8 (C<sub>5</sub>), 3.9 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>: 292.0944, found: 292.0943.

## Partie expérimentale

### (4-(Pent-4-en-1-yloxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)benzene (III.32c)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O  
Molecular Weight: 252.3570

According to GP 12, enediyne III.16d (631 mg, 2.81 mmol), LiHMDS (11.3 mL, 11.3 mmol, 1 M in THF), iodomethane (1.75 mL, 28.1 mmol), and THF (6.6 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound III.32c as a yellow oil (664 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.77-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.02 (m, 1H, H<sub>9trans</sub>), 4.95 (m, 1H, H<sub>9cis</sub>), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.19-2.13 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.93 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.77-1.69 (m, 2H, H<sub>6</sub>).

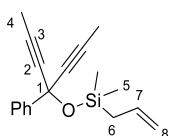
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142.0 (C<sub>arom</sub>), 138.6 (C<sub>8</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 114.7 (C<sub>9</sub>), 82.4 (2 C<sub>3</sub>), 78.4 (2 C<sub>2</sub>), 71.1 (C<sub>1</sub>), 64.5 (C<sub>5</sub>), 30.5 (C<sub>7</sub>), 29.1 (C<sub>6</sub>), 4.0 (2 C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.76 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO: 275,1406, found: 275,1407.

**IR** (neat): ν = 3067, 2921, 2873, 2251, 2233, 1644, 1491, 1451, 1190, 1067, 1033 cm<sup>-1</sup>.

### Allyldimethyl((4-phenylhepta-2,5-diyn-4-yl)oxy)silane (III.32d)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>OSi  
Molecular Weight: 282.4580

According to GP 12, enediyne III.18 (440 mg, 1.73 mmol), LiHMDS (6.92 mL, 6.92 mmol, 1 M in THF), iodomethane (1.1 mL, 17.3 mmol), and THF (4.1 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound III.32d as a yellow oil (285 mg, 58%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.74-7.71 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.33 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.31-7.27 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 8.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 4.90 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.84 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 1.85 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.80-1.76 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 0.25 (s, 6H, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 144.8 (C<sub>arom</sub>), 134.6 (C<sub>7</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 127.9

## Partie expérimentale

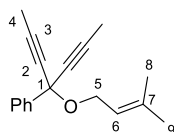
(C<sub>arom</sub>), 125.7 (2 C<sub>arom</sub>), 113.6 (C<sub>8</sub>), 81.3 (2 C<sub>3</sub>), 81.3 (2 C<sub>2</sub>), 66.2 (C<sub>1</sub>), 25.9 (C<sub>6</sub>), 3.9 (2 C<sub>4</sub>), -0.6 (2 C<sub>5</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.63 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NaOSi: 305.1332, found: 305.1330.

IR (neat):  $\nu$  = 3063, 3029, 2962, 2921, 2854, 2233, 1633, 1491, 1451, 1257, 1197, 1119, 1026 cm<sup>-1</sup>.

### (4-((3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)benzene (III.32e)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O  
Molecular Weight: 252.3570

According to GP 12, diyne III.16c (259 mg, 1.55 mmol), LiHMDS (4.62 mL, 4.62 mmol, 1 M in THF), iodomethane (0.72 mL, 11.6 mmol), and THF (2.7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded product III.32e as a yellow oil (367 mg, 94%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.80-7.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.28 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.40 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.15-4.12 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.94 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.73-1.72 (m, 3H, H<sub>8</sub>), 1.67-1.65 (m, 3H, H<sub>9</sub>).

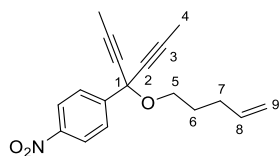
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141.7 (C<sub>arom</sub>), 137.2 (C<sub>7</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 126.8 (2 C<sub>arom</sub>), 121.1 (C<sub>6</sub>), 82.7 (2 C<sub>3</sub>), 78.3 (2 C<sub>2</sub>), 71.0 (C<sub>1</sub>), 62.0 (C<sub>5</sub>), 25.9 (C<sub>8</sub>), 18.1 (C<sub>9</sub>), 4.0 (2 C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.65 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO: 275.1406, found: 275.1407.

IR (neat):  $\nu$  = 3063, 3029, 2974, 2921, 2858, 2233, 1491, 1451, 1383, 1223, 1190, 1112, 1026 cm<sup>-1</sup>.

### 1-Nitro-4-(4-(pent-4-en-1-yloxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)benzene (III.32f)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 297.3540

## Partie expérimentale

According to GP 12, enediyne **III.16n** (825 mg, 3.06 mmol), LiHMDS (12.3 mL, 12.3 mmol, 1 M in THF), iodomethane (1.91 mL, 30.6 mmol), and THF (7.2 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.32f** as a yellow oil (854 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 5.03 (dq\*, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H<sub>9trans</sub>), 4.96 (m, 1H, H<sub>9cis</sub>), 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.19-2.14 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.93 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.78-1.71 (m, 2H, H<sub>6</sub>).

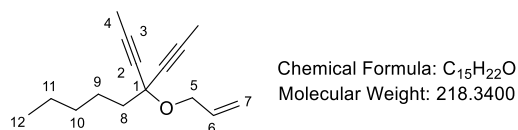
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149.1 (C<sub>arom</sub>), 147.8 (C<sub>arom</sub>), 138.3 (C<sub>8</sub>), 127.5 (2 C<sub>arom</sub>), 123.5 (2 C<sub>arom</sub>), 114.9 (C<sub>9</sub>), 83.7 (2 C<sub>3</sub>), 77.4 (2 C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>1</sub>), 64.9 (C<sub>5</sub>), 30.5 (C<sub>7</sub>), 29.0 (C<sub>6</sub>), 3.9 (2 C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.59 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NaNO<sub>3</sub>: 320.1257, found: 320.1254.

**IR** (neat): ν = 3078, 2921, 2873, 2255, 2233, 1525, 1350, 1223, 1108, 1067 cm<sup>-1</sup>.

### 4-(Allyloxy)-4-(prop-1-yn-1-yl)non-2-yne (**III.32g**)



According to GP 12, enediyne **III.15d** (559 mg, 2.94 mmol), LiHMDS (17.6 mL, 17.64 mmol, 1 M in THF), iodomethane (2.75 mL, 44.1 mmol), and THF (7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.32g** as a yellow oil (605 mg, 94%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.29 (m, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.14 (m, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.22-4.20 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.87-1.83 (m, 8H, 6H<sub>4</sub> + 2H<sub>8</sub>), 1.61-1.53 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.37-1.25 (m, 4H, H<sub>11</sub> + H<sub>10</sub>), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 135.2 (C<sub>6</sub>), 116.4 (C<sub>7</sub>), 80.7 (2 C<sub>3</sub>), 78.4 (2 C<sub>2</sub>), 70.0 (C<sub>1</sub>), 66.5 (C<sub>5</sub>), 43.5 (C<sub>8</sub>), 31.8 (C<sub>10</sub>), 24.3 (C<sub>9</sub>), 22.7 (C<sub>11</sub>), 14.2 (C<sub>12</sub>), 3.8 (2 C<sub>4</sub>).

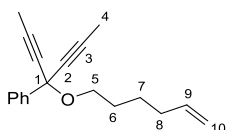
R<sub>f</sub> = 0.76 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

**IR** (neat): ν = 3082, 2955, 2925, 2858, 2244, 1652, 1462, 1071 cm<sup>-1</sup>.

## Partie expérimentale

### (4-(Hex-5-en-1-yloxy)hepta-2,5-diyn-4-yl)benzene (III.32h)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O  
Molecular Weight: 266.3840

According to GP 12, enediyne **II.16o** (500 mg, 2.10 mmol), LiHMDS (8.39 mL, 8.39 mmol, 1 M in THF), iodomethane (1.30 mL, 21.0 mmol), and THF (4.9 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.32h** as a yellow oil (541 mg, 97%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.79-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.00 (m, 1H, H<sub>10trans</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>10cis</sub>), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.10-2.04 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.94 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.69-1.61 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.53-1.45 (m, 2H, H<sub>7</sub>).

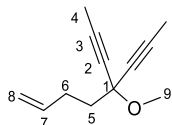
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142.0 (C<sub>arom</sub>), 139.0 (C<sub>9</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (2 C<sub>arom</sub>), 114.5 (C<sub>10</sub>), 82.4 (2 C<sub>3</sub>), 78.4 (2 C<sub>2</sub>), 71.1 (C<sub>1</sub>), 64.9 (C<sub>5</sub>), 33.6 (C<sub>8</sub>), 29.3 (C<sub>6</sub>), 25.6 (C<sub>7</sub>), 3.9 (2 C<sub>4</sub>).

*R<sub>f</sub>* = 0.75 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO: 289.1563, found: 289.1565.

**IR** (neat): *v* = 3067, 2921, 2869, 2255, 1644, 1491, 1451, 1223, 1190, 1112, 1074 cm<sup>-1</sup>.

### 5-methoxy-5-(prop-1-yn-1-yl)oct-1-en-6-yne (III.38)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O  
Molecular Weight: 176.2590

According to GP 12, diyne **III.15e** (520 mg, 2.45 mmol), LiHMDS (14.7 mL, 14.7 mmol, 1 M in THF), iodomethane (2.29 mL, 36.75 mmol), and THF (5.7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.38** as a yellow oil (220 mg, 51%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.86 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.03 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 2.34-2.26 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.91-1.87 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.85 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 0.22 (s, 6H, H<sub>4</sub>).

## Partie expérimentale

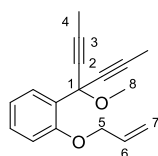
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 138.4 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>8</sub>), 81.0 (2 C<sub>3</sub>), 79.6 (2 C<sub>2</sub>), 64.5 (C<sub>1</sub>), 45.5 (C<sub>5</sub>), 29.1 (C<sub>6</sub>), 3.8 (C<sub>9</sub>), 1.6 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.77 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5, revelation: KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

**IR** (neat): ν = 3082, 2959, 2925, 2858, 2247, 1644, 1451, 1253, 1071 cm<sup>-1</sup>.

### 1-(Allyloxy)-2-(4-methoxyhepta-2,5-diyne-4-yl)benzene (III.46)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 254.3290

**According to GP 12**, diyne **III.45** (520 mg, 2.45 mmol), LiHMDS (14.7 mL, 14.7 mmol, 1 M in THF), iodomethane (2.29 mL, 36.8 mmol), and THF (5.7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.46** as a white solid (508 mg, 80%).

**M.p.** = 47-49 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.80 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 0.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.29 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.97-6.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.7, 4.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 5.58 (dq\*, *J* = 17.3, 1.9 Hz, 1H, H<sub>7trans</sub>), 5.26 (dq\*, *J* = 10.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>7cis</sub>), 4.65 (dt\*, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.52 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1.90 (s, 6H, H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 156.4 (C<sub>arom</sub>), 133.5 (C<sub>6</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 127.4 (C<sub>arom</sub>), 120.3 (C<sub>arom</sub>), 116.3 (C<sub>7</sub>), 113.7 (C<sub>arom</sub>), 81.0 (2 C<sub>3</sub>), 77.5 (2 C<sub>2</sub>), 69.6 (C<sub>1</sub>), 69.2 (C<sub>5</sub>), 52.2 (C<sub>8</sub>), 3.8 (2 C<sub>4</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

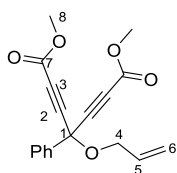
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub>: 277.1199, found: 277.1200.

### GP 13 for the functionalization of terminal alkynes by ester group

To a solution of the appropriate diyne (1 equiv.) in THF at -78 °C was added a solution of *n*-BuLi in hexane (4 equiv.). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, then methyl chloroformate (10 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h 40 min, then a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and water were added successively. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

## Partie expérimentale

### Dimethyl 4-(allyloxy)-4-phenylhepta-2,5-diynedioate (III.39a)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 312,32

According to GP 13, enediyne **III.16a** (490 mg, 2.50 mmol), 2 M solution of *n*-BuLi in hexane (5 mL, 10 mmol), methyl chloroformate (1.93 mL, 25 mmol), and THF (25 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **III.39a** as a yellow oil (515 mg, 66%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.75-7.69 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.37 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.37 (dq\*, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.23 (dq\*, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, H<sub>6cis</sub>), 4.32 (dt\*, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.81 (s, 6H, H<sub>8</sub>).

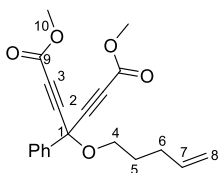
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 153.2 (2 C<sub>7</sub>), 137.5 (C<sub>arom</sub>), 133.3 (C<sub>5</sub>), 129.8 (C<sub>arom</sub>), 128.9 (2 C<sub>arom</sub>), 126.5 (2 C<sub>arom</sub>), 118.1 (C<sub>6</sub>), 82.0 (2 C<sub>2</sub>), 78.5 (2 C<sub>3</sub>), 70.8 (C<sub>1</sub>), 68.0 (C<sub>4</sub>), 53.2 (2 C<sub>8</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub>: 335.0890, found: 335.0893.

**IR** (neat): ν = 2955, 2244, 1719, 1495, 1454, 1439, 1246, 1045, 1030 cm<sup>-1</sup>.

### Dimethyl 4-(pent-4-en-1-yloxy)-4-phenylhepta-2,5-diynedioate (III.39b)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 340,38

According to GP 13, enediyne **16d** (383 mg, 1.71 mmol), 2 M solution of *n*-BuLi in hexane (3.14 mL, 6.83 mmol), methyl chloroformate (1.32 mL, 17.1 mmol), and THF (25 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) yielded compound **III.39b** as a yellow oil (160 mg, 27%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.73-7.67 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.36 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.04 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.79 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 2.21-2.15 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.80-1.73 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 153.2 (2 C<sub>9</sub>), 137.9 (C<sub>7</sub>), 137.7 (C<sub>arom</sub>), 129.7 (C<sub>arom</sub>), 128.8 (2 C<sub>arom</sub>), 126.4 (2 C<sub>arom</sub>), 115.2 (C<sub>8</sub>), 82.3 (2 C<sub>2</sub>), 78.2 (2 C<sub>3</sub>), 70.7 (C<sub>1</sub>),

## Partie expérimentale

66.3 (C<sub>4</sub>), 53.1 (2 C<sub>10</sub>), 30.2 (C<sub>6</sub>), 28.8 (C<sub>5</sub>).

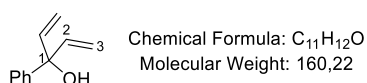
R<sub>f</sub> = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub>: 363.1203, found: 363.1196.

IR (neat):  $\nu$  = 3413, 2959, 2933, 2866, 2244, 1726, 1458, 1439, 1249, 1145, 1063 cm<sup>-1</sup>.

## IX. Synthesis of dienynes substrates III.72a and III.72a

### 3-Phenylpenta-1,4-dien-3-ol (III.71)<sup>132</sup>



CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (22.0 g, 59.0 mmol, 2.95 equiv.) was heated under vacuum at 90 °C for 2 h with intermittent shaking. The resulting powder was heated overnight at 120 °C and then at 140 °C for further 2 h to give a free flowing white powder that was cooled under nitrogen. THF (120 mL) was added to the powder and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. Methyl benzoate (2.50 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for 2 h. The heterogeneous solution was cooled down to -78 °C and vinyl magnesium bromide (50.0 mL, 50.0 mmol, 2.5 equiv.) was slowly added via a syringe. The mixture was stirred at -78 °C for 10 min at which time the cold bath was removed. The reaction was stirred for further 30 min and quenched by addition of a 1% aqueous acetic acid solution (50 mL). THF was removed under reduced pressure and the aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The combined organic phases were successively washed with brine (50 mL), saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL, **Caution!** STRONG EFFERVESCENCE!) and brine (50 mL). Drying over MgSO<sub>4</sub>, filtration and concentration under reduced pressure gave the crude product, which was purified by flash chromatography (cyclohexane/ EtOAc: 95/5 to 90/10) to give dienol **III.71** as a clear colorless liquid (2.36 g, 74%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.49-7.43 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40-7.22 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.21 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 5.36 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 2H, H<sub>3trans</sub>), 5.26 (dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 2H, H<sub>3cis</sub>), 2.02 (s, 1H, H<sub>OH</sub>).

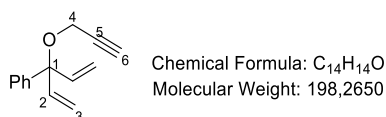
R<sub>f</sub> = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).



### GP 14 for the synthesis of dienynes III.72a-b.

To a solution of the appropriate diynols **II.71** (1 equiv.) in anhydrous DMF at 0°C was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.3 equiv.). The mixture was stirred for 120 min at 0 °C, then the functionalization agent (1.3 equiv.) was added. The mixture was allowed to warm up at room temperature and stirred overnight. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl then EtOAc were added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

#### (3-(Ethynyloxy)penta-1,4-dien-3-yl)benzene (**III.72a**)



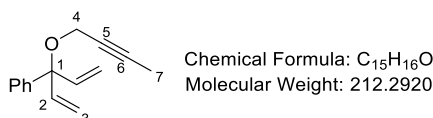
According to GP 14, dienol **III.71** (355 mg, 2.22 mmol), NaH (60% dispersion in mineral oil, 115 mg, 2.88 mmol), propargyl bromide (0.32 mL, 2.88 mmol), and DMF (24 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.72a** as a yellow oil (312 mg, 71%). Analyses are in progress.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.47-7.23 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 6.14 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 5.37 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 2H, H<sub>3cis</sub>), 5.32 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 2H, H<sub>3trans</sub>), 4.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.41 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.71 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): the product was not detected.

#### (3-(Prop-1-yn-1-yloxy)penta-1,4-dien-3-yl)benzene (**III.72b**)



According to GP 14, dienol **III.71** (501 mg, 3.13 mmol, 1 equiv.), NaH (60% dispersion in mineral oil, 163 mg, 4.07 mmol), 1-bromo-2-butyne (0.36 mL, 4.07 mmol), and DMF (34 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.72b** as a yellow oil (499 mg,

75%).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.45-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>) 7.36-7.32 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.28-7.24 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.13 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 5.34 (dd, *J* = 10.8, 1.0 Hz, 2H, H<sub>3cis</sub>), 5.29 (dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz, 2H, H<sub>3trans</sub>), 3.98-3.96 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.85-1.83 (m, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141.9 (C<sub>arom</sub>), 139.5 (2 C<sub>2</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 127.5 (C<sub>arom</sub>), 127.4 (2 C<sub>arom</sub>), 116.8 (2 C<sub>3</sub>), 83.4 (C<sub>1</sub>), 81.7 (C<sub>6</sub>), 76.2 (C<sub>5</sub>), 53.0 (C<sub>4</sub>), 3.9 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NaO: 235.1093, found: 235.1084.

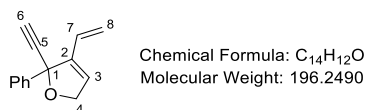
**IR** (neat): ν = 3439, 3059, 3026, 2921, 2866, 2244, 1722, 1451, 1372, 1156, 1048, 1033 cm<sup>-1</sup>.

## X. Desymmetrization reactions

### GP 14 for desymmetrization of enediynes and dienynes

To a solution of the appropriate enediyne (1 equiv.) in DCM (0.032 M) was added the Hoveyda-Grubbs II catalyst or Ru-chiral 1-4 catalyst. The reaction was stirred at 40 °C, until TLC analysis indicated total consumption of the starting material. Solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel.

#### 2-Ethynyl-2-phenyl-3-vinyl-2,5-dihydrofuran (III.29a)



**According to GP 14**, enediyne **III.16a** (62 mg, 0.32 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (20 mg, 32 μmol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 6 h, addition of 5 mol%), and DCM (10 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2) yielded compound **III.29a** as a yellow oil (36 mg, 57%).

**According to GP 14**, enediyne **III.16a** (51 mg, 0.26 mmol), Ru-chiral 1 (20.2 mg, 26 μmol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 6 h, addition of 5 mol%),

## Partie expérimentale

and DCM (8.1 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2) yielded compound **III.29a** as a yellow oil (40 mg, 78%, ee: 12%).

**Chiral GC:** Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 80 °C, 1 °C/min; 150 °C, 20 min, then 50 °C/min, 230 °C, 10 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25 µL split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C;  $t_{\text{major}} = 60.84$  min,  $t_{\text{minor}} = 61.42$  min.

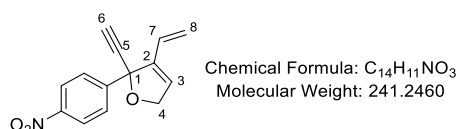
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.63-7.59 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.29 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.29 (ddq\*,  $J = 17.9, 11.3, 0.8$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.15 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.19 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 5.12 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 4.90 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.82 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.89 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141.6 (C<sub>2</sub>), 140.6 (C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 127.6 (C<sub>7</sub>), 126.8 (2 C<sub>arom</sub>), 126.4 (C<sub>3</sub>), 118.8 (C<sub>8</sub>), 86.6 (C<sub>1</sub>), 82.7 (C<sub>5</sub>), 76.8 (C<sub>6</sub>), 74.3 (C<sub>4</sub>).

$R_f = 0.42$  (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NaO: 219.0780, found: 219.0771.

### 2-Ethynyl-2-(4-nitrophenyl)-3-vinyl-2,5-dihydrofuran (**III.29b**)



**According to GP 14**, enediyne **III.16b** (52 mg, 0.22 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (13.6 mg, 22 µmol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 6 h, addition of 5 mol%), and DCM (6.7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 95/5) yielded compound **III.29b** as a yellow solid (31 mg, 60%).

**According to GP 14**, enediyne **III.16b** (49 mg, 0.20 mmol), Ru-chiral 1 (7.9 mg, 10 µmol, 5 mol%), and DCM (6.4 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.29b** as a yellow solid (36 mg, 73%, ee: 15). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral GC:** Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 150 °C, 60 min; then 1 °C/min,

## Partie expérimentale

160 °C, 30 min, then 50 °C/min, 230 °C, 20 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25  $\mu$ L split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C;  $t_{\text{major}} = 102.79$  min,  $t_{\text{minor}} = 102.93$  min.

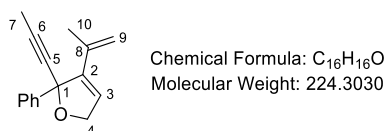
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.23-8.20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.80-7.76 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.28 (ddq\*,  $J = 17.8, 11.3, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.20 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.16 (m, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 5.13 (m, 1H,  $\text{H}_{8b}$ ), 4.95 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 4.87 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.96 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 147.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 141.0 ( $\text{C}_2$ ), 127.9 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_7$ ), 127.1 ( $\text{C}_3$ ), 123.8 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 119.3 ( $\text{C}_8$ ), 85.8 ( $\text{C}_1$ ), 81.5 ( $\text{C}_5$ ), 78.0 ( $\text{C}_6$ ), 74.8 ( $\text{C}_4$ ).

$R_f = 0.23$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$ : 264.0631, found: 264.0629.

### 2-Phenyl-3-(prop-1-en-2-yl)-2-(prop-1-yn-1-yl)-2,5-dihydrofuran (III.33a)



**According to GP 14**, enediyne **III.32a** (71 mg, 0.32 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (9.9 mg, 16  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (10 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2 to 97/3) yielded product **III.33a** as a yellow solid (64 mg, 90%).

**According to GP 14**, enediyne **III.32a** (58 mg, 0.26 mmol), Ru-chiral 1 (10 mg, 13  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (7 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2 to 97/3) yielded compound **III.33a** as a yellow solid (50 mg, 86%, ee: 11%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral GC**: Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 90 °C, 0.8 °C/min; 200 °C, 10 min; then 50 °C/min, 230 °C, 5 min, carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25  $\mu$ L split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C;  $t_{\text{major}} = 82.37$  min,  $t_{\text{minor}} = 82.78$  min.

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.60-7.57 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36-7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.13 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.93 (m, 1H,  $\text{H}_{9a}$ ), 4.91 (m, 1H,  $\text{H}_{9b}$ ), 4.86 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 4.79 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{H}_7$ ), 1.96-1.95 (m, 3H,  $\text{H}_{10}$ ).

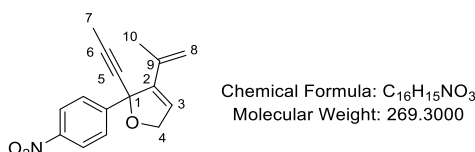
## Partie expérimentale

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 143.6 (C<sub>2</sub>), 141.9 (C<sub>arom</sub>), 134.1 (C<sub>8</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 128.1 (2 C<sub>arom</sub>), 126.7 (C<sub>arom</sub>), 125.0 (C<sub>3</sub>), 117.1 (C<sub>9</sub>), 87.2 (C<sub>1</sub>), 85.1 (C<sub>6</sub>), 78.5 (C<sub>5</sub>), 73.6 (C<sub>4</sub>), 21.9 (C<sub>10</sub>), 4.0 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NaO: 247.1093, found: 247.1089.

### 2-(4-Nitrophenyl)-3-(prop-1-en-2-yl)-2-(prop-1-yn-1-yl)-2,5-dihydrofuran (III.33b)



**According to GP 14**, enediyne **III.32b** (72 mg, 0.27 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.3 mg, 13.5 μmol, 5 mol%), and DCM (8.3 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 96/4) yielded compound **III.33b** as a yellow solid (61 mg, 85%).

**According to GP 14**, enediyne **III.32b** (53 mg, 0.20 mmol), Ru-chiral 1 (7.6 mg, 10 μmol, 5 mol%), and DCM (6.1 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 96/4) yielded compound **III.33b** as a yellow solid (40 mg, 74%, *ee*: 20%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral GC**: Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 150 °C, 60 min; then 1 °C/min, 160 °C, 30 min, then 50 °C/min, 230 °C, 20 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25 μL split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C; *t*<sub>major</sub> = 107.52 min, *t*<sub>minor</sub> = 107.73 min.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.20-8.16 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.76-7.73 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.18 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), 4.90 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.83 (m, 1H, H<sub>8b</sub>), 4.80 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.01 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1.95-1.94 (m, 3H, H<sub>10</sub>).

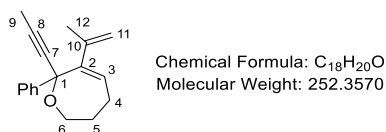
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149.0 (C<sub>arom</sub>), 147.8 (C<sub>arom</sub>), 143.3 (C<sub>2</sub>), 134.1 (C<sub>9</sub>), 127.9 (2 C<sub>arom</sub>), 125.8 (C<sub>3</sub>), 123.6 (2 C<sub>arom</sub>), 117.4 (C<sub>8</sub>), 86.6 (C<sub>6</sub>), 86.5 (C<sub>1</sub>), 77.5 (C<sub>5</sub>), 74.2 (C<sub>4</sub>), 22.0 (C<sub>10</sub>), 4.1 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub>: 292.0944, found: 292.0935.

## Partie expérimentale

### 7-Phenyl-6-(prop-1-en-2-yl)-7-(prop-1-yn-1-yl)-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (III.33c)



According to GP 14, enediyne **III.32c** (71 mg, 28 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.8 mg, 14  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (8.8 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2 to 97/3) yielded compound **III.33c** as a yellow solid (47 mg, 66%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

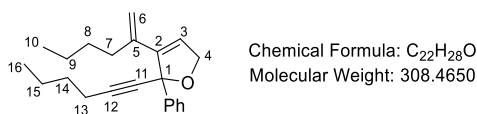
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.50-7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>) 7.35-7.30 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.25-7.20 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.43 (dd,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.34 (m, 1H, H<sub>11a</sub>), 4.92 (m, 1H, H<sub>11b</sub>), 3.97 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 3.77 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.20 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.07 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.00 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 1.89 (m, 3H, H<sub>12</sub>), 1.65-1.60 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.6 (C<sub>2</sub>), 150.2 (C<sub>8</sub>), 142.7 (C<sub>10</sub>), 140.4 (C<sub>arom</sub>), 136.1 (C<sub>7</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 127.3 (2 C<sub>arom</sub>), 126.9 (C<sub>arom</sub>), 116.1 (C<sub>11</sub>), 108.7 (C<sub>3</sub>), 87.9 (C<sub>1</sub>), 68.0 (C<sub>6</sub>), 29.7 (C<sub>5</sub>), 27.5 (C<sub>4</sub>), 21.4 (C<sub>12</sub>), 11.4 (C<sub>9</sub>).

$R_f = 0.57$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO: 275.1404, found: 275.1406.

### 3-(Hex-1-en-2-yl)-2-(hex-1-yn-1-yl)-2-phenyl-2,5-dihydrofuran (III.47a)



According to GP 14, enediyne **III.16k** (69 mg, 0.22 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (13.8 mg, 22  $\mu$ mol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 6h, addition of 5 mol%), and DCM (6.9 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 96/4) yielded compound **III.47a** as a yellow oli (38 mg, 55%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

## Partie expérimentale

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD-R, Inverse phase, room temperature, Acetonitrile /H<sub>2</sub>O: 70/30, flow = 1.0 mL/min, 254 nm, V<sub>inj</sub>: 10 μL, t<sub>1</sub> = 14.92 min, t<sub>2</sub> = 17.92 min (for the racemic mixture).

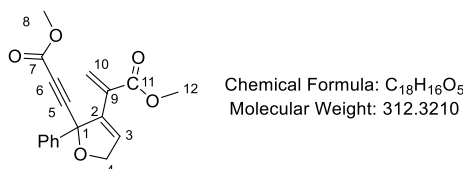
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.59-7.56 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.35-7.25 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.12 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.94 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.90 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 4.85 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.78 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 2.31-2.18 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.61-1.53 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 1.51-1.39 (m, 4H, H<sub>8</sub> + H<sub>15</sub>), 1.34-1.25 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>16</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 143.2 (C<sub>2</sub>), 142.2 (C<sub>arom</sub>), 138.8 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>arom</sub>), 128.1 (2 C<sub>arom</sub>), 126.8 (2 C<sub>arom</sub>), 124.2 (C<sub>3</sub>), 116.1 (C<sub>6</sub>), 89.7 (C<sub>12</sub>), 87.5 (C<sub>1</sub>), 79.5 (C<sub>11</sub>), 73.7 (C<sub>4</sub>), 35.1 (C<sub>7</sub>), 30.8 (C<sub>14</sub>), 30.6 (C<sub>8</sub>), 22.6 (C<sub>9</sub>), 22.2 (C<sub>15</sub>), 18.9 (C<sub>13</sub>), 14.1 (C<sub>16</sub>), 13.7 (C<sub>10</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NaO: 331.2032, found: 331.2036.

### Methyl 2-(2-(3-methoxy-3-oxoprop-1-yn-1-yl)-2-phenyl-2,5-dihydrofuran-3-yl)acrylate (III.47b)



**According to GP 14**, enediyne **III.43a** (76 mg, 0.24 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (7.6 mg, 12 μmol, 5 mol%), and DCM (7.6 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 92/8) yielded compound **III.47b** as a yellow oil (76 mg, quantitative).

**According to GP 14**, enediyne **III.43a** (69 mg, 0.22 mmol), Ru-chiral 1 (17.2 mg, 11 μmol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 16 h, addition of 5 mol%), and DCM (6.9 mL) were used. Purification flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.47b** as a yellow oil (52 mg, 76%, ee: 20%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, room temperature,

## Partie expérimentale

Hexane/iPrOH: 70/30, flow = 1.0 mL/min, 254 nm,  $V_{inj}$ : 20  $\mu$ L,  $t_{major}$  = 10.96 min,  $t_{minor}$  = 15.23 min.

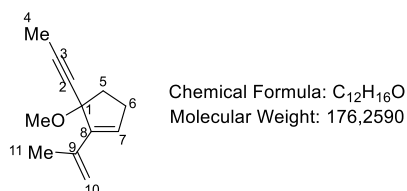
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.56-7.53 (m, 2H,  $\text{H}_{arom}$ ), 7.39-7.31 (s, 3H,  $\text{H}_{arom}$ ), 6.99 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.16 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10a}$ ), 5.57 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10b}$ ), 4.97-4.88 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 166.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 153.8 ( $\text{C}_7$ ), 139.1 ( $\text{C}_{arom}$ ), 135.1 ( $\text{C}_2$ ), 131.6 ( $\text{C}_3$ ), 130.8 ( $\text{C}_9$ ), 129.2 ( $\text{C}_{arom}$ ), 128.8 (2  $\text{C}_{arom}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 126.8 (2  $\text{C}_{arom}$ ), 87.5 ( $\text{C}_1$ ), 85.1 ( $\text{C}_5$ ), 80.0 ( $\text{C}_6$ ), 75.2 ( $\text{C}_4$ ), 53.0 ( $\text{C}_8$ ), 52.3 ( $\text{C}_{12}$ ).

$R_f$  = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ : 335.0890, found: 335.0892.

### 5-methoxy-1-(prop-1-en-2-yl)-5-(prop-1-yn-1-yl)cyclopent-1-ene (III.47c)

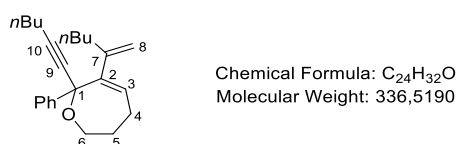


According to **GP 14**, **III.42** (52 mg, 0.30 mmol), Hoveyda-Grubbs II (9.2 mg, 15  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (9.2 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded the compound **III.47c** as a yellow oil (52 mg, quantitative). The product is very volatile.

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 5.84 (dd,  $J = 3.0, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 5.62 (m, 1H,  $\text{H}_{10a}$ ), 5.06 (m, 1H,  $\text{H}_{10b}$ ), 2.54-2.38 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.24-2.15 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{H}_{Me}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{H}_{Me}$ ), 0.20 (s, 3H,  $\text{H}_{Me}$ )

$R_f$  = 0.90 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 95/5, revelation:  $\text{KMnO}_4$ ).

### 6-(Hex-1-en-2-yl)-7-(hex-1-yn-1-yl)-7-phenyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (III.47d)



According to **GP 14**, enediyne **III.16l** (73 mg, 0.22 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst



## Partie expérimentale

(6.9 mg, 11  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (6.9 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.47d** as a yellow oil (70 mg, 96%).

**According to GP 14**, enediyne **III.16l** (48 mg, 0.14 mmol), Ru-chiral 3 (6.1 mg, 7  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (4.4 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.47d** as a yellow oil (44 mg, 92%, ee: 50%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD-R, Inverse phase, 40 °C, Acetonitrile/H<sub>2</sub>O 55/45, flow = 1.0 mL/min, 254 nm,  $V_{inj}$ : 10  $\mu$ L,  $t_{major}$  = 63.25 min,  $t_{minor}$  = 58.86 min.

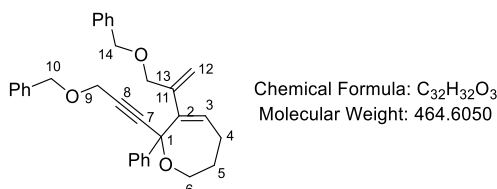
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.48-7.46 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.33-7.29 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.23-7.19 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.44 (dd,  $J$  = 7.9, 4.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.40 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 4.94 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H<sub>8b</sub>), 3.97 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 3.76 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.45-2.33 (m, 2H, H<sub>nBu</sub>), 2.23-2.12 (m, 3H, H<sub>4a</sub> + H<sub>nBu</sub>), 2.05 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.71-1.53 (m, 4H, H<sub>5</sub> + H<sub>nBu</sub>), 1.42 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H<sub>nBu</sub>), 1.35-1.25 (m, 2H, H<sub>nBu</sub>), 1.24-1.13 (m, 2H, H<sub>nBu</sub>), 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H<sub>nBu</sub>), 0.80 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H<sub>nBu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.0 (C<sub>2</sub>), 149.3 (C<sub>10</sub>), 146.5 (C<sub>7</sub>), 140.9 (C<sub>arom</sub>), 140.6 (C<sub>9</sub>), 128.2 (2 C<sub>arom</sub>), 127.2 (2 C<sub>arom</sub>), 126.8 (C<sub>arom</sub>), 115.2 (C<sub>8</sub>), 109.0 (C<sub>3</sub>), 87.9 (C<sub>1</sub>), 67.9 (C<sub>6</sub>), 34.1 (C<sub>nBu</sub>), 30.7 (C<sub>nBu</sub>), 30.3 (C<sub>5</sub>), 29.6 (C<sub>nBu</sub>), 27.5 (C<sub>4</sub>), 26.8 (C<sub>nBu</sub>), 23.2 (C<sub>nBu</sub>), 22.4 (C<sub>nBu</sub>), 14.1 (C<sub>nBu</sub>), 14.0 (C<sub>nBu</sub>).

$R_f$  = 0.57 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NaO: 359.2345, found: 359.2342.

### 6-(3-(Benzyloxy)prop-1-en-2-yl)-7-(3-(benzyloxy)prop-1-yn-1-yl)-7-phenyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (**III.47e**)



**According to GP 14**, enediyne **III.16j** (88 mg, 0.19 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (6 mg, 9.5  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (5.9 mL) were used. Purification by column

## Partie expérimentale

chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound **III.47e** as a yellow oil (75 mg, 85%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, room temperature, Hexane/iPrOH: 99/1, flow = 1.0 mL/min, 254 nm,  $V_{inj}$ : 80  $\mu$ L,  $t_1$  = 15.54 min,  $t_2$  = 19.27 min (for the racemic mixture).

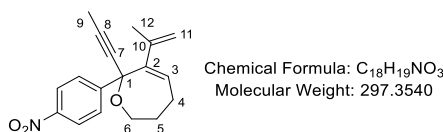
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.57-7.53 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.38-7.22 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.18-7.15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.75 (dd,  $J$  = 7.9, 4.7 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.70 (m, 1H,  $\text{H}_{12a}$ ), 5.31 (m, 1H,  $\text{H}_{12b}$ ), 4.55 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{9a}$ ), 4.51 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{9b}$ ), 4.41 (s, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.21 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{10a}$ ), 4.17 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{10b}$ ), 4.13 (m, 1H,  $\text{H}_{13a}$ ), 4.04-3.96 (m, 2H,  $\text{H}_{6a}$  +  $\text{H}_{13b}$ ), 3.80 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ), 2.24 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 1.69-1.64 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149.1 ( $\text{C}_2$ ), 147.7 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 143.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 140.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_8$ ), 138.2 ( $\text{C}_7$ ), 136.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.4 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.9 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.2 (2  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 119.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 112.0 ( $\text{C}_3$ ), 87.9 ( $\text{C}_1$ ), 72.7 ( $\text{C}_9$ ), 71.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 71.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 68.1 ( $\text{C}_6$ ), 65.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 29.5 ( $\text{C}_5$ ), 27.7 ( $\text{C}_4$ ).

$R_f$  = 0.66 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ : 487.2244, found: 487.2240.

### 7-(4-Nitrophenyl)-6-(prop-1-en-2-yl)-7-(prop-1-yn-1-yl)-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (III.47f)



**According to GP 14**, enediyne **III.32f** (75 mg, 0.25 mmol), Hoveyda-Grubbs II (7.9 mg, 12.5  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (8 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.47f** as a yellow oil (70 mg, 93%).

**According to GP 14**, enediyne **III.32f** (53 mg, 0.188 mmol), Ru-chiral 3 (7.7 mg, 8.9  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (5.6 mL) were used. Purification by flash chromatography on

## Partie expérimentale

silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.47f** as a yellow oil (53 mg, quantitative, ee: 46%).

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, 25 °C, Hexane/iPrOH 99.5/0.5, flow = 1.0 mL/min, 254 nm,  $V_{inj}$ : 20  $\mu$ L,  $t_{major}$  = 10.81 min,  $t_{minor}$  = 9.69 min.

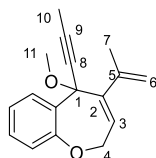
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.17 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{arom}$ ), 7.62 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{arom}$ ), 5.48 (dd,  $J$  = 7.8, 4.5 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 5.32 (m, 1H,  $\text{H}_{11a}$ ), 4.91 (m, 1H,  $\text{H}_{11b}$ ), 4.02 (ddd,  $J$  = 12.6, 3.4, 1.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 3.70 (m, 1H,  $\text{H}_{6b}$ ), 2.24 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.01 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.88 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.68-1.62 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 149.3 ( $\text{C}_{arom}$ ), 148.8 ( $\text{C}_8$ ), 147.0 ( $\text{C}_{arom}$ ), 143.6 ( $\text{C}_2$ ), 135.9 ( $\text{C}_7$ ), 127.9 (2  $\text{C}_{arom}$ ), 123.6 (2  $\text{C}_{arom}$ ), 116.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 109.8 ( $\text{C}_3$ ), 87.5 ( $\text{C}_1$ ), 68.5 ( $\text{C}_6$ ), 29.2 ( $\text{C}_5$ ), 27.5 ( $\text{C}_4$ ), 21.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 11.4 ( $\text{C}_9$ ).

$R_f$  = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ : 320.1257, found: 320.1264.

### 5-Methoxy-4-(prop-1-en-2-yl)-5-(prop-1-yn-1-yl)-2,5-dihydrobenzo[b]oxepine (III.47g)



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$   
Molecular Weight: 254,3290

**According to GP 14**, enediyne **III.46** (50 mg, 0.20 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (6.2 mg, 10  $\mu$ mol, 5 mol%), and DCM (6.2 mL) were used. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 90/10) yielded compound **III.47g** as a yellow solid (50 mg, quantitative).

**According to GP 14**, enediyne **III.46** (47 mg, 0.19 mmol), Ru-chiral 3 (16 mg, 18.5  $\mu$ mol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 12 h, addition of 5 mol%), and DCM (5.8 mL) were used. Purification by preparative chromatography (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 95/5) yielded compound **III.47g** (9 mg, 19%, ee: 3%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, room temperature, Hexane/iPrOH: 90/10, flow = 1.0 mL/min, 254 nm,  $V_{inj}$ : 20  $\mu$ L,  $t_{major}$  = 5.06 min,  $t_2$  = 5.88 min.

## Partie expérimentale

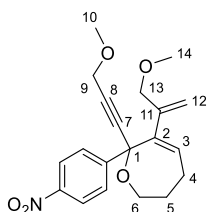
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.46 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.25-7.21 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.06 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.02-6.98 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.55 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 5.21 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 5.07-5.02 (m, 2H, H<sub>4a</sub> + H<sub>3</sub>), 4.40 (dd, *J* = 17.6, 3.5 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 3.36 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.12 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.95 (s, 3H, H<sub>7</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 157.1 (C<sub>arom</sub>), 147.2 (C<sub>9</sub>), 147.1 (C<sub>2</sub>), 143.2 (C<sub>5</sub>), 138.7 (C<sub>8</sub>), 137.2 (C<sub>arom</sub>), 129.3 (C<sub>arom</sub>), 125.8 (C<sub>arom</sub>), 123.8 (C<sub>arom</sub>), 122.4 (C<sub>arom</sub>), 117.7 (C<sub>6</sub>), 107.4 (C<sub>3</sub>), 85.9 (C<sub>1</sub>), 71.0 (C<sub>4</sub>), 52.0 (C<sub>11</sub>), 21.1 (C<sub>10</sub>), 11.4 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub>: 277.1199, found: 277.1198.

### 6-(3-Methoxyprop-1-en-2-yl)-7-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)-7-(4-nitrophenyl)-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (III.47h)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 357.4060

**According to GP 14**, enediyne **III.16r** (68 mg, 0.19 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (6 mg, 9.5 μmol, 5 mol%), and DCM (6 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10 to 80/20) yielded compound **III.47h** as a yellow oil (54 mg, 79%).

**According to GP 14**, enediyne **III.16r** (49.9 mg, 0.14 mmol), Ru-chiral 3 (6 mg, 7 μmol, 5 mol%), and DCM (4.4 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound **III.47h** as a yellow oil (23 mg, 46%, ee: 13%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**Chiral HPLC**: column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, 25 °C, Hexane/iPrOH 95/5, flow = 1.0 mL/min, 254 nm, V<sub>Inj</sub>: 20 μL, t<sub>major</sub> = 8.74 min, t<sub>minor</sub> = 7.55 min.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.74 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.52 (m, 1H, H<sub>12a</sub>), 5.24 (m, 1H, H<sub>12b</sub>), 4.31 (s, 2H, H<sub>9</sub>), 4.06-3.99 (m, 2H, H<sub>13a</sub> + H<sub>6a</sub>), 3.86 (dd, *J* = 12.3, 1.1 Hz, 1H, H<sub>13b</sub>),

## Partie expérimentale

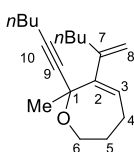
3.72 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 3.42 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3.13 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 2.24 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.01 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.69-1.63 (m, 2H, H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148.8 (C<sub>arom</sub>), 148.2 (C<sub>2</sub>), 147.2 (C<sub>arom</sub>), 146.4 (C<sub>8</sub>), 144.2 (C<sub>11</sub>), 136.3 (C<sub>7</sub>), 127.9 (2 C<sub>arom</sub>), 123.7 (2 C<sub>arom</sub>), 119.1 (C<sub>12</sub>), 112.9 (C<sub>3</sub>), 87.3 (C<sub>1</sub>), 73.8 (C<sub>6</sub>), 68.5 (C<sub>13</sub>), 67.3 (C<sub>9</sub>), 59.0 (C<sub>14</sub>), 57.4 (C<sub>10</sub>), 28.9 (C<sub>5</sub>), 27.5 (C<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>5</sub>: 380.1468, found: 380.1470.

### 6-(Hex-1-en-2-yl)-7-(hex-1-yn-1-yl)-7-methyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepine (III.47i)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O  
Molecular Weight: 274.4480

According to GP 14, enediyne III.16v (47 mg, 0.17 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (5.4 mg, 8.5 μmol, 5 mol%), and DCM (5.4 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 90/10) yielded compound III.47i as a yellow oil (24 mg, 51%).

According to GP 14, enediyne III.16v (36 mg, 0.13 mmol), Ru-chiral 3 (5.7 mg, 6.5 μmol, 5 mol%), and DCM (4 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) yielded compound III.47i as a yellow oil (29 mg, 81%, ee: 64%).

**Chiral GC:** Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 150 °C, 45 min; then 50 °C/min, 230 °C, 10 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25 μL split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C; *t*<sub>major</sub> = 36.83 min, *t*<sub>minor</sub> = 39.49 min.

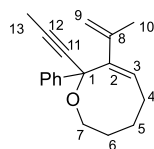
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 5.28 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.02 (m, 1H, H<sub>8b</sub>), 3.90-3.81 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.35 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.30-2.09 (m, 5H, H<sub>4b</sub> + H<sub>nBu</sub>), 1.70 (m, 1H, H<sub>5a</sub>), 1.58 (m, 1H, H<sub>5b</sub>), 1.55 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.54-1.28 (m, 8H, H<sub>nBu</sub>), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>nBu</sub>), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>nBu</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 151.1 (C<sub>10</sub>), 149.6 (C<sub>2</sub>), 143.5 (C<sub>7</sub>), 141.5 (C<sub>9</sub>), 114.9 (C<sub>8</sub>), 108.6 (C<sub>3</sub>), 82.4 (C<sub>1</sub>), 66.1 (C<sub>6</sub>), 33.9 (2 C<sub>nBu</sub>), 31.1 (C<sub>5</sub>), 30.2 (2 C<sub>nBu</sub>), 26.7 (C<sub>4</sub>), 23.0 (C<sub>nBu</sub>), 22.7 (C<sub>nBu</sub>), 18.6 (C<sub>Me</sub>), 14.1 (C<sub>nBu</sub>), 14.0 (C<sub>nBu</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.77 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O: 275.2369, found: 275.2360.

**(Z)-8-Phenyl-7-(prop-1-en-2-yl)-8-(prop-1-yn-1-yl)-3,4,5,8-tetrahydro-2H-oxocine (III.47j)**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O  
Molecular Weight: 266.3840

According to GP 14, enediyne III.32h (59 mg, 0.223 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (7 mg, 11.5 μmol, 5 mol%), and DCM (7 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99.5/0.5) yielded compound III.47j as a yellow solid (41 mg, 69%).

According to GP 14, enediyne III.32h (52 mg, 0.20 mmol), Ru-chiral 3 (8.4 mg, 10 μmol, 5 mol%), and DCM (6.1 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99.5/0.5) yielded compound III.47j as a yellow solid (34 mg, 65%, ee: 42%).

**Chiral GC:** Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 155 °C, 100 min; then 50 °C/min, 230 °C: 20 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25 μL split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C; t<sub>major</sub> = 48.75 min, t<sub>minor</sub> = 47.60 min.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.57-7.54 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.33-7.28 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.23-7.18 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.01 (m, 1H, H<sub>9a</sub>), 4.84 (m, 1H, H<sub>9b</sub>), 3.93-3.81 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 2.20 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.02 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.99-1.89 (m, 5H, H<sub>4b</sub> + H<sub>6a</sub> + H<sub>13</sub>), 1.67-1.57 (m, 2H, H<sub>6b</sub> + H<sub>5a</sub>), 1.36 (m, 1H, H<sub>5b</sub>).

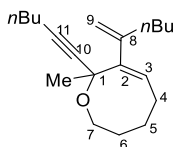
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149.5 (C<sub>2</sub>), 147.5 (C<sub>12</sub>), 143.8 (C<sub>8</sub>), 143.0 (C<sub>arom</sub>), 136.1 (C<sub>11</sub>), 128.1 (2 C<sub>arom</sub>), 126.6 (C<sub>arom</sub>), 126.3 (2 C<sub>arom</sub>), 116.1 (C<sub>9</sub>), 109.9 (C<sub>3</sub>), 88.5 (C<sub>1</sub>), 64.6 (C<sub>7</sub>), 31.6 (C<sub>6</sub>), 26.7 (C<sub>4</sub>), 24.8 (C<sub>5</sub>), 21.2 (C<sub>13</sub>), 10.7 (C<sub>10</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO: 289.1563, found: 289.1561.

**(Z)-7-(Hex-1-en-2-yl)-8-(hex-1-yn-1-yl)-8-methyl-3,4,5,8-tetrahydro-2H-oxocine (III.47k)**

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O  
Molecular Weight: 288.4750

According to GP 14, enediyne **III.16w** (39 mg, 0.14 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (4.2 mg, 6.8 μmol, 5 mol%), and DCM (4.2 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) yielded compound **III.47k** as a yellow solid (22 mg, 56%).

According to GP 14, enediyne **III.16w** (48.8 mg, 0.17 mmol), Ru-chiral 3 (7.3 mg, 8.5 μmol, 5 mol%), and DCM (5.3 mL) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99.5/0.5) yielded compound **III.47k** as a yellow solid (42 mg, 86%, ee: 69%).

**Chiral GC:** Front, column: Rt-bDEXcst, conditions: 150 °C, 50 min; then 50 °C/min, 230 °C, 10 min; carrier gas: Helium; 1.5 mL/min, 0.25 μL split 50:1; Inj: 200 °C, Det: 230 °C; t<sub>major</sub> = 41.55 min, t<sub>minor</sub> = 43.66 min.

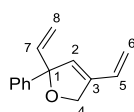
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H<sub>9a</sub>), 5.13 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 4.98 (m, 1H, H<sub>9b</sub>), 3.57 (m, 1H, H<sub>7a</sub>), 3.45 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 2.39 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.30-2.20 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 2.06 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>5a</sub>), 1.76 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 1.59 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 1.59 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.53-1.41 (m, 4H, H<sub>nBu</sub>), 1.40-1.28 (m, 5H, H<sub>nBu</sub> + H<sub>5b</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H<sub>nBu</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 147.7 (C<sub>2</sub>), 147.6 (C<sub>11</sub>), 144.9 (C<sub>8</sub>), 141.8 (C<sub>10</sub>), 114.3 (C<sub>9</sub>), 110.1 (C<sub>3</sub>), 84.0 (C<sub>1</sub>), 63.3 (C<sub>7</sub>), 34.1 (C<sub>nBu</sub>), 32.2 (C<sub>6</sub>), 31.2 (C<sub>nBu</sub>), 30.4 (C<sub>nBu</sub>), 26.6 (C<sub>5</sub>), 26.6 (C<sub>4</sub>), 26.1 (C<sub>nBu</sub>), 23.7 (C<sub>Me</sub>), 23.0 (C<sub>nBu</sub>), 22.6 (C<sub>nBu</sub>), 14.1 (C<sub>nBu</sub>), 14.1 (C<sub>nBu</sub>).

R<sub>f</sub> = 0.74 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O: 289.2526, found: 289.2535.

### 2-Phenyl-2,4-divinyl-2,5-dihydrofuran (**III.73a**)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O  
Molecular Weight: 198.2650

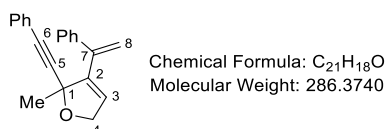
According to GP 14, dienyne **III.72a** (52 mg, 0.26 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.2 mg, 13 μmol, 5 mol%), and DCM (8.5 mL) were used. Purification by preparative

## Partie expérimentale

layer plates chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 99/1 to 95/5) yielded compound **III.73a** as a yellow solid (26 mg, 25%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.43-7.25 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 6.53 (dd, *J* = 17.7, 10.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.15 (dd, *J* = 17.2, 10.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.99 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.29 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H<sub>6trans</sub>), 5.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H<sub>8cis</sub>), 5.19 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H<sub>6cis</sub>), 5.06 (dd, *J* = 17.7, 1.5 Hz, 1H, H<sub>8trans</sub>), 4.91 (s, 2H, H<sub>4</sub>)

### 2-Methyl-2-(phenylethynyl)-3-(1-phenylvinyl)-2,5-dihydrofuran (III.29e)

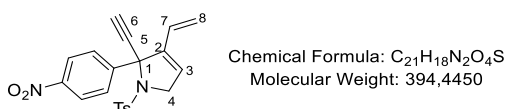


To a solution of enediyne **III.16e** (80 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) in toluene (8.7 mL) was added Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.7 mg, 14 μmol, 5%), and 1,7-octadiene (170 μL, 1.12 mmol, 4 equiv.). The reaction was stirred at 80 °C for 4 h, and a new portion of Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.7 mg, 14 μmol, 5%) was added. The mixture was stirred at 80 °C for further 20 h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 98/2) to give compound **III.29e** as a yellow oil (34 mg, 43%). The product is very unstable. It could be stored in solution in DCM for only 3-4 days.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.45-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.28 (m, 8H, H<sub>arom</sub>) 5.82 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), 5.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.36 (m, 1H, H<sub>8b</sub>), 4.78 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.71 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.85 (s, 3H, H<sub>Me</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 143.7 (C<sub>7</sub>), 142.0 (C<sub>arom</sub>), 141.9 (C<sub>arom</sub>), 131.8 (2 C<sub>arom</sub>), 128.4 (2 C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 127.8 (C<sub>arom</sub>), 127.4 (C<sub>3</sub>) 123.0 (C<sub>2</sub>), 116.4 (C<sub>8</sub>), 90.6 (C<sub>6</sub>), 85.6 (C<sub>5</sub>), 83.0 (C<sub>1</sub>), 73.1 (C<sub>4</sub>), 28.3 (C<sub>Me</sub>).  
**R<sub>f</sub>** = 0.52 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 2-Ethynyl-2-(4-nitrophenyl)-1-tosyl-3-vinyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol (III.64)





## Partie expérimentale

According to GP 14, enediyne **III.58** (63 mg, 0.16 mmol), Hoveyda-Grubbs II catalyst (10 mg, 16  $\mu$ mol, 10 mol%) (loaded in two portions, the first 5 mol%, after 6h, addition of 5 mol%), and DCM (5 mL) were used. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/Et<sub>2</sub>O: 90/10 to 80/20) yielded compound **III.64** as a yellow solid (28 mg, 44%).

**Chiral HPLC:** column: Chiralpak cellulose OD, Normal phase, 25 °C, Hexane/iPrOH 80/20, flow = 1.0 mL/min, 254 nm, V<sub>inj</sub>: 20  $\mu$ L, t<sub>1</sub> = 16.81 min, t<sub>2</sub> = 20.23 min. (for the racemic mixture)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.16-8.13 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78-7.74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.18-7.16 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.00 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.95 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.17 (m, 1H, H<sub>8trans</sub>), 5.06 (m, 1H, H<sub>8cis</sub>), 4.45-4.35 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.95 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 2.39 (s, 3H, H<sub>Me-Ts</sub>).

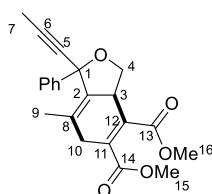
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 147.8 (C<sub>arom</sub>), 147.0 (C<sub>arom</sub>), 143.8 (C<sub>arom</sub>), 142.3 (C<sub>2</sub>), 136.4 (C<sub>arom</sub>), 129.3 (2 C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 127.7 (2 C<sub>arom</sub>), 126.9 (C<sub>7</sub>), 123.6 (2 C<sub>arom</sub>), 123.0 (C<sub>3</sub>), 119.7 (C<sub>8</sub>), 79.7 (C<sub>5</sub>), 79.0 (C<sub>6</sub>), 70.3 (C<sub>1</sub>), 54.2 (C<sub>4</sub>), 21.6 (C<sub>TsMe</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S: 417.0879, found: 417.0877.

## XI. Valorization of metathesis products in cycloaddition reaction

### Dimethyl 7-methyl-1-phenyl-1-(prop-1-yn-1-yl)-1,3,3a,6-tetrahydroisobenzofuran-4,5-dicarboxylate (**III.69a**)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 366.4130

To a solution of diene **III.33a** (59 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) in toluene (6 mL) was added dimethyl acetylenedicarboxylate (65  $\mu$ L, 0.53, 2 equiv.). The mixture was heated at 110 °C for 42 h, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/05 to 80/20) to

## Partie expérimentale

give compound **III.69a** as a colorless oil (86 mg, 91%, *d.r.* = 55:45).

### Diastereoisomer 1 (major)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.60-7.56 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.26 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.93 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 3.18-3.07 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.98 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1.32 (dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, 3H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 168.0 (C<sub>c=o</sub>), 167.2 (C<sub>c=o</sub>), 141.6 (C<sub>arom</sub>), 135.7 (C<sub>11</sub>), 135.1 (C<sub>2</sub>), 133.1 (C<sub>12</sub>), 128.3 (2 C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 127.2 (2 C<sub>arom</sub>), 124.9 (C<sub>8</sub>), 83.7 (C<sub>6</sub>), 80.2 (C<sub>1</sub>), 78.8 (C<sub>5</sub>), 68.8 (C<sub>4</sub>), 52.4 (2 C<sub>OMe</sub>), 42.7 (C<sub>3</sub>), 36.1 (C<sub>10</sub>), 18.7 (C<sub>9</sub>), 4.1 (C<sub>7</sub>).

### Diastereoisomer 2 (minor)

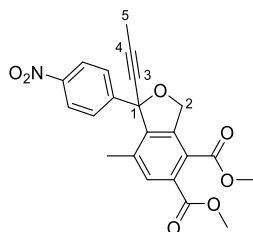
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.60-7.56 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.26 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.40 (dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.82 (dd, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 3.71 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.06-2.98 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.94 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1.67 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 3H, H<sub>9</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 168.1 (C<sub>c=o</sub>), 167.2 (C<sub>c=o</sub>), 141.7 (C<sub>arom</sub>), 136.0 (C<sub>11</sub>), 135.7 (C<sub>2</sub>), 132.7 (C<sub>12</sub>), 128.4 (2 C<sub>arom</sub>), 128.3 (C<sub>arom</sub>), 126.7 (2 C<sub>arom</sub>), 124.9 (C<sub>8</sub>), 83.2 (C<sub>6</sub>), 80.7 (C<sub>1</sub>), 78.8 (C<sub>5</sub>), 69.7 (C<sub>4</sub>), 52.6 (C<sub>OMe</sub>), 52.5 (C<sub>OMe</sub>), 43.7 (C<sub>3</sub>), 36.2 (C<sub>10</sub>), 18.4 (C<sub>9</sub>), 3.9 (C<sub>7</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>: 389.1359, found: 389.1353.

## 1,1'-(7-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-1-(prop-1-yn-1-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran-4,5-diyl)bis(ethan-1-one) (**III.70b**)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>  
Molecular Weight: 409.3940

To a solution of diene **III.30b** (76 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) in toluene (6.5 mL) was added dimethyl acetylenedicarboxylate (70 μL, 0.56 mmol, 2 equiv.). The mixture was heated at 110 °C for 48 h until the reaction was completed, and then DDQ (192 mg, 1.69 mmol, 6 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 3 days at 110 °C,

## Partie expérimentale

and solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 95/5 to 80/20) to give product **III.70b** as a purple solid (61 mg, 53%).

**M.p.** = 80-83 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.40 (s, 2H, H<sub>2</sub>), 3.91 (s, 6H, H<sub>OMe</sub>), 2.0 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1.99 (s, 3H, H<sub>ArMe</sub>).

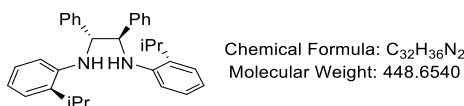
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 168.3 (C<sub>arom</sub>), 166.4 (2 C<sub>C=O</sub>), 148.1 (C<sub>arom</sub>), 147.8 (C<sub>arom</sub>), 144.1 (C<sub>arom</sub>), 140.6 (C<sub>arom</sub>), 137.0 (C<sub>arom</sub>), 134.1 (C<sub>arom</sub>), 131.2 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (2 C<sub>arom</sub>), 123.7 (2 C<sub>arom</sub>), 87.6 (C<sub>4</sub>), 84.6 (C<sub>1</sub>), 75.8 (C<sub>3</sub>), 73.0 (C<sub>2</sub>), 52.9 (C<sub>OMe</sub>), 52.8 (C<sub>OMe</sub>), 18.2 (C<sub>5</sub>), 4.0 (C<sub>ArMe</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>7</sub>: 432.1054, found: 432.1058.

## XII. Synthesis of chiral NHC ligands and ruthenium pre-catalysts

### (1*R*,2*R*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis(2-isopropylphenyl)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (**IV.4**)<sup>61</sup>

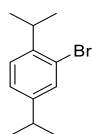


A solution of 2-bromocumene (1.35 mL, 8.84 mmol, 2.2 equiv.) in toluene (13 mL) in a Schlenk tube was subjected to 3 freezing/pumping/thawing cycles. At room temperature, the positive argon pressure was then briefly stopped (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diphenylethylenediamine (854 mg, 4.02 mmol, 1 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (184 mg, 0.20 mmol, 5 mol%), and (±)-BINAP (300 mg, 0.48 mmol, 12 mol%) were added in one portion. The argon pressure was immediately resumed, and a very brief pump/back fill sequence was performed at room temperature. NaOt-Bu (1.16 g, 12.1 mmol, 3 equiv.) was added and a very brief pump/back fill sequence was performed. The reaction was heated to 90 °C and sealed. The reaction mixture was stirred for 48 h at 90 °C. After cooled at room temperature, the crude mixture was absorbed by addition of SiO<sub>2</sub> to give a solide, which was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) to give diamine **IV.4** as a yellow solid (1.77 g, 98%).

## Partie expérimentale

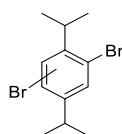
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.35-7.18 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.90 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.86 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.70 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.66 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.28 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.72 (s, 2H, H<sub>NH</sub>), 4.60 (s, 2H, H<sub>PhCH</sub>), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>H-iPr</sub>), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>).

### 1-Bromo-2,5-diisopropylbenzene (IV.7)<sup>61</sup>



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Br  
Molecular Weight: 241.1720

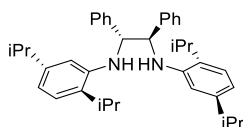
7 : 1



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 320.0680

To a solution of 1,4-diisopropylbenzene (10 mL, 53 mmol, 1 equiv.) and Fe (250 mg, 4.5 mmol, 8 mol%) in DCM (10 mL) at 0 °C was added by syringe a solution of Br<sub>2</sub> (2.67 mL, 52 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) over 15 min. The red solution was warmed up to room temperature and stirred for 7 days. The solid was filtered off and the organic phase was washed with a 10% aqueous solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> until the solution became colorless. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane 100%) to give a 7:1 mixture of mono-brominated product **IV.7** and dibromo-byproduct (7.07 g, 55%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

### (1*R*,2*R*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-Bis(2,5-diisopropylphenyl)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (IV.8)<sup>61</sup>



Chemical Formula: C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 532.8160

A solution of bromobenzenes mixture **IV.7** (1.54 g, 6.10 mmol, 2.2 equiv.) in toluene (6 mL) in a Schlenk tube was subjected to 3 freezing/pumping/thawing cycles. At room temperature, (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diphenylethylenediamine (500 mg, 2.36 mmol, 1equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (108 mg, 0.12 mmol, 5 mol%), and (±)-BINAP (220 mg, 0.36 mmol, 15 mol%) were added in one portion. The argon pressure was immediately resumed, and a very brief pump/back fill sequence was performed at room temperature. NaOt-Bu (680 mg,

## Partie expérimentale

---

7.10 mmol, 3 equiv.) was added and a very brief pump/back fill sequence was performed. Then the reaction was heated to 90 °C and sealed. The reaction medium was stirred for 48 h at 90 °C. After cooling down to room temperature, The crude residue was absorbed by addition of SiO<sub>2</sub> and the resulting solid was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) to give a yellow solid (1.36 g), which consists in a mixture of **IV.8** and its brominated derivatives. In order to eliminate bromine on arenes, the mixture was then dissolved in DMF (degassed). PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16.6 mg, 0.02 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.93 mL, 6.64 mmol) were added and the reaction was heated at 80 °C. Formic acid (0.15 mL, 4.03 mmol) was added, and the mixture was stirred for 16 h at 80 °C. A 1:1 mixture of Hexane/Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added, and the organic phase was successively washed with 1 N aqueous HCl solution, saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, and brine. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded pure diamine **IV.8** as a yellow solid (816 mg, 65% over two steps). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

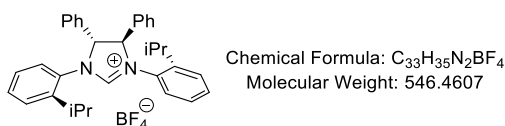
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7.31-7.24 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7.23-7.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.54 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H<sub>CHPh</sub>), 4.65 (s, 2H, H<sub>NH</sub>) 2.87 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>H-iPr</sub>), 2.60 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>H-iPr</sub>), 1.27 (hept, *J* = 6.8 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>). **R<sub>f</sub>** = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### GP 15 for the preparation of imidazolinium salts

To a solution of the appropriate diamine (1 equiv.) in (EtO)<sub>3</sub>CH was added NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (1 equiv) and few drops of formic acid. The reaction was heated at 120 °C for 12 h. Upon cooling to room temperature, Et<sub>2</sub>O was added and a white precipitate was briefly observed, but ultimately a thick oil formed. The mixture was then concentrated, and the residue was purified by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 80/20 to 30/70), and dried under high vacuum for 12 h to yield the imidazolinium salt as a hard foam.

**(4*R*,5*R*)-1,3-Bis(2-isopropylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (IV.1a)<sup>61</sup>**

## Partie expérimentale



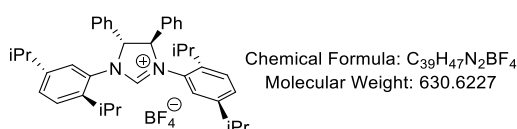
According to GP 15, diamine **IV.4** (1.75 g, 4.02 mmol),  $(EtO)_3CH$  (8.0 mL, 48.4 mmol),  $NH_4BF_4$  (441 mg, 4.02 mmol), and  $HCOOH$  (10 drops) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/ $EtOAc$ : 70/30 to 30/70) yielded product **IV.1a** as white crystals (1.83 g, 85%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.26 (s, 1H,  $H_{CH=N}$ ), 7.59 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.47-7.29 (m, 14H,  $H_{arom}$ ), 7.23 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.8$  Hz, 2H,  $H_{arom}$ ), 5.79 (s, 2H,  $H_{CHPh}$ ), 3.13 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $H_{H-iPr}$ ), 1.33 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ).

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 157.7 ( $C_{CH=N}$ ), 144.7 (2  $C_{arom}$ ), 133.0 (2  $C_{arom}$ ), 131.0 (2  $C_{arom}$ ), 131.0 (2  $C_{arom}$ ), 130.6 (2  $C_{arom}$ ), 129.9 (4  $C_{arom}$ ), 128.8 (4  $C_{arom}$ ), 128.6 (2  $C_{arom}$ ), 128.0 (2  $C_{arom}$ ), 126.9 (2  $C_{arom}$ ), 77.3 (2  $C_{CHPh}$ ), 28.8 (2  $C_{H-iPr}$ ), 24.8 (2  $C_{Me-iPr}$ ), 24.1 (2  $C_{Me-iPr}$ ).

**$^{19}F$  NMR** ( $CDCl_3$ , 375 MHz):  $\delta$  (ppm) -151.1.

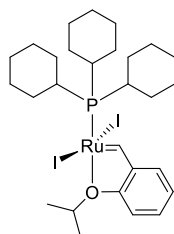
### (4*R*,5*R*)-1,3-Bis(2,5-diisopropylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate (**IV.1b**)<sup>61</sup>



According to GP 15, diamine **IV.8** (1.36 g, 2.55 mmol),  $(EtO)_3CH$  (8.50 mL, 51.1 mmol),  $NH_4BF_4$  (268 mg, 2.55 mmol), and  $HCOOH$  (3 drops) were used. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/ $EtOAc$ : 95/5 to 70/30) yielded compound **IV.1b** as white crystals (1.43 g, 89%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.16 (s, 1H,  $H_{CH=N}$ ), 7.48-7.46 (m, 4H,  $H_{arom}$ ), 7.43-7.34 (m, 8H,  $H_{arom}$ ), 7.19 (s, 4H,  $H_{arom}$ ), 5.82 (s, 2H,  $H_{CHPh}$ ), 3.10 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $H_{H-iPr}$ ), 2.84 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $H_{H-iPr}$ ), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ), 1.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ), 1.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $H_{Me-iPr}$ ).

**Diiodo(o-isopropoxyphenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium(II)**  
**(IV.10)**<sup>135</sup>

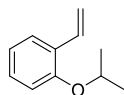


Chemical Formula: C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>I<sub>2</sub>OPRu  
Molecular Weight: 783,5197

To a solution of Hoveyda-Grubbs I catalyst (200 mg, 0,333mmol, 1 equiv.) in dry THF (28 mL) was added NaI (999 mg, 6.66 mmol, 20 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was dissolved in toluene, then filtered over a small pad of silica gel. The residue was washed with toluene until the filtrate was colorless. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to give the pure catalyst **IV.10** as a green solid (252 mg, 97%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.62-7.53 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.94-6.86 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.32 (m, 1H, H<sub>H-iPr</sub>), 2.41 (q,  $J$  = 11.8 Hz, 3H, H<sub>cy</sub>), 2.07-2.02 (m, 6H, H<sub>cy</sub>), 1.82 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H, H<sub>Me-iPr</sub>), 1.84-1.61 (m, 14H, H<sub>cy</sub>), 1.29-1.07 (m, 10H, H<sub>cy</sub>).

**1-Isopropoxy-2-vinylbenzene (I.18)**<sup>178</sup>



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O  
Molecular Weight: 162.2320

To a Schlenk flask containing methyl triphenyl phosphonium bromide (4.60 g, 12.9 mmol, 3 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (120 mL), was added a 1 M solution of *t*BuOK in THF (12.9 mL, 12.9 mmol, 3 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then a solution of aldehyde **IV.13'** (705 mg, 4.29 mmol, 1 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (30 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 90 min at 0 °C, then 20 h at room

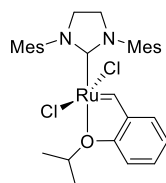
<sup>178</sup> Ahmed, T. S., Grandner, J. M., Taylor, B. L. H., Herbert, M. B., Houk, K. N., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **2018**, *37*, 2212–2216.

## Partie expérimentale

temperature. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added, and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 70$  mL). The combined organic layer were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ : 98/2) to afford alkene **I.18** as a colorless oil (341 mg, 49%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 7.49 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25-7.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.07 (dd,  $J = 17.8, 11.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.96-6.86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 5.74 (dd,  $J = 17.8, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 5.24 (dd,  $J = 11.2, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.55 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{H-iPr}}$ ), 1.36 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{H}_{\text{Me-iPr}}$ ).

### Hoveyda-Grubbs II catalyst (HG II)<sup>17</sup>



Chemical Formula:  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ORu}$   
Molecular Weight: 626,6280

To a Schlenk tube were successively added at room temperature 1-isopropoxy-2-vinylbenzene (19.1 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.), Grubbs I catalyst (100 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.),  $\text{CuCl}$  (12.8 mg, 0.13 mmol, 1.1 equiv.) and DCM (5 mL). The reaction mixture was heated at  $40^\circ\text{C}$  for 5 h, then the mixture was concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ : 95/5 to 90/10) gave **HG II** catalyst as a green solid (74 mg, quantitative). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

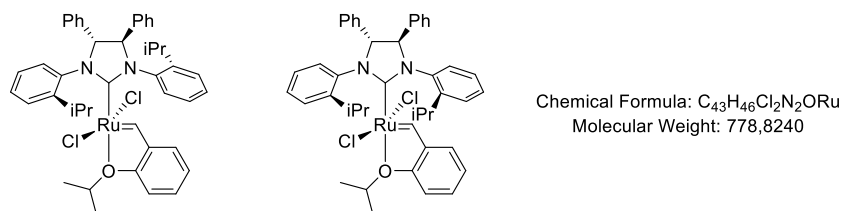
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 16.56 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ru=CH}}$ ), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.07 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.92 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4.89 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{H-iPr}}$ ), 4.17 (s, 4H,  $\text{H}_{\text{CH}_2\text{NAr}}$ ), 2.47 (s, 12H,  $\text{H}_{\text{Me-Ar}}$ ), 2.40 (s, 6H,  $\text{H}_{\text{Me-Ar}}$ ), 1.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{H}_{\text{Me-iPrO}}$ )  
 $R_f = 0.21$  (Cyclohexane/ $\text{EtOAc}$ : 60/40, revelation: UV and  $\text{KMnO}_4$ ).



## GP 16 for the preparation of Hoveyda-Grubbs pre-catalysts.

The appropriate imidazolium tetrafluoroborate salt (2 equiv.) was dried in preheated Schlenk flask at 65 °C for 4 h under high vacuum. After cooling down to room temperature, degassed toluene was added under argon atmosphere to obtain a 0.2 M carbene concentration. To this vigorously stirred suspension was added potassium *tert*-pentoxyde (1.7 M in toluene, 2.1 equiv.), and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. The Schlenk flask was placed in an oil bath preheated at 65 °C, and a solution of first generation Hoveyda–Grubbs complex (1 equiv.) in degassed toluene was added by cannulation. The progress of the reaction was monitored by TLC (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) and <sup>1</sup>H NMR spectra. After full consumption of Hoveyda-Grubbs I catalyst, the reaction mixture was cooled down to room temperature, and the solvent was evaporated. The crude residue was dissolved in the minimum of DCM, and absorbed by minimum of silica gel to undertake purification by chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5). The resulting residue was dissolved in the minimum of DCM/MeOH (1:5), concentrated slowly under reduced pressure and dried under high vacuum to give a green powder.

### Hoveyda-Grubbs II type Ru-catalyst (Ru-chiral 1)



According to GP 16, imidazolium salt **IV.1b** (569 mg, 1.04 mmol) in toluene (23 mL), Hoveyda-Grubbs I catalyst (313 mg, 0.52 mmol) in toluene (18 mL) and potassium *tert*-pentoxyde solution (0.64 mL, 1.09 mmol) were used. Purification yielded catalyst **Ru-chiral 1**, as a deep-green microcrystalline solid (207 mg, 51%, *anti/syn*: 60/40).

**M.p.** = 119-122 °C

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 16.55 (s, 1H, H<sub>Ru=CH</sub>), 8.63 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.72-7.22 (m, 16H, H<sub>arom</sub>), 7.21-6.99 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.89-6.81 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.6H, H<sub>CH-Ph</sub>), 5.43 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.4H, H<sub>CH-Ph</sub>), 5.14-5.11 (m, 1H, H<sub>CH-Ph</sub>), 4.96 (m, 1H, H<sub>H-iPrO</sub>), 3.68-3.56 (m, 1.60H, H<sub>H-iPr</sub>), 3.14 (hept, *J* = 6.7 Hz, 0.40H, H<sub>H-iPr</sub>), 1.60-1.54 (m, 4H, H<sub>Me</sub>), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H<sub>Me</sub>), 1.42-1.40 (m, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>Me</sub>), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sub>Me</sub>), 1.19-1.13 (m, 5H, H<sub>Me</sub>),

## Partie expérimentale

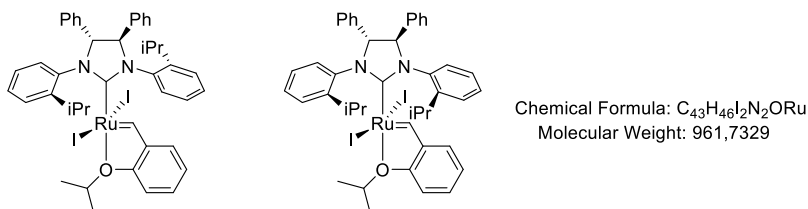
1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>Me</sub>), 0.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sub>Me</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 214.5 (C<sub>Ru=CH</sub>), 212.2 (C<sub>Ru=CH</sub>), 152.8 (C<sub>arom</sub>), 152.7 (C<sub>arom</sub>), 148.9 (C<sub>arom</sub>), 148.6 (C<sub>arom</sub>), 148.3, 144.5, 144.2, 140.6, 139.6, 139.4, 139.1, 138.3, 137.1, 137.0, 136.2, 133.6, 133.1, 132.5, 130.6, 129.8, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 127.5, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.6 (C<sub>arom</sub>), 126.4 (C<sub>arom</sub>), 122.4 (C<sub>arom</sub>), 122.3 (C<sub>arom</sub>), 122.2 (C<sub>arom</sub>), 113.0 (C<sub>arom</sub>), 113.0 (C<sub>arom</sub>), 82.3, 79.9, 77.2, 75.8, 31.9, 29.7, 29.4, 28.8, 28.3, 28.2, 27.7, 25.8, 25.7, 24.7, 24.4, 24.1, 23.1, 22.9, 22.7, 22.1, 22.0, 21.9, 21.7, 14.1.

R<sub>f</sub> = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M-Cl<sup>+</sup>) calcd for C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>2</sub>ORu: 743.2360, found: 743.2345.

### Hoveyda-Grubbs II type Ru-catalyst (Ru-chiral 2)



According to GP 16, imidazolium salt IV.a (585 mg, 1.07 mmol) in toluene (23 mL), diiodo-Hoveyda-Grubbs I catalyst IV.10 (419 mg, 0.54 mmol, 1 equiv) in toluene (25 mL) and potassium *tert*-pentoxide solution (0.66 mL, 1.12 mmol) were used. Purification yielded catalyst Ru-chiral 2, as a dark-green microcrystalline solid (220 mg, 43%, *anti/syn*: 55/45).

M.p. = 143-146 °C.

<sup>1</sup>H NMR major isomer (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 15.58 (s, 1H, H<sub>Ru=CH</sub>), 9.04 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.76-7.75 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58-7.51 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.24 (m, 13H, H<sub>arom</sub>), 7.23-7.16 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.98 (ddd,  $J = 7.9, 7.2, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.84-6.79 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.50 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sub>CH-Ph</sub>), 5.20 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sub>CH-Ph</sub>), 5.10-5.02 (m, 1H, H<sub>H-iPrO</sub>), 3.78-3.58 (m, 2H, H<sub>H-iPrAr</sub>), 1.59 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.49 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.32 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>).

<sup>1</sup>H NMR Minor isomer (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 15.63 (s, 1H, H<sub>Ru=CH</sub>), 9.00 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.01 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.71-7.69 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58-7.51 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.24 (m, 13H, H<sub>arom</sub>), 7.23-7.16 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.84-6.79 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 5.84 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.10-

## Partie expérimentale

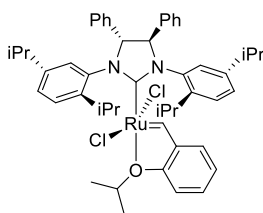
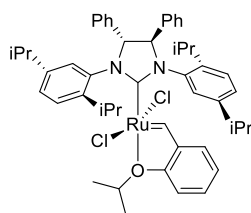
5.02 (m, 1H,  $H_{H-iPrO}$ ), 3.72-3.66 (m, 1H,  $H_{H-iPrAr}$ ), 3.21 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $H_{H-iPrAr}$ ), 1.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $H_{CH_3}$ ), 1.58 (m, 3H,  $H_{Me}$ ), 1.54 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $H_{Me}$ ), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_{Me}$ ), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_{Me}$ ), 0.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_{Me}$ ).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 216.8 ( $C_{Ru=CH}$ ), 215.6 ( $C_{Ru=CH}$ ), 153.4 ( $C_{arom}$ ), 153.4 ( $C_{arom}$ ), 149.5 ( $C_{arom}$ ), 148.4 ( $C_{arom}$ ), 147.0 ( $C_{arom}$ ), 146.9 ( $C_{arom}$ ), 144.3 ( $C_{arom}$ ), 144.0 ( $C_{arom}$ ), 140.3, 140.2, 139.2, 138.5, 138.2, 138.0, 137.6, 131.3, 131.1, 131.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.2, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 126.8, 126.3, 123.4 ( $C_{arom}$ ), 123.3 ( $C_{arom}$ ), 122.3 ( $C_{arom}$ ), 122.2 ( $C_{arom}$ ), 113.5 ( $C_{arom}$ ), 113.4 ( $C_{arom}$ ), 82.9, 80.1, 77.4, 76.1, 75.6, 75.5, 28.9, 28.2, 27.8, 27.6, 25.9, 25.8, 25.3, 25.2, 25.2, 23.7, 23.5, 23.0, 22.7, 22.6, 0.1.

$R_f = 0.78$  (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and  $KMnO_4$ ).

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  ( $M+H^+$ ) calcd for  $C_{43}H_{47}I_2N_2ORu$ : 962.0749, found: 962.0739.

### Hoveyda-Grubbs II type Ru-catalyst (Ru-chiral 3)



Chemical Formula:  $C_{49}H_{58}Cl_2N_2ORu$   
Molecular Weight: 862,9860

According to GP 16, imidazolium salt IV.b (564 mg, 0.88 mmol) in toluene (15 mL), Hoveyda-Grubbs I catalyst (264 mg, 0.44 mmol) in toluene (15 mL) and potassium *tert*-pentoxyde solution (0.54 mL, 0.92 mmol) were used. The reaction was heated at 65 °C for 40 h. Purification yielded catalyst Ru-chiral 3 as a dark-green solid (186 mg, 49%, *anti/syn*: 75/25).

M.p. = 120-122 °C

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 16.41 (s, 0.75H,  $H_{CH=Ru}$ ), 16.35 (s, 0.25H,  $H_{CH=Ru}$ ), 8.19 (d,  $J = 1.9$  Hz, 0.25H,  $H_{arom}$ ), 8.07 (d,  $J = 1.9$  Hz, 0.75H,  $H_{arom}$ ), 7.56-7.45 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 7.41-7.25 (m, 9H,  $H_{arom}$ ), 7.18-7.14 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.99 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.85-6.82 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 5.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.25H,  $H_{CHPh}$ ), 5.43 (d,  $J = 5.2$  Hz, 0.75H,  $H_{CHPh}$ ), 5.23 (d,  $J = 5.2$  Hz, 0.75H,  $H_{CHPh}$ ), 5.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.25H,  $H_{CHPh}$ ), 4.94 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $H_{H-iPrO}$ ), 3.84-3.59 (m, 2H,  $H_{H-iPrAr}$ ), 2.88-2.58 (m, 2H,  $H_{H-iPrAr}$ ), 1.58 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2.25H,  $H_{Me}$ ), 1.33 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $H_{Me}$ ), 1.28-1.23 (m, 7.5H,  $H_{Me}$ ), 1.19 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2.25H,  $H_{Me}$ ), 1.14-1.07 (m, 8.25H,  $H_{Me}$ ), 0.95-0.88 (m, 6H,  $H_{Me}$ ), 0.34 (d,  $J =$

## Partie expérimentale

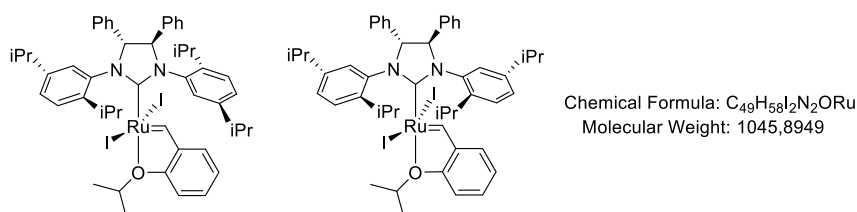
6.8 Hz, 0.75H, H<sub>Me</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 214.8 (C<sub>Ru=CH</sub>), 211.6 (C<sub>Ru=CH</sub>), 152.7 (C<sub>arom</sub>), 152.6 (C<sub>arom</sub>), 148.9 (C<sub>arom</sub>), 147.5 (C<sub>arom</sub>), 146.3 (C<sub>arom</sub>), 146.0 (C<sub>arom</sub>), 146.0, 145.8, 145.4, 144.6, 144.2, 140.9, 140.0, 139.5, 139.5, 138.3, 137.7, 135.8, 134.8, 134.7, 133.2, 131.6, 129.5, 129.4, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 128.2, 127.8, 127.1, 126.9, 126.7, 126.6, 126.5, 126.3, 122.3 (C<sub>arom</sub>), 122.2 (C<sub>arom</sub>), 122.2 (C<sub>arom</sub>), 122.1 (C<sub>arom</sub>), 113.0 (C<sub>arom</sub>), 81.8, 79.4, 77.4, 77.3, 76.5, 75.0, 74.8, 71.2, 33.6, 33.4, 33.2, 33.1, 28.6, 28.4, 28.1, 27.8, 26.3, 26.3, 24.9, 24.8, 24.7, 24.7, 24.5, 24.4, 24.2, 23.9, 23.4, 23.1, 23.1, 22.8, 22.4, 22.3, 22.0, 21.6, 21.6, 21.5.

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M-Cl<sup>+</sup>) calcd for C<sub>49</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>2</sub>ORu: 827.3286, found: 827.3276.

### Hoveyda-Grubbs II type Ru-catalyst (Ru-chiral 4)



**According to GP 16**, imidazolinium salt **IV.b** (376 mg, 0.596 mmol) in toluene (10 mL), Diiodo-Hoveyda-Grubbs I catalyst (389 mg, 0.64 mmol) in toluene (25 mL) and potassium *tert*-pentoxide solution (0.38 mL, 0.64 mmol) were used. The reaction was heated at 65 °C for 23 h. Purification by flash chromatography (Pentane/Acetone: 98/2) yielded catalyst **Ru-chiral 4** as a dark-green solid (78 mg, 15%).

Two fractions were isolated: fraction 1: 18 mg, *anti/syn*: 78:22; fraction 2: 60 mg, *anti/syn*: 67:33).

**M.p.** = 125-127 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Major isomer** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 15.38 (s, 1H, H<sub>Ru=CH</sub>), 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.63 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58-7.50 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.47-7.45 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.40-7.25 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.16-7.12 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.89-6.78 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.31 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.06-4.97 (m, 1H, H<sub>H-iPrO</sub>), 3.87-3.72 (m, 2H, H<sub>H-iPrO</sub>), 2.98-2.86 (m, 1H, H<sub>H-iPrAr</sub>), 2.98-2.86 (m, 1H, H<sub>H-iPrAr</sub>), 1.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz,

## Partie expérimentale

3H, H<sub>Me</sub>), 1.02 (d,  $J = 5.3$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 0.89 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 0.87 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>).

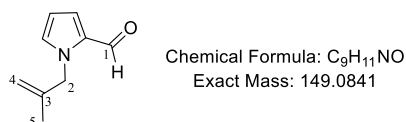
**<sup>1</sup>H NMR Minor isomer** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 5.39 (s, 1H, H<sub>Ru=CH</sub>), 8.56 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.86 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.67-7.63 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.58-7.50 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40-7.25 (m, 9H, H<sub>arom</sub>), 7.16-7.12 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.89-6.78 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 5.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>CHPh</sub>), 5.06-4.97 (m, 1H, H<sub>H-iPrO</sub>), 3.78-3.72 (m, 1H, H<sub>H-iPrAr</sub>), 3.16 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>H-iPrO</sub>), 2.98-2.86 (m, 2H, H<sub>H-iPrAr</sub>), 1.69 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.51 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.42 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.21 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.03 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 0.91 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>), 0.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H<sub>Me</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 216.4 (C<sub>Ru=CH</sub>), 214.4 (C<sub>Ru=CH</sub>), 153.3 (C<sub>arom</sub>), 153.2 (C<sub>arom</sub>), 148.8 (C<sub>arom</sub>), 147.4 (C<sub>arom</sub>), 146.9, 146.6, 146.5, 145.2, 144.7, 144.5, 144.3, 144.1, 140.6, 140.3, 140.3, 139.7, 138.4, 138.1, 136.4, 135.2, 133.0, 132.1, 131.2, 130.8, 130.7, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.4, 127.3, 127.3, 127.0, 126.7, 126.6, 126.5 (C<sub>arom</sub>), 126.2 (C<sub>arom</sub>), 123.1 (C<sub>arom</sub>), 122.9 (C<sub>arom</sub>), 122.1 (C<sub>arom</sub>), 113.4 (C<sub>arom</sub>), 113.3 (C<sub>arom</sub>), 82.4, 79.5, 77.4, 76.6, 75.7, 75.6, 33.7, 33.6, 32.7, 32.6, 28.6, 28.3, 27.6, 26.4, 25.8, 25.6, 25.6, 25.4, 25.2, 24.4, 24.2, 24.1, 23.8, 23.7, 23.5, 23.5, 22.4, 22.4, 22.2, 21.9, 21.5, 21.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (M+H<sup>+</sup>) calcd for C<sub>49</sub>H<sub>59</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ORu: 1046.1690, found: 1046.1666.

## XIII. Synthesis of CAAC and CAArC Ligands

### 1-(2-Methylallyl)--pyrrole-2-carboxaldehyde (V.56)<sup>158</sup>



To a solution of pyrrole-2-carboxaldehyde (1.0 g, 10.5 mmol, 1 equiv.) in DMF (39 mL) was added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.11 g, 12.6 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 32 min. The 3-bromo-2-methylpropene (1.27 mL, 12.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise, and the mixture was stirred overnight at room temperature. Water (30 mL) was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water, then brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude

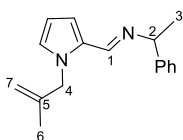
## Partie expérimentale

product was purified by flash chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give compound **V.56** as a colorless oil in 86% yield (1.35 g, 86%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 9.54 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.96-6.92 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.26 (dd, *J* = 3.6, 2.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 4.91-4.89 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 4.86-4.82 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 4.50-4.46 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.71 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H<sub>5</sub>).

**Rf** = 0.6 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### 1-(1-(2-Methylallyl)-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-(1-phenylethyl)methanimine (**V.54**)<sup>159</sup>

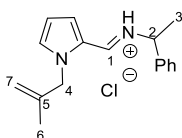


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 252.1626

To a solution of 1-phenylethan-1-amine (1.16 mL, 9.04 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (33 mL) were added anhydrous MgSO<sub>4</sub> (4.10 g) and aldehyde **V.56** (1.35 g, 9.04 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred for 2 days at room temperature then the solid was filtered off through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude imine **V.54**, which was used in the next step without any further purification (2.09 g, 93% purity estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, red oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.41-7.30 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.29-7.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.75 (dd, *J* = 3.8, 3.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.49 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.17 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.07 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.78 (m, 1H, H<sub>7a</sub>), 4.42 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 4.32 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.69 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 3H, H<sub>6</sub>), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>3</sub>).

### (*E*)-*N*-((1-(2-Methylallyl)-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-1-phenylethan-1-aminium chloride (**V.58**)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Cl  
Exact Mass: 288.6204

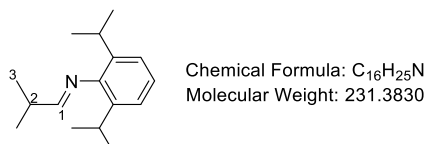
To a solution of imine **V.54** (1.64 g, 93% purity estimated) in hexane (24 mL) were

## Partie expérimentale

added a 2 M solution of HCl (3.2 mL, 6.49 mmol) at -78 °C. Precipitation of a white powder was immediately observed. After 15 min of stirring at -78 °C, the mixture was warmed up to room temperature and stirring was continued for further 15 min. The white precipitate was filtered, washed with hexanes (2 x 20 mL), and dried under vacuum to afford alkenyl iminium salt **V.58** (1.63 g, 76% over the two steps).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 14.16 (s, 1H, H<sub>NH</sub>), 8.64 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.88 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.49-7.45 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.43-7.34 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.13 (dd, *J* = 2.3, 1.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.37 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.17 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.77-4.75 (m, 1H, H<sub>7a</sub>), 4.53 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4.39-4.38 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 1.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 1.51 (m, 3H, H<sub>6</sub>).

### (*E*)-*N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-2-methylpropan-1-imine (**V.43**)<sup>156</sup>

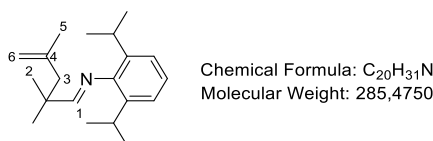


To a solution of 2,6-diisopropylaniline (6.0 g, 30.5 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (18 mL) were added anhydrous MgSO<sub>4</sub> (3.70 g) and isobutylaldehyde (5.60 mL, 61.45 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred for 3 days at room temperature, then the solid was filtered off through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting brown oil was distilled under reduced pressure to give imine **V.43** as a brown oil (7.06 g, quantitative). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**B.p.** = 84 °C-88 °C (0.01 mbar)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.13-7.00 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>H-iPr</sub>), 2.71 (dhept, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H<sub>3</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H<sub>Me-iPr</sub>).

### (*E*)-*N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-2,2,4-trimethylpent-4-en-1-imine (**V.44**)<sup>149b</sup>

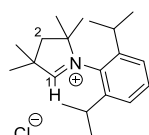


## Partie expérimentale

Imine **V.43** (866 mg, 3.74 mmol, 1 equiv.) was dissolved in Et<sub>2</sub>O (7 mL) and the solution was cooled to -78 °C. A 2.31 M solution of *n*-BuLi in hexane (1.62 mL, 3.74 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. After 10 min, the mixture turned yellow and was allowed to warm up to room temperature. The solution was then stirred for further 2 h and was cooled down to -78 °C. 3-Bromo-2-methylpropene (0.38 mL, 3.74 mmol, 1 equiv.) was slowly added and after 10 min of stirring, the mixture was allowed to warm up to room temperature. Stirring was continued overnight. The resulting mixture was diluted with cyclohexane and water, then the aqueous layer was extracted with cyclohexane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to provide crude imine **V.44** which was used without any further purification for the next step (purity estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: >87%, pale orange oil). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.56 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.13-7.00 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 4.91 (m, 1H, H<sub>6a</sub>), 4.76 (m, 1H, H<sub>6b</sub>), 2.93 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>H-iPr</sub>), 2.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.82 (m, 3H, H<sub>5</sub>), 1.26 (s, 6H, H<sub>2</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H<sub>Me-iPr</sub>).

### 1-(2,6-Diisopropylphenyl)-2,2,4,4-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-1-ium chloride (**V.45**)<sup>149b</sup>



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>ClN  
Molecular Weight: 321.9330

The crude imine **V.44** (3.74 mmol estimated, 1 equiv.) was dissolved in acetonitrile (10 mL) and the solution was cooled down to -78 °C. A 2 M solution of HCl in Et<sub>2</sub>O (1.85 mL, 3.74 mmol, 1 equiv.) were added dropwise. The resulting suspension was allowed to warm up to room temperature and was heated at 55 °C for 24 h. After cooling down to room temperature, the precipitate was collected by filtration and all volatiles were evaporated from the filtrate in vacuum, to provide a beige solid. This crude product was recrystallized in Et<sub>2</sub>O, then in cyclohexane to give azolium salt **V.45** (452 mg, 37% over 2 steps from **V.43**) as a white solid that was dried in vacuum and stored under argon atmosphere. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

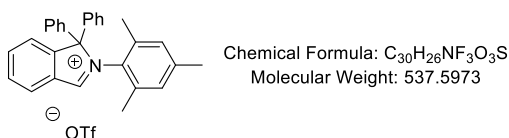
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 11.18 (s, H, H<sub>1</sub>), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>),



## Partie expérimentale

7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 2.64 (h,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $H_{\text{H-iPr}}$ ), 2.38 (s, 2H,  $H_2$ ), 1.77 (s, 6H,  $H_{\text{Me}}$ ), 1.53 (s, 6H,  $H_{\text{Me}}$ ), 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $H_{\text{Me-iPr}}$ ), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H,  $H_{\text{Me-iPr}}$ ).

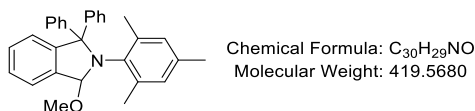
### 2-Mesityl-1,1-diphenyl-1*H*-isoindol-2-ium triflate (V.49)<sup>78b</sup>



To a solution of 2-bromobenzaldehyde (942 mg, 5.09 mmol, 1 equiv.) in toluene (10 mL) in a micro-wave tube was added 2,4,6-trimethylaniline (0.72 mL, 5.09 mmol, 1 equiv.). The mixture was heated under microwave irradiation (300 W) at 170 °C for 1 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum. Imine intermediate was formed in quantitative yield (1.54 g, 5.09 mmol) and was directly dissolved in Et<sub>2</sub>O (13.6 mL, 0.38 M). A 2.16 M solution of *n*-BuLi in hexane (2.47 mL, 5.34 mmol, 1.05 equiv.) was added dropwise at -78 °C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Then a solution of diphenyl ketone (973 mg, 5.34 mmol, 1.05 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (9 mL) was added at -78 °C and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for further 30 min. Trifluoromethanesulfonic anhydride (0.90 mL, 5.34 mmol, 1.05 equiv.) was finally added dropwise at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After filtration, the solid residue (**crude compound V.49**) was washed with Et<sub>2</sub>O (10 × 3 mL), transferred into a round-bottomed flask and dissolved in DCM (30 mL). The organic solvent was removed by evaporation to give the corresponding isoindolium salt **V.49** (1.09 g, 40%) as pale yellow solid. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  (ppm) 10.10 (s, 1H,  $H_{\text{CH=N}}$ ), 8.79-8.47 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.50-7.25 (m, 7H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.12-7.06 (m, 4H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.76 (s, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 2.26 (s, 3H,  $H_{\text{Me}}$ ), 1.38 (s, 6H,  $H_{\text{Me}}$ ).

### 2-Mesityl-3-methoxy-1,1-diphenylisoindoline (V.50)<sup>157</sup>

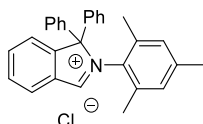


## Partie expérimentale

To a solution of isoindolium triflate **V.49** (1.23 g, 2.29 mmol, 1 equiv.) in MeOH (11.5 mL) was added anhydrous triethylamine (0.48 mL, 3.43 mmol, 1.5 equiv.), and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was dissolved/suspended in anhydrous Et<sub>2</sub>O (2 x 11 mL, dry hexane can be also used) and filtered. The filtrate was evaporated to dryness to yield the pure isoindoline **V.50** as a white powder (848 mg, 88%). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 7.66-7.51 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.29 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.24-7.08 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.05-6.88 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 6.43-6.41 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.72-6.71 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 5.95 (s, 1H, H<sub>OCH</sub>), 3.50 (s, 3H, H<sub>OMe</sub>), 2.20 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 2.13 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.37 (s, 3H, H<sub>Me</sub>).

### 2-Mesityl-1,1-diphenyl-1*H*-isoindol-2-ium chloride (**V.51**)<sup>157</sup>



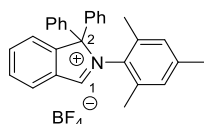
Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NCl  
Molecular Weight: 423.984

Isoindoline **V.50** (841 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in Et<sub>2</sub>O (20 mL) in a 100 mL beaker. Water (10 mL) was added, then a 2 M solution of HCl (20 mL, 20 mmol, 10 equiv.) was added dropwise under vigorous stirring. After the addition of HCl, formation of a precipitate was observed, and the reaction mixture was stirred for further 45 min. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The residue was dried *in vacuo* to give iminium salt **V.51** as a white crystalline powder (846 mg) which was used without any further purification for the next step. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 10.05 (s, 1H, H<sub>CH=N</sub>), 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46-7.38 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.31-7.23 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.09-7.04 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 6.75 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 2.25 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.36 (s, 6H, H<sub>Me</sub>).

### 2-Mesityl-1,1-diphenyl-1*H*-isoindol-2-ium tetrafluoroborate (**V.52**)

## Partie expérimentale



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>NBF<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 475.3377

To a solution of isoindolium chloride **V.51** (846 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.) in acetone (27 mL) was added NaBF<sub>4</sub> (220 mg, 2.0 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. DCM and water were added, and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in the minimum of DCM and precipitation was undertaken by adding Et<sub>2</sub>O. Filtration provided the tetrafluoroborate salt **V.52** as a white solid (200 mg, 20% over two steps).

**M.p.** = 234-236 °C

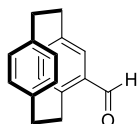
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 9.92 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.94 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.81 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.45-7.41 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.30-7.26 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.10-7.07 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 6.76 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 2.26 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 1.38 (s, 6H, H<sub>Me</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 177.4 (C<sub>1</sub>), 155.3 (C<sub>arom</sub>), 141.7 (C<sub>arom</sub>), 137.8 (C<sub>arom</sub>), 136.0 (2 C<sub>arom</sub>), 133.5 (C<sub>arom</sub>), 132.2 (C<sub>arom</sub>), 131.1 (C<sub>arom</sub>), 131.0 (C<sub>arom</sub>), 130.7 (2 C<sub>arom</sub>), 130.6 (C<sub>arom</sub>), 130.4 (2 C<sub>arom</sub>), 130.4 (4 C<sub>arom</sub>), 129.0 (4 C<sub>arom</sub>), 125.7 (C<sub>arom</sub>), 95.2 (C<sub>arom</sub>), 77.4 (C<sub>2</sub>), 21.0 (C<sub>Me</sub>), 19.1 (2 C<sub>Me</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 375 MHz): δ (ppm) -151.2.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (M+Na<sup>+</sup>) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N: 388.2064, found: 388.2064.

### (+/-)-4-Formyl[2.2]paracyclophane (rac-I.131)<sup>79</sup>



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O  
Molecular Weight: 236.3140

To a solution of [2.2]paracyclophane (5.07 g, 24.4 mmol, 1 equiv.) in DCM (225 mL) were successively added titanium(IV)chloride (5.50 mL, 50.4 mmol, 2.07 equiv.) and α,α-dichloromethyl methyl ether (2.40 mL, 27.2 mmol, 1.11 equiv.). The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature. Water (225 mL) was slowly added at 0 °C, and the resulting mixture was stirred for 2 h until complete decolorization of the turquoise mixture. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 80 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered

## Partie expérimentale

and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) afforded aldehyde **rac-I.131** (3.80 g, 66%) as a white solid.

### (*S<sub>p</sub>*)-4-Formyl[2.2]paracyclophane (**S<sub>p</sub>-I.131**)<sup>79</sup>

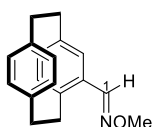
In a flask equipped with a Dean-Stark apparatus, racemic aldehyde **rac-I.131** (2.36 g, 10.0 mmol) and (*R*)-phenylethylamine (1.21 g, 10.0 mmol) were dissolved in toluene (80 mL). The reaction mixture was heated at 150 °C for 44 h to form the 2 imine diastereoisomers. The solvent was evaporated and the mixture of diastereoisomers was recrystallized four times (50 mL, 30 mL, 20 mL and 20 mL) from hexane. The precipitated [*S<sub>p</sub>*,*R*]-imine product was obtained as yellow crystals (306 mg, 13%). This imine was then subjected to hydrolysis during purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2 to 95/5) to yield the enantiopure aldehyde (**S<sub>p</sub>-I.131**) in 97% enantiomeric excess (97% ee). Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 9.95 (s, 1H, H<sub>CHO</sub>), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.74 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.61-6.34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 4.18-4.05 (m, 1H, H<sub>CH2</sub>), 3.34-2.88 (m, 7H, H<sub>CH2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

**Chiral HPLC:** Chiralpak cellulose OD, Normal phase, room temperature, Hexane/iPrOH 90/10, flow = 1.0 mL/min, 254 nm, V<sub>Inj</sub>: 20 μL, t<sub>major</sub> = 12.05 min, t<sub>minor</sub> = 16.47 min.

### (+/-)-4-Formyl[2.2]paracyclophan-*O*-methyldoxime (**rac-V.61**)<sup>160</sup>



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO  
Molecular Weight: 265.3560

To a solution of methoxyamine hydrochloride (779 mg, 9.33 mmol, 1.2 equiv.) and dry pyridine (2.50 mL, 31.1 mmol, 4 equiv.) in DCM (23 mL) was added racemic aldehyde **rac-I.131** (1.84 g, 7.78 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 22 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude

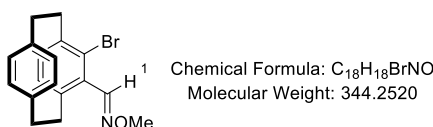
## Partie expérimentale

residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) to yield the *O*-methyloxime **rac-V.61** (2.10 g, quantitative) as a white solid. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.08 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.64-6.45 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 4.03 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 3.69-3.55 (m, 1H, H<sub>CH2</sub>), 3.24-2.78 (m, 7H, H<sub>CH2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.64 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### (+/-)-4-Bromo-5-formyl[2.2]paracyclophan-*O*-methyloxime (**rac-V.62**)<sup>160</sup>

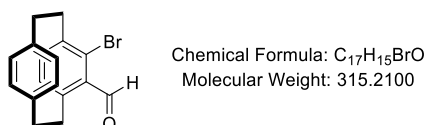


Racemic oxime **rac-V.61** (1.79 g, 6.73 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of *N*-bromosuccinimide (1.44 g, 8.08 mmol, 1.2 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (428 mg, 1.91 mmol, 0.28 equiv.) and CF<sub>3</sub>COOAg (421 mg, 1.91 mol, 0.28 equiv.) in DCE (100 mL). The reaction mixture was stirred for 20 h at 100 °C. The reaction medium was diluted with DCM (70 mL) and water (70 mL), and the aqueous layer was extracted with DCM (2 × 70 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered through Celite and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) yielded the brominated *O*-methyloxime **rac-V.62** (1.33 g, 57%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 8.14 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.99-6.95 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.63-6.48 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 4.03 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 3.86 (ddd, *J* = 12.6, 8.6, 3.6 Hz, 1H, H<sub>CH2</sub>), 3.55-3.43 (m, 1H, H<sub>CH2</sub>), 3.23-2.77 (m, 6H, H<sub>CH2</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.87 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### (+/-)-4-Bromo-5-formyl[2.2]paracyclophane (**rac-V.60**)<sup>160</sup>



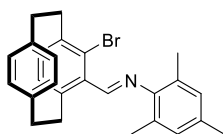
## Partie expérimentale

Racemic oxime **rac-V.62** (300 mg, 0.87 mmol, 1 equiv.), formaldehyde (37% solution in water, 0.66 mL, 8.71 mmol, 10 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid (331 mg, 1.74 mmol, 2 equiv.) were dissolved in a 10:1 mixture of THF and water (20 mL) in a microwave tube. The reaction mixture was heated for 7 h under microwave irradiation (150 W) at 120 °C. The solvents were removed under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: 98/2) to yield the brominated aldehyde **rac-V.60** (250 mg, 91%) as a white solid. Spectroscopic data were in accordance to those provided previously in the literature.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) 10.09 (s, 1H, H<sub>CHO</sub>), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2H H<sub>arom</sub>), 6.68-6.59 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.48 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.39 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 3.92 (ddd, *J* = 12.4, 8.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.59 (ddd, *J* = 12.8, 9.6, 2.8 Hz, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.27-3.01 (m, 4H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.96-2.75 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10, revelation: UV and KMnO<sub>4</sub>).

### (+/-)-(E)-1-(13-Bromo-1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12-yl)-N-mesityl methanimine (**rac-V.63**)



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrN  
Molecular Weight: 432.4050

To a solution of racemic aldehyde **rac-V.60** (433 mg, 1.37 mmol, 1 equiv.) in dry toluene (10 mL) was added molecular sieves (4Å), and 2,4,6-trimethyl-aniline (193 μL, 1.37 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 4 days. After cooling down to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure to give pure imine **rac-V.63** without any further purification (594 mg, quantitative, yellow solid). Analyses are in progress.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.28 (s, 1H, H<sub>CH=N</sub>), 6.99-6.94 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.67-6.63 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 6.59-6.55 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 4.28 (ddd, *J* = 12.6, 10.1, 2.5 Hz, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.55 (ddd, *J* = 13.3, 10.2, 2.6 Hz, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 3.27-3.05 (m, 4H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.98-2.86 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2.32 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 2.27 (s, 6H, H<sub>Me</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 164.6 (C<sub>CH=N</sub>), 149.7 (C<sub>arom</sub>), 143.0 (C<sub>arom</sub>), 140.1 (C<sub>arom</sub>), 140.1 (C<sub>arom</sub>), 139.1 (C<sub>arom</sub>), 135.85 (C<sub>arom</sub>), 134.7 (C<sub>arom</sub>), 134.4 (C<sub>arom</sub>), 133.3 (C<sub>arom</sub>), 133.3 (C<sub>arom</sub>), 133.0 (C<sub>arom</sub>), 130.8 (C<sub>arom</sub>), 130.8 (C<sub>arom</sub>), 129.1 (3 C<sub>arom</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 127.1 (C<sub>arom</sub>), 35.8 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 35.2 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 34.6 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 33.4 (C<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 20.8 (C<sub>Me-Ph</sub>),

19.2 (2 C<sub>Me-Ph</sub>).

## Bibliographie

- <sup>1</sup> Waterman, R., *Organometallics*, **2013**, *32*, 7249–7263.
- <sup>2</sup> a) Grubbs, R. H., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117–7140; b) Schuster, M., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2036–2056.
- <sup>3</sup> Anderson, A. W., Merckling, N. G., Polymeric Bicyclo-(2, 2, 1)-2-Heptene, **1955**, US2721189A.
- <sup>4</sup> Banks, R. L., Bailey, G. C., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1964**, *3*, 170–173.
- <sup>5</sup> a) Tejada, G., Belov, D. S., Fenoll, D. A., Rue, K. L., Tsay, C., Solans-Monfort, X., Bukhryakov, K. V., *Organometallics*, **2022**, *41*, 361–365; b) Hou, X., Nomura, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11840–11849.
- <sup>6</sup> Herisson, J.-L., Chauvin, Y., *Makromol. Chem.*, **1971**, *141*, 161–176.
- <sup>7</sup> Wengrovius, J., Schrock, R. R., Churchill, M. R.; Missert, J. R., Youngs, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4515–4516.
- <sup>8</sup> Schrock, R. R., Murdzek, J. S., Bazan, G. C., Robbins, J., DiMare, M., O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3875–3886.
- <sup>9</sup> Nguyen, S. T., Johnson, L. K., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974–3975.
- <sup>10</sup> Fu, G. C., Nguyen, S. T., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9856–9857.
- <sup>11</sup> Schwab, P., France, M. B., Ziller, J. W., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2039–2041.
- <sup>12</sup> Schwab, P., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100–110.
- <sup>13</sup> Jafarpour, L., Schanz, H.-J., Stevens, E.D., Nolan, S.P., *Organometallics*, **1999**, *18*, 5416–5419.
- <sup>14</sup> Scholl, M., Trnka, T. M., Morgan, J. P., Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2247–2250.
- <sup>15</sup> Huang, J. K., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Petersen, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674–2678.
- <sup>16</sup> Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 791–799.
- <sup>17</sup> Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Gray, B. L., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168–8179.
- <sup>18</sup> a) Michrowska, A., Bujok, R., Harutyunyan, S., Sashuk, V., Dolgonos, G., Grela, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9318–9325; b) Rix, D., Caijo, F., Laurent, I., Boeda, F., Clavier, H., Nolan, S. P., Mauduit, M., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4225–4228; c) Anderson, D. R., Ung, T., Mkrtumyan, G., Bertrand, G., Grubbs, R. H., Schrodi, Y., *Organometallics*, **2008**, *27*, 563–566.
- <sup>19</sup> a) Endo, K., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8525–8527; b) Love, J. A., Morgan, J. P., Trnka, T. M., Grubbs, R. H. *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 4207–4209; c) Choi, T. L., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1743–1746.
- <sup>20</sup> a) O'Leary, D. J., Blackwell, H. E., Washenfelder, R. A., Grubbs, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7427–7430; b) Blackwell, H. E., O'Leary, D. J., Chatterjee, A. K., Washenfelder, R. A., Bussmann, D. A., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 58–71.



## Bibliographie

---

- <sup>21</sup> Chatterjee, A. K., Choi, T.-L., Sanders, D. P., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360–11370.
- <sup>22</sup> Forbes, M. D., Patton, J. T., Myers, T. L., Maynard, H. D., Smith Jr, D. W., Schulz, G. R., Wagener, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10978–10980.
- <sup>23</sup> Fu, G. C., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5426–5427.
- <sup>24</sup> Crimmins, M. T., King, B. W., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4192–4193.
- <sup>25</sup> Overkleeft, H. S., Pandit, U. K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 547–550.
- <sup>26</sup> a) Robson, D. A., Gibson, V. C., Davies, R. G., North, M., *Macromolecules*, **1999**, *32*, 6371–6373; b) Bielawski, C., Grubbs, R. H., *Macromolecules*, **2001**, *34*, 8838–8840.
- <sup>27</sup> Choi, T.-L., Grubbs, R. H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 1743–1746.
- <sup>28</sup> Bielawski, C. W., Benitez, D., Grubbs, R. H., *Science*, **2002**, *297*, 2041–2044.
- <sup>29</sup> a) Diver, S. T., Giessert, A. J., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1317–1382; b) Michelet, V., Toullec, P. Y., Genêt, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268–4315.
- <sup>30</sup> Kinoshita, A., Mori, M., *Synlett*, **1994**, 1020–1022.
- <sup>31</sup> Giessert, A. J., Brazis, N. J., Diver, S. T., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3819–3822.
- <sup>32</sup> Lee, Y.-J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10652–10661.
- <sup>33</sup> Katz, T. J., McGinnis, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1592–1594
- <sup>34</sup> Zier, M. L., Colombel-Rouen, S., Ehrhorn, H., Bockfeld, D., Trolez, Y., Mauduit, M., Tamm, M. *Organometallics*, **2021**, *40*, 2008–2015.
- <sup>35</sup> Cui, M., Sung, H. H., Williams, I. D., Jia, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 6349–6360.
- <sup>36</sup> a) Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 945–950; b) Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4592–4633; c) Hoveyda, A. H., Malcolmson, S. J., Meek, S. J., Zhugralin, A. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 34–44; d) Kress, S., Blechert, S., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *41*, 4389–4408; e) Stenne, Brice, Shawn K. Collins., *Theory and Practice*, **2014**, 233–267; d) Montgomery, T. P., Johns, A. M., Grubbs, R. H., *Catalysts*, **2017**, *7*, 87.
- <sup>37</sup> a) McConville, D. H., Wolf, J. R., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4413–4414. b) Totland, K. M., Boyd, T. J., Lavoie, G. G., Davis, W. M., R. R. Schrock, R. R., *Macromolecules*, **1996**, *29*, 6114–6125.
- <sup>38</sup> a) Fujimura, O., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2499–2500; b) Fujimura, O., Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 824–832.
- <sup>39</sup> Alexander, J. B., La, D. S., Cefalo, D. R., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4041–4042.
- <sup>40</sup> La, D. S., Alexander, J. B., Cefalo, D. R., Graf, D. D., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9720–9721.
- <sup>41</sup> a) Zhu, S. S., Cefalo, D. R., La, D. S., Jamieson, J. Y., Davis, W. M., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8251–8259; b) Tsang, W. P., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Organometallics*, **2001**, *20*, 5658–5669; c) Aeilts, S. L., Cefalo, D. R., Bonitatebus, Jr, P. J., Houser, J. H., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1452–1456.
- <sup>42</sup> Weatherhead, G. S., Houser, J. H., Ford, J. G., Jamieson, J. Y., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9553–9559.

## Bibliographie

---

- <sup>43</sup> Kiely, A. F., Jernelius, J. A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2868–2869.
- <sup>44</sup> Dolman, S. J., Sattely, E. S., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6991–6997.
- <sup>45</sup> Dolman, S. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4899–4902.
- <sup>46</sup> Sattely, E. S., Cortez, G. A., Moebius, D. C., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8526–8533.
- <sup>47</sup> Jernelius, J. A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7345–7351.
- <sup>48</sup> Lee, A. L., Malcolmson, S. J., Puglisi, A., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5153–5157.
- <sup>49</sup> a) La, D. S., Ford, J. G., Sattely, E. S., Bonitatebus, P. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11603–11604; b) La, D. S., Sattely, E. S., Ford, J. G., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7767–7778.
- <sup>50</sup> Weatherhead, G. S., Ford, J. G., Alexanian, E. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1828–1829.
- <sup>51</sup> Cefalo, D. R., Kiely, A. F., Wuchrer, M., Jamieson, J. Y., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3139–3140.
- <sup>52</sup> Tsang, W. P., Jernelius, J. A., Cortez, G. A., Weatherhead, G. S., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2591–2596.
- <sup>53</sup> a) Malcolmson, S. J., Meek, S. J., Sattely, E. S., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *Nature*, **2008**, *456*, 933–937; b) Sattely, E. S., Meek, S. J., Malcolmson, S. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 943–953.
- <sup>54</sup> Meek, S. J., Malcolmson, S. J., Li, B., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16407–16409.
- <sup>55</sup> Flook, M. M., Jiang, A. J., Schrock, R. R., Muller, P., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7962–7963.
- <sup>56</sup> Ibrahim, I., Yu, M., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3844–3845; b) Yu, M., Ibrahim, I., Hasegawa, M., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2788–2799.
- <sup>57</sup> Lee, Y. J., Schrock, R. R., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 10652–10661.
- <sup>58</sup> Zhao, Y., Hoveyda, A. H., Schrock, R. R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 784–787.
- <sup>59</sup> Heppekausen, J., Fürstner, A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7829–7832.
- <sup>60</sup> Seiders, T. J., Ward, D. W., Grubbs, R. H., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3225–3228.
- <sup>61</sup> Funk, T. W., Berlin, J. M., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1840–1846.
- <sup>62</sup> Costabile, C., Cavallo, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9592–9600; b) Correa, A., Cavallo, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13352–13353.
- <sup>63</sup> Berlin, J. M., Goldberg, S. D., Grubbs, R. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7591–7595.
- <sup>64</sup> a) Fournier, P. A., Collins, S. K., *Organometallics*, **2007**, *26*, 2945–2949; b) Fournier, P. A., Savoie, J., Stenne, B., Bédard, M., Grandbois, A., Collins, S. K., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8690–8695.

## Bibliographie

---

- <sup>65</sup> a) Stenne, B., Timperio, J., Savoie, J., Dudding, T., Collins, S. K., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2032–2035; b) Savoie, J., Stenne, B., Collins, S. K., *Adv. Syn. Cata.*, **2009**, *351*, 1826–1832.
- <sup>66</sup> Paradiso, V., Bertolasi, V., Grisi, F., *Organometallics*, **2014**, *33*, 5932–5935; b) Paradiso, V., Bertolasi, V., Costabile, C., Grisi, F., *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 561–571; c) Paradiso, V., Menta, S., Pierini, M., Della Sala, G., Ciogli, A., Grisi, F., *Catalysts*, **2016**, *6*, 177; d) Paradiso, V., Bertolasi, V., Costabile, C., Caruso, T., Dąbrowski, M., Grela, K., Grisi, F., *Organometallics*, **2017**, *36*, 3692–3708.
- <sup>67</sup> Tiede, S., Berger, A., Schlesiger, D., Rost, D., Lühl, A., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 3972–3975.
- <sup>68</sup> Kannenberg, A., Rost, D., Eibauer, S., Tiede, S., Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3299–3302.
- <sup>69</sup> Karras, M., Dąbrowski, M., Pohl, R., Rybáček, J., Vacek, J., Bednárová, L., Schmidt, B., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 10994–10998.
- <sup>70</sup> Morvan, J., Vermersch, F., Zhang, Z., Falivene, L., Vives, T., Dorcet, V., Roisnel, T., Crévisy, C., Cavallo, L., Vanthuyne, N., Bertrand, G., Jazzar, R., Mauduit, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 19895–19901.
- <sup>71</sup> a) Van Veldhuizen, J. J., Garber, S. B., Kingsbury, J. S., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4954–4955; b) Van Veldhuizen, J. J., Gillingham, D. G., Garber, S. B., Kataoka, O., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12502–12508.
- <sup>72</sup> Gillingham, D. G., Kataoka, O., Garber, S. B., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12288–12290.
- <sup>73</sup> Van Veldhuizen, J. J., Campbell, J. E., Giudici, R. E., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6877–6882.
- <sup>74</sup> Gillingham, D. G., Hoveyda, A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3860–3864.
- <sup>75</sup> Giudici, R. E., Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3824–3825.
- <sup>76</sup> Hartung, J., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 10183–10185; b) Hartung, J., Dornan, P. K., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 13029–13037.
- <sup>77</sup> Harvey, J. S., Giuffredi, G. T., Gouverneur, V., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1236–1239.
- <sup>78</sup> a) Lavallo, V., Canac, Y., Präsang, C., Donnadiou, B., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5705–5709; b) Rao, B., Tang, H., Zeng, X., Liu, L. L., Melaimi, M., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 14915–14919.
- <sup>79</sup> Friedmann, C. J., Ay, S., Bräse, S., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4612–4614.
- <sup>80</sup> a) Rabasso, N. “Chimie Organique : généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, 2<sup>ème</sup> édition”, De Boeck, **2011**; b) Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. « Organic Chemistry, 2nd Edition », Oxford Press, **2012**.
- <sup>81</sup> a) Das, J., *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13514–13525; b) Chang, M.-Y., Huang, Y.-P., Lee, T.-W., Chen, Y.-L., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3283–3287; c) Bai, D., *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 469–479; d) Rogawski, M. A., Löscher, W., *Nat. Rev. Neurosci.*, **2004**, *5*, 553–564; e) Fujita, T., Hamamichi, N., Kiuchi, M., Matsuzaki, T., Kitao, Y., Inoue, K., Hirose, R., Yoneta, M., Sasaki, S., Chiba, K., *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 846–853.

## Bibliographie

---

- <sup>82</sup> a) Glossop, P. A., Lane, C. A. L., Price, D. A., Bunnage, M. E., Lewthwaite, R. A., James, K., Brown, A. D., Yeadon, M., Perros-Huguet, C., Trevethick, M. A., Clarke, N. P., Webster, R., Jones, R. M., Burrows, J. L., Feeder, N., Taylor, S. C. J. Spence, F. J., *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6640–6652; b) Rajapakse, H. A., Nantermet, P. G., Selnick, H. G., Barrow, J. C., McGaughey, G. B., Munshi, S., Lindsley, S. R., Young, M. B., Ngo, P. L., Katherine Holloway, M., Lai, M.-T., Espeseth, A. S., Shi, X.-P., Colussi, D., Pietrak, B., Crouthamel, M.-C., Tugusheva, K., Huang, Q., Xu, M., Simon, A. J., Kuo, L., Hazuda, D. J., Graham, S., Vacca, J. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1885–1889; c) Hari Krishnan, L. S., Finlay, H. J., Qiao, J. X., Kamau, M. G., Jiang, J., Wang, T. C., Li, J., Cooper, C. B., Poss, M. A., Adam, L. P., Taylor, D. S., Chen, A. Y. A., Yin, X., Sleph, P. G., Yang, R. Z., Sitkoff, D. F., Galella, M. A., Nirschl, D. S., Van Kirk, K., Miller, A. V., Huang, C. S., Chang, M., Chen, X.-Q., Salvati, M. E., Wexler, R. R., Lawrence, R. M., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 6162–6175.
- <sup>83</sup> Pearson-Long, M. S. M., Boeda, F., Bertus, P., *Adv. Synth. Cat.*, **2017**, *359*, 179–201.
- <sup>84</sup> Allen, B. B., Henze, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 1790–1794.
- <sup>85</sup> a) Henze, H. R., Allen, B. B., Leslie, W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 87–89; b) Henze, H. R., Thompson, T. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 1422–1425; c) Bouchoule, C., Miginiac, P. C. R., *Acad. Sci. Paris.*, **1968**, *266*, 1614–1616.
- <sup>86</sup> a) Kamau, M. G., Hari Krishnan, L. S., Finlay, H. J., Qiao, J. X., Jiang, J., Poss, M. A., Salvati, M. E., Wexler, R. R., Lawrence, R. M., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2696–2703; b) Ciganek, E., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4521–4527.
- <sup>87</sup> a) Yu, M., Zhang, Y., Guo, H., *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1495–1500; b) Kuznetsov, N. Y.; Maleev, V. I., Khrustalev, V. N., Mkrtychyan, A. F., Godovikov, I. A., Strelkova, T. V., Bubnov, Y. N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 334–344; c) Kuznetsov, N. Y., Kolomnikova, G. D., Khrustalev, V. N., Golovanov, D. G., Bubnov, Y. N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5647–5655; d) Ritson, D. J., Cox, R. J. Berge, *J. Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1921–1933.
- <sup>88</sup> Setzer, P., Beauseigneur, A., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 8691–8694.
- <sup>89</sup> Boukattaya, F., Stanovych, A., Setzer, P., Abid, S., Ammar, H., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8655–8657.
- <sup>90</sup> Boukattaya, F., Caillé, J., Ammar, H., Rouzier, F., Boeda, F., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P. *Synthesis*, **2016**, *48*, 906–916.
- <sup>91</sup> Caillé, J., Pantin, M., Boeda, F., Pearson-Long, M., Bertus, P. *Synthesis*, **2019**, *51*, 1329–1341.
- <sup>92</sup> Setzer, P., Forcher, G., Boeda, F., Pearson-Long, M. S. M., Bertus, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 171–180.
- <sup>93</sup> Okimoto, M., Chiba, T., *Synthesis*, **1996**, 1188–1190.
- <sup>94</sup> Pearson-Long, M. S. M., Beauseigneur, A., Karoyan, P., Szymoniak, J., Bertus, P., *Synthesis*, **2010**, 3410–3414.
- <sup>95</sup> a) Epsztein, R., in *Comprehensive Carbanion Chemistry* (Eds. E. Buncl, T. Durst), Elsevier, New York, **1984**, chap. 3, p. 107; b) Yamamoto, H., in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 81; c) Kleinman, E. F., Volkmann, R. A., in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H.

## Bibliographie

- Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 975; d) Marshall, J. A., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 31–48; e) Marshall, J. A., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3163–3186; f) Denmark, S. E., Fu, J., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2763–2794; g) Ferreira, F., Denichoux, A., Chemla, F., Bejjani, J., *Synlett*, **2004**, 2051–2065; h) Marshall, J. A., Synthesis and Reactions of allenylzinc compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, Eds., Wiley: New York, **2006**, Vol. 1, 421–455; i) Marshall, J. A., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8153–8166
- <sup>96</sup> a) Mesnard, D. Miginiac, L., *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *397*, 127–137; b) Poisson, J. F. Normant, J. F., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1889–1891; c) Lin, M-J., Loh, T-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13042–13043; d) Oestreich, M., Sempere-Culler, F., *Chem. Commun.*, **2004**, *40*, 692–693; e) Acharya, H. P., Miyoshi, K., Kobayashi, Y., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3535–3538; f) Jammi, S., Mouysset, D., Siri, D., Bertrand, M. P., Feray, L., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1589–1603; g) Cyklinsky, M., Botuha, C., Chemla, F., Ferreira, F., Pérez-Luna, F., *Synlett*, **2011**, 2681–2684; h) Bejjani, J., Botuha, C., Chemla, F., Ferreira, F., Magnus, S., Pérez-Luna, A., *Organometallics*, **2012**, *31*, 4876–4885.
- <sup>97</sup> He, Y., Guo, S., Zhang, X., Fan, X., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 10611–10618
- <sup>98</sup> a) Li, C.J., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5643-5668; b) Cho, Y. S., Lee, J. E., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., *Tetrahedron*, **1999**, *40*, 1725–1728.
- <sup>99</sup> a) Domínguez, G., Pérez-Castells, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3430–3444; b) J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3787–3802; c) Agenet, N., Gandon, V., Buisine, O., Slowinski, F., Malacria, M., in *Organic Reactions* (Ed.: T. V. RajanBabu), Wiley, Hoboken, NJ, **2007**, vol. 68, p. 1–302; d) Wedding, N., Hapke, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4525–4538.
- <sup>100</sup> Chopade, P. R., Louie, J., *Adv. Syn. Catal.*, **2006**, *348*, 2307–2327.
- <sup>101</sup> Gandon, V., Leca, D., Aechtner, T., Vollhardt, K. P. C., Malacria, M., Aubert, C., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3405–3407.
- <sup>102</sup> García-Lacuna, J., Domínguez, G., Blanco-Urgoiti, J., Pérez-Castells, J., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5219–5223.
- <sup>103</sup> L. V. R. Boñaga, H-C Zhang, A. F. Moretto, H. Ye, D. A. Gauthier, J. Li, G. C. Leo, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3473–3485.
- <sup>104</sup> Kase, K., Goswami, A., Ohtaki, K., Tanabe, E., Saino, N., Okamoto, S., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 931–934.
- <sup>105</sup> Schaefer, M., Pernerstorfer, J., Kadereit, D., Strobel, H., Czechtizky, W., Chen, L. C., Safarova, A., Weichsel, A., Patek, M., *From PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009135590 A1 20091112.
- <sup>106</sup> Wang, J., Li, W., Wang, H., Lu, C., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1058–1061.
- <sup>107</sup> Sittihan, S., Ruchirawat, S., *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 4470–4473.
- <sup>108</sup> Reznichenko, O. «Préparation de ligands chiraux pour des applications en métathèse asymétrique», Rapport Master 2, Université du Maine, **2017**.
- <sup>109</sup> Mori, M., Sakakibara, N., Kinoshita, A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6082–6083.
- <sup>110</sup> Boukattaya, F. «Addition d'organomagnésiens sur des nitriles fonctionnalisés. Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique », Rapport Thèse, Université du Maine, **2016**.
- <sup>111</sup> Rodriguez, S., Uria, U., Reyes, E., Carrillo, L., Tejero, T., Merino, P., Vicario, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 6780–6784.

## Bibliographie

---

- <sup>112</sup> Ampawa, S., Kethong, C., Kiriratnikom, J., Phomphrai, K., Sangtrirutnugul, P., *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 4156–4162.
- <sup>113</sup> Mateu, N., Kidd, S. L., Kalash, L., Sore, H. F., Madin, A., Bender, A., Spring, D. R., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 13681–13687.
- <sup>114</sup> Tkachenko, A. N., Radchenko, D. S., Mykhailiuk, P. K., Grygorenko, O. O., Komarov, I. V., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5674–5676.
- <sup>115</sup> Fustero, S., Bello, P., Miró, J., Simón, A., del Pozo, C., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10991–10997.
- <sup>116</sup> Laroche, B., Detraz, M., Blond, A., Dubost, L., Mailliet, P., Nay, B., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5359–5363.
- <sup>117</sup> Hoye, T. R., Donaldson, S. M., Vos, T. J., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 277–280.
- <sup>118</sup> Gracias, V., Gasiiecki, A. F., Djuric, S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 9049–9052.
- <sup>119</sup> Llobat, A., Escorihuela, J., Sedgwick, D. M., Rodenes, M., Román, R., Soloshonok, V. A., Han, J., Medio-Simón, M., Fustero, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 4193–4207.
- <sup>120</sup> Brossat, M., Heck, M.-P., Mioskowski, C., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5938–5941.
- <sup>121</sup> Yamashita, M., Yamashita, T., Aoyagi, S., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2204–2207.
- <sup>122</sup> Sromek, A. W., Rubina, M., Gevorgyan, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10500–10501.
- <sup>123</sup> Llobat, A., Escorihuela, J., de Arellano, C. R., Fustero, S., Medio-Simón, M., *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 2433–2445.
- <sup>124</sup> Carrillo-Arcos, U. A., Rojas-Ocampo, J., Porcel, S., *Dalton Trans.*, **2015**, *45*, 479–483.
- <sup>125</sup> Gupta, S., Su, S., Zhang, Y., Liu, P., Wink, D. J., Lee, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 7490–7500.
- <sup>126</sup> Villar, H., Frings, M., Bolm, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 55–66.
- <sup>127</sup> Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Jajarmi, S., *Synlett*, **2011**, 311–314.
- <sup>128</sup> Wu, R., Lu, J., Cao, T., Ma, J., Chen, K., Zhu, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 14916–14925.
- <sup>129</sup> Kotha, S., Sreenivasachary, N., Brahmachary, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 787–792.
- <sup>130</sup> Sémeril, D., Cléran, M., Bruneau, C. Dixneuf, P. H. N., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 184–187.
- <sup>131</sup> Pramanik, C., Hivarekar, R. R., Deshmukh, S. S., Tripathy, N. K., Kotharkar, S., Chaudhari, A., Gurjar, M. K., *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 824–829.
- <sup>132</sup> Ndungu, J. M., Larson, K. K., Sarpong, R., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5845–5848.
- <sup>133</sup> Małecki, P., Gajda, K., Ablialimov, O., Malińska, M., Gajda, R., Woźniak, K., Kajetanowicz, A., Grela, K. *Organometallics*, **2017**, *36*, 2153–2166.
- <sup>134</sup> Perfetto, A., Costabile, C., Longo, P., Bertolasi, V., Grisi, F., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10492–10496.
- <sup>135</sup> Blanco, C. O., Nascimento, D. L., Fogg, D. E., *Organometallics*, **2021**, *40*, 1811–1816.
- <sup>136</sup> Nasrallah, H., Germain, S., Queval, P., Bouvier, C., Mauduit, M., Crévisy, C., Schulz, E., *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2016**, *425*, 136–146.
- <sup>137</sup> Ablialimov, O., Kędziołek, M., Torborg, C., Malińska, M., Woźniak, K., Grela, K. N., *Organometallics*, **2012**, *31*, 7316–7319.
- <sup>138</sup> a) Díez-González, S., Nolan, S. P., *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874–883; b) Cavallo, L., Correa, A., Costabile, C., Jacobsen, H., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5407–5413; c) Strassner, T. *Top. Organomet. Chem.*, **2004**, *13*, 1–20.
- <sup>139</sup> a) de Frémont, P., Marion, N., Nolan, S. P., *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 862–892; b) Bourissou,

## Bibliographie

---

- D., Guerret, O., Gabbaï, F. P., Bertrand, G., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39–91.
- <sup>140</sup> Öfele, K., *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, 42–43.
- <sup>141</sup> Wanzlick, H.-W., Schönherr, H.-J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 141–142.
- <sup>142</sup> D Dixon, D. A., Arduengo III, A. J., *J. Phys. Chem.*, **1991**, *95*, 4180–4182.
- <sup>143</sup> Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., Kline, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361–363
- <sup>144</sup> Díez-González, S., Marion, N., Nolan S. P., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3612–3676.
- <sup>145</sup> Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3719–3726.
- <sup>146</sup> Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 256–266.
- <sup>147</sup> Jazzar, R., Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Chem. Rev.*, **2020**, *120*, 4141–4168.
- <sup>148</sup> Melaimi, M., Jazzar, R., Soleilhavoup, M., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10046–10068.
- <sup>149</sup> a) Jazzar, R., Bourg, J.-B., Dewhurst, R. D., Donnadiou, B. Bertrand, G., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3492–3499; b) Jazzar, R., Dewhurst, R. D., Bourg, J.-B., Donnadiou, B., Canac, Y., Bertrand, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2899–2902.
- <sup>150</sup> Vermersch, F., Oliveira, L., Hunter, J., Soleilhavoup, M., Jazzar, R., Bertrand, G., *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 3511–3518.
- <sup>151</sup> Weinstein, C. M., Junor, G. P., Tolentino, D. R., Jazzar, R., Melaimi, M., Bertrand, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 9255–9260.
- <sup>152</sup> Tomás-Mendivil, E., Hansmann, M. M., Weinstein, C. M., Jazzar, R., Melaimi, M. Bertrand, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 7753–7756.
- <sup>153</sup> a) Yasue, R., Miyauchi, M., Yoshida, K., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 255–259; b) Shikata, Y., Yasue, R., Yoshida, K., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 16806–16812
- <sup>154</sup> Pichon, D., Soleilhavoup, M., Morvan, J., Junor, G. P., Vives, T., Crévisy, C., Lavallo, V., Campagne, J.-M., Mauduit, M., Jazzar, R., Bertrand, G., *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 7807–7811.
- <sup>155</sup> Madron du Vigné, A., Cramer, N. *Organometallics*, **2022**, *41*, 2731–2741.
- <sup>156</sup> Zhang, X., Ling L., Luo, M., Zeng, X., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 16785–16789.
- <sup>157</sup> Lorkowski, J., Krahuß, M., Kubicki, M., Radius, U., Pietraszuk, C., *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 11365–11374.
- <sup>158</sup> Du, X.-W., Ghosh, A., Stanley, L. M., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4036–4039.
- <sup>159</sup> Albano, V. G., Gualandi, A., Monari, M., Savoia, D., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8376–8381.
- <sup>160</sup> Kramer, J. J. P., Yildiz, C., Nieger, M., Bräse, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1287–1295.
- <sup>161</sup> Samkian, A. E., Xu, Y., Virgil, S. C., Yoon, K.-Y., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **2020**, *39*, 495–499.
- <sup>162</sup> Kim, M., Kim, H., Kim, S., Hong, S., Lee, E., *Organometallics*, **2022**, *41*, 1905–1910.
- <sup>163</sup> a) Liu, R., Zhou, G., Hall, T. H., Clarkson, G. J., Wills, M., Chen, W., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3453–3457; b) Delcourt, M. L., Turcaud, S., Benedetti, E., Micouin, L., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1213–1218.
- <sup>164</sup> Duhamel, L. Plaquevent, J.-C., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *448*, 1–3.
- <sup>165</sup> Lin, H. S., Paquette, L. A., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2503–2506.
- <sup>166</sup> Kolundžić, F., Murali, A., Pérez-Galán, P., Bauer, J.O., Strohmman, C., Kumar, K., Waldmann, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8122–8126.

## Bibliographie

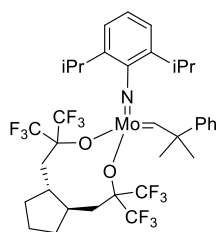
---

- <sup>167</sup> Nagakura, I., Savary, D. N.-H., Schlosser, M., *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 1257–1263.
- <sup>168</sup> Laye, K. W., Haufe, G., *Synthesis*, **1998**, 10, 1453–1456.
- <sup>169</sup> Pearson-Long, M. S. M., Beauseigneur, A., Karoyan, P., Szymoniak, J., Bertus, P., *Synthesis*, **2010**, 3410–3414.
- <sup>170</sup> Hugel, H.M., Bhaskai, K.V., Longmore, R.W., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 693–697.
- <sup>171</sup> König, N. F., Al Ouahabi, A., Poyer, S., Charles, L., Lutz, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 7297–7301.
- <sup>172</sup> Lenhof, J., Hutter, M., Huch, V., Jauch, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 5833–5840.
- <sup>173</sup> Ye, F., Haddad, M., Ratovelomanana-Vidal, V., Michelet, V., *Catal. Commun.*, **2018**, 107, 78–81.
- <sup>174</sup> Dzeng, Y.-C., Huang, C.-L., Liu, Y.-H., Lim, T.-S., Chen, I.-C., Luh, T.-Y., *Macromolecules*, **2015**, 48, 8708–8717.
- <sup>175</sup> Wilckens, K., Uhlemann, M., Czekelius, C., *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 13323–13326.
- <sup>176</sup> Vásquez, S., Cabezas, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1894–1897.
- <sup>177</sup> Arnold, D. M., LaPorte, M. G., Anderson, S. M., Wipf, P. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7719–7731
- <sup>178</sup> Ahmed, T. S., Grandner, J. M., Taylor, B. L. H., Herbert, M. B., Houk, K. N., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **2018**, 37, 2212–2216.

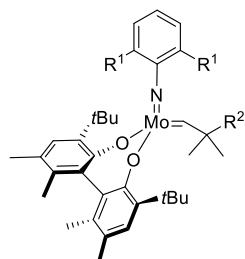


## ANNEXE

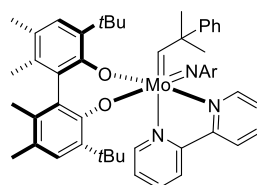
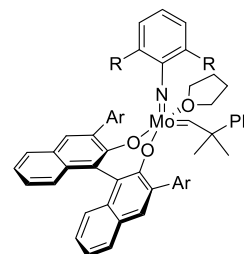
## Pré-catalyseurs de molybdène chiraux



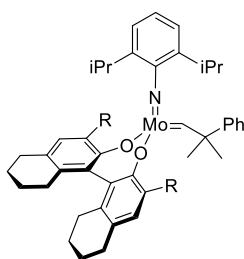
Mo-1



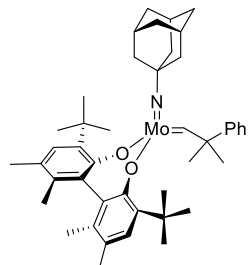
Mo-2a  $R^1 = iPr, R^2 = Ph$   
 Mo-2b  $R^1 = Me, R^2 = Ph$   
 Mo-2c  $R^1 = Cl, R^2 = Me$

Mo-2d (Ar = 2,6-*iPr*<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

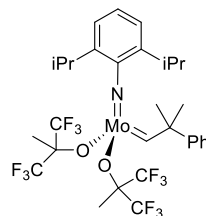
Mo-3a  $R = iPr, Ar = 2,4,6-iPr_3C_6H_2$   
 Mo-3b  $R = Me, Ar = 2,4,6-iPr_3C_6H_2$   
 Mo-3c  $R = iPr, Ar = Mes$



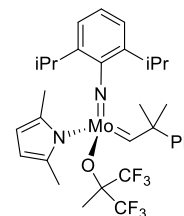
Mo-4a  $R = tBu$   
 Mo-4b  $R = CHPh_2$   
 Mo-4c  $R = 2,4,6-Me_3C_6H_2$



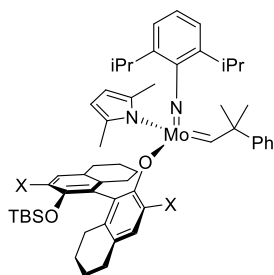
Mo-5



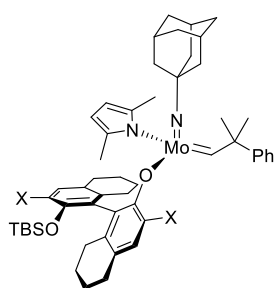
I.2



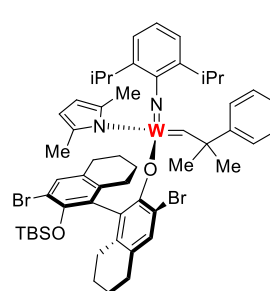
I.47



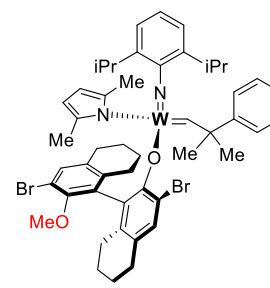
Mo-6a (X = Cl)  
 Mo-6b (X = Br)  
 Mo-6c (X = I)



Mo-7a (X = Cl)

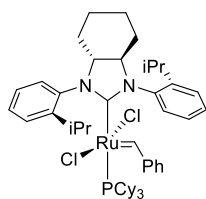


W-1

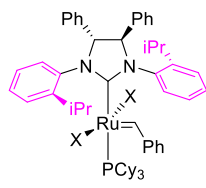
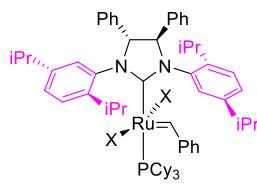
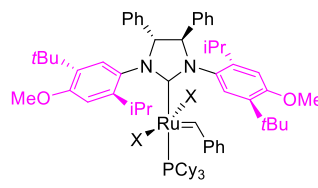
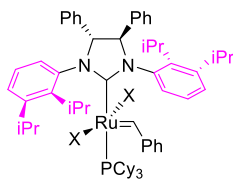
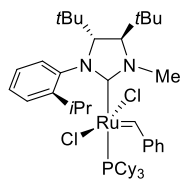


W-2

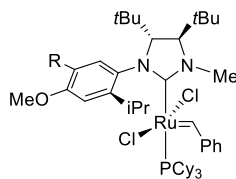
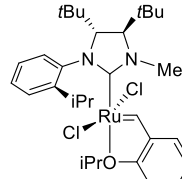
## Pré-catalyseurs de ruthénium chiraux



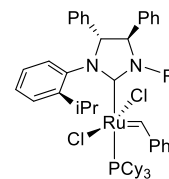
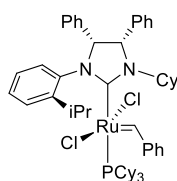
Ru-1a

Ru-2a (X = Cl)  
Ru-2b (X = I)Ru-3a (X = Cl)  
Ru-3b (X = I)Ru-4a (X = Cl)  
Ru-4b (X = I)Ru-5a (X = Cl)  
Ru-5b (X = I)

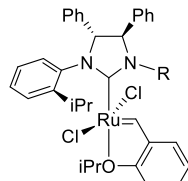
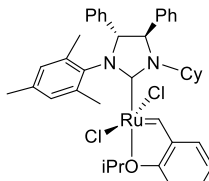
Ru-6a

Ru-6b (R = Me)  
Ru-6c (R = tBu)

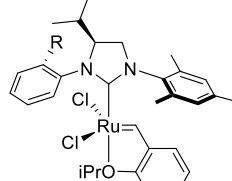
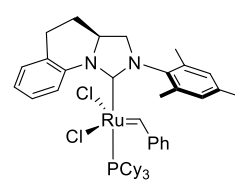
Ru-7

Ru-8a (R = Me)  
Ru-8b (R = Cy)

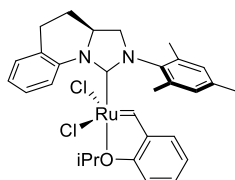
Ru-9

Ru-10a (R = Me)  
Ru-10b (R = Cy)  
Ru-10c (R = CH<sub>2</sub>-tBu)  
Ru-10d (R = CH<sub>2</sub>-CMe<sub>2</sub>Ph)

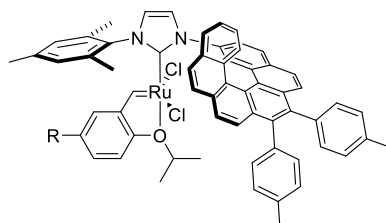
Ru-11

Ru-12a (R = iPr)  
Ru-12b (R = Br)  
Ru-12c (R = Ph)

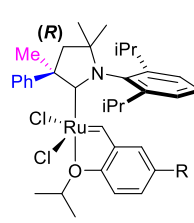
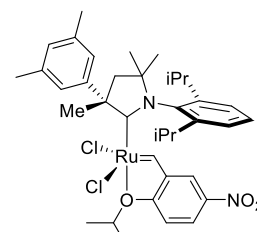
Ru-13a



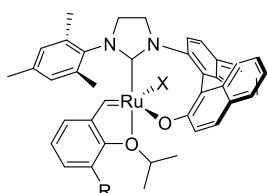
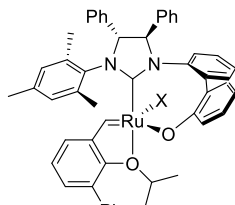
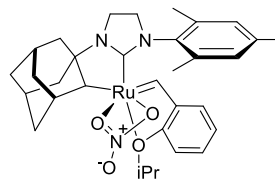
Ru-13b



Ru-14

(R)-Ru-15a (R = H)  
(R)-Ru-15b (R = NO<sub>2</sub>)

(S)-Ru-15c

Ru-16a (R = H, X = Cl)  
Ru-16b (R = Ph, X = Cl)  
Ru-16c (R = Ph, X = I)Ru-17a (X = Cl)  
Ru-17b (X = I)

Ru-18

---

**Titre :** Études sur la métathèse asymétrique d'énynes

**Mots clés :** Métathèse d'ényne, catalyse asymétrique, CAAC, carbène *N*-hétérocyclique, nitrile, propargylation

**Résumé :** La métathèse des oléfines est une réaction chimique catalysée par des métaux de transition (ruthénium, molybdène, tungstène) et est un outil très puissant en synthèse organique pour la création de doubles liaisons carbone-carbone. Une version asymétrique de ce type de réaction est possible par dédoublement cinétique d'un composé racémique ou par désymétrisation d'un composé achiral (ou *méso*). De nombreux travaux impliquant des alcènes comme substrats ont été reportés dans la littérature, mais la métathèse asymétrique d'énynes reste actuellement peu développée. Ainsi, l'objectif de cette thèse était d'étudier des réactions de désymétrisation d'enediynes et de diénynes par métathèse en utilisant des complexes chiraux de ruthénium. La première partie de ce travail a concerné la préparation de substrats originaux de type enediyne en s'appuyant notamment sur une

methodologie de double propargylation d'acylcyanhydrins. La réactivité de ces composés (ou dérivés) dans des réactions de désymétrisation par métathèse a été évaluée et dix-huit composés hétérocycliques originaux ont été synthétisés. L'étude suivante a été consacrée à la transposition en version asymétrique. Pour ce faire, des catalyseurs chiraux de ruthénium ont été préparés et ces derniers ont permis, après optimisation, d'atteindre des énantiométries très encourageantes de 69%. La seconde partie de cette thèse a concerné la synthèse de nouveaux ligands chiraux CAACs et CAACs en vue d'accéder à de nouveaux complexes de ruthénium. Un précurseur de CAAC chiral obtenu à partir de paracyclophane a été préparé en version racémique et cette étude préliminaire constitue une base solide pour la suite du projet.

---

**Title :** Studies on asymmetric enyne metathesis

**Keywords :** Enyne metathesis, asymmetric catalysis, CAAC, *N*-heterocyclic carbene, nitrile, propargylation

**Abstract :** Olefin metathesis is a chemical reaction catalyzed by transition metals (ruthenium, molybdenum, tungsten) and is a powerful tool in organic chemistry for the creation of carbon-carbon double bonds. An asymmetric version of this reaction is possible by kinetic resolution of racemic compounds or desymmetrization of achiral substrates (*meso*). Many studies involving alkenes as substrates have been reported in the literature, however enantioselective enyne metathesis reaction remains still underexplored. Indeed, the objective of this PhD thesis relied in the study of enediynes and diénynes metathesis desymmetrization reactions using chiral ruthenium catalysts.

The first part of this work on the preparation of original enediyne substrates by using a

methodology involving a double propargylation of acylcyanohydrins. The reactivity of these compounds (or derivatives) in metathesis desymmetrization reactions has been evaluated and eighteen original heterocyclic compounds have been synthesized. The next study was dedicated to the asymmetric version. Chiral ruthenium complexes have been prepared and these tools, allowed to reach encouraging enantioselectivities up to 69% after optimization. The second part of this PhD thesis concerned the synthesis of new chiral CAAC and CAAC ligands to access to original ruthenium complexes. A new precursor of chiral CAAC displaying a paracyclophane scaffold has been synthesized in a racemic fashion and this preliminary study paves the way for the continuation of the project.