

Université catholique de Louvain

Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences

Pôle Molécules, Solides et Réactivité

Professeur Olivier Riant



**Silylcupration catalytique d'alcynes activés:
de la méthodologie aux applications**

Dissertation présentée en vue de l'obtention du
grade de docteur en sciences

Vercruysse Sébastien

Louvain-la-Neuve

Mai 2014

Composition du Jury

Professeur Daniel PEETERS (Président)

Université catholique de Louvain

Professeur Benjamin ELIAS

Université catholique de Louvain

Professeur Gwilherm EVANO

Université libre de Bruxelles

Docteur Emmanuel MAGNIER

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Docteur Alejandro PEREZ LUNA

Université Pierre et Marie Curie - Paris 6

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Remerciements

Au terme de cette thèse, je tiens à remercier le Professeur Olivier Riant de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et de m'avoir offert l'opportunité de réaliser une thèse doctorat. Je tiens à le remercier particulièrement pour son accueil, pour ses conseils, pour la confiance qu'il place en son groupe et pour sa disponibilité.

Je tiens ensuite à remercier le Professeur Benjamin ELIAS, le Professeur Gwilherm EVANO, le Docteur Emmanuel MAGNIER, le Professeur Daniel PEETERS, et le Docteur Alejandro PEREZ LUNA d'avoir accepté, en qualité de Jury, de lire et d'évaluer ce manuscrit. Un grand merci à vous, membres du Jury, pour les commentaires et les suggestions avancés lors des différentes défenses, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Gwilherm EVANO et le docteur Kévin JOUVIN, pour la collaboration que nous avons eue au cours de cette thèse, pour les discussions et pour les produits fournis.

Je voudrais tout particulièrement remercier notre secrétaire Chantal DELAET, dite Chanchan, qui est toujours souriante et disponible pour l'ensemble de ses petits chercheurs. Merci BEAUCOUP pour ton aide administrative mais également pour la bonne humeur que tu transmets à l'ensemble du groupe. Ton énergie débordante et tes crampes aux mollets vont beaucoup me manquer !

Je remercie, François BILLARD pour le rôle qu'il tient à merveille pour la gestion du laboratoire. Merci, François, de t'assurer que nous pouvons tous travailler dans de bonnes conditions. Merci pour ton dévouement et ta bonne humeur pendant et en dehors des heures de travail.

Merci, à Alice, Arnaud, Loic et Yoyo pour leurs coups de pouce, leurs corrections, les suggestions et leurs critiques lors de la relecture de ce manuscrit.

Merci à l'ensemble des membres du laboratoire anciens et actuels d'avoir fait partie intégrante de mon apprentissage et de m'avoir amené là où je suis actuellement.

Les membres du C276, Dom, Tom, Claver, Loic, Xavier et Yoshiko avec qui nous avons partagé d'excellents moments, merci pour vos conseils et merci d'avoir partagé ce labo avec moi.

Merci aux anciens, Affef, Alex, Charly, Dom, Fady, Gégé, Hélène, Isa, Jess, Nico, Olivier, Peter, Tom V et Tom H, Yoyo,... pour tous les bons moments passés, pour les discussions chimiques, les suggestions et les jeudis soir.

Les actuels, Anto, Arnaud, Audric, Claver, Coco, Fleur, Les deux Flo, François, Loïc, Marion, Mathieu, Virginie, le nouveau Seb, Xavier et Yoshiko et Zainab. je vous remercie TOUS de continuer et de faire vivre cette bonne ambiance de recherche constructive et dynamique au travers des séminaires de groupes, des pauses cafés mais aussi des sorties et des soirées pizzas. Merci, aux sportifs et sportives du groupes avec qui j'ai de nombreuses fois été grimper, taper la balle, le volant, le ballon... merci à vous pour ces moments de décompression. Merci à Ayoub, Cédric, Loïc, Nicolas E. et Fady, ce fut un plaisir de travailler sur divers projets avec vous ! Merci beaucoup à Virginie pour les nombreuses répétitions FRIA et pour le coaching mutuel de ce début de thèse et merci également pour toutes ces années où nous avons évolué et grandi ensemble... Merci !

Je voulais également remercier les chimistes que j'ai cotoyé pendant mes années d'études et que j'ai le plaisir de recroiser de temps en temps dans le bâtiment, lors de leurs défense de thèse, ou simplement autour d'un petit verre. Charly, Emilie, Florian, Goody, Lio, Pilou, Steve, Steph, Tom et Vivi ;-), merci pour ces belles années...

J'aimerais ensuite remercier Cécile et Alain pour leur aide lors des différentes

expériences RMN. Un merci particulier à Cécile qui a toujours été présente pour répondre à mes questions. Merci Laurent pour ses conseils, son aide et ses coups de pouce en HPLC. Merci au Professeur Bernard Tinant ainsi qu'à Koen Robeyns pour la réalisation des analyses de diffraction-RX. Et merci à Raoul pour les analyses de masse.

Je voulais également remercier sincèrement toutes les personnes qui pensent à organiser les team building, le mini-foot, les soirées de département, les événements inter-labo, la STEL,... Ces personnes qui font tomber les « murs » entre les étages et qui créent ainsi une ambiance de travail agréable dans tout le bâtiment sont extrêmement importantes. Merci beaucoup à tous et toutes, de prendre du temps à organiser tout cela !

Merci à mes amis chimistes et « extérieurs » à la chimie, à mes colocos, à mes cousin(e)s avec qui j'éprouve toujours un grand plaisir à partager de nombreux moments ; comme partir en vacances, grimper, prendre l'apéro, faire une après-midi jeux de société, n'être obligé de rien, fêter haloween, supporter les diables... Merci de m'avoir distrait et changé les idées dans les moments plus difficiles de ma thèse. Avec des amis comme ça je signe à nouveau !

Un tout grand merci à Alice pour sa patience, son écoute, ses encouragements dans les bons et les moins bons moments de cette thèse. Merci d'être à mes côtés et de me soutenir. Merci d'avoir supporté ma distraction lors de la rédaction et d'être toujours là pour moi.

Un tout grand merci à mes parents de m'avoir offert la chance d'effectuer ces études et de m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir offert cette opportunité. Merci également à mes deux grandes sœurs et à mon beau-frère, Bénédicte, Nathalie & Denis, de m'avoir supporté pendant toutes ces années et de toujours être là pour moi quand j'en ai besoin !

Abstract

The synthesis of polysubstituted olefins is still a very attractive field in organic synthesis, with the regio- and stereocontrol of tri- and tetrasubstituted alkenes remaining particularly challenging. So far, the widely used methods to obtain tri- and tetrasubstituted alkenes involve the use of alkyne metalation strategies. Recently, particular attention has been paid to silylmetalation reactions catalyzed by transition metals such as copper complexes. This new trend has gained considerable interest because of the readily available silicon pronucleophiles, such as the Suginome reagent ($\text{PhMe}_2\text{SiBpin}$, pin=pinacol). Our thesis reports on the catalytic silylcupration of activated alkynes to provide differently substituted vinylsilanes.

The first section (part II page 81) of this work focusses on the synthesis of trisubstituted silylated alkenes from propiolates and ynamides. Interestingly, these alkenes were obtained with a high control of the stereo- and regioselectivity. This novel method led to a large library of vinylsilanes that could be modified following various transformations.

The second section (part III page 171) of this work deals with the synthesis of tetrasubstituted silylated alkenes. To this end, we initially reasoned that merging the catalytic silylcupration with the palladium catalyzed allylation of an internal alkyne would give access to tetrasubstituted vinylsilanes. Our investigations eventually led to a new tunable dual catalytic system allowing to selectively generate one stereoisomer or the other. Our new method was validated with the hemisynthesis of (*Z*)- γ -bisabolene.

Résumé

La synthèse d'oléfines polysubstituées représente un enjeu considérable en chimie organique. En effet, le contrôle de la régio- et stéréosélectivité des alcènes tri- et tétrasubstitués reste encore actuellement un défi. La stratégie la plus répandue pour la synthèse sélective d'oléfines tri- et tétrasubstituées est la métallation de triples liaisons.

Récemment, une attention particulière est portée aux processus de silylmétallation catalysés par des métaux de transition, comme les complexes de cuivre par exemple. Cette nouvelle tendance a suscité un intérêt considérable en raison des pronucléophiles de silicium facilement disponibles, tel que le réactif Suginome ($\text{PhMe}_2\text{SiBpin}$, pin=pinacol).

Ces travaux de recherche s'inscrivent dans le domaine de la silylcupration catalytique d'alcynes activés et peuvent se séparer en deux volets.

Un **premier volet** (partie II page 81) traite de la synthèse **d'alcènes silylés trisubstitués**. Les substrats utilisés sont des propiolates et des ynamides. Après optimisation, les produits sont obtenus avec un excellent contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité de la réaction. Cette nouvelle méthodologie donne accès à différents vinylsilanes qui seront utilisés pour des fonctionnalisations ultérieures.

Un **second volet** (partie III page 171) traite de la synthèse d'alcènes **silylés tétrasubstitués**. Nous avons envisagé de fusionner la silylcupration catalytique avec une allylation palladocatalysée sur des alcynes internes afin de former des alcènes silylés tétrasubstitués. Après optimisation, un nouveau système modulable de catalyse double cuivre/palladium a permis d'accéder de manière sélective à l'un ou l'autre stéréoisomère. Cette méthodologie a été valorisée par son utilisation lors d'une hémisynthèse de (Z)- γ -bisabolène.

Abréviations

Ac	:	acétyle
Alk	:	Alkyl
A.O.	:	Addition oxydante
APCI	:	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	:	aqueux
Ar	:	aryle
Bu	:	butyle
Cat.	:	catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
COD	:	cycloocta-1,5-diène
Cy	:	cyclohexyle
DABCO	:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	:	dichlorométhane
DDQ	:	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL-H	:	Hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	:	4-diméthylaminopyridine
DMF	:	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	:	2,2-diméthoxypropane
DMPU	:	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
DPEPhos	:	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
DPPB	:	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DPPF	:	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DPPM	:	1,1-bis(diphenylphosphino)methane
DPPE	:	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
DPPP	:	1,3-diphénylphosphinopropane
dtbpy	:	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
E ⁺	:	Electrophile

e.e.	:	excès énantiomérique
éq.	:	équivalent
equiv.	:	équivalent
E.R.	:	Elimination réductrice
ESI	:	electrospray ionization
Et	:	éthyle
EWG	:	electron withdrawing group
EDG	:	electron donating group
GD	:	Groupement directeur
h	:	heure
HMPA	:	Hexaméthylphosphoramide
HFIP	:	Hexafluoroisopropanol (CF ₃) ₂ CHOH
IPA	:	iso-propanol
L	:	ligand
LiHMDS	:	hexaméthylidisilazane de lithium
m	:	méta
M.W.	:	molecular weight
Me	:	méthyle
Min	:	minute
Ms	:	Méthylsulfonique (CH ₃ O ₃ S-)
NBS	:	N-bromosuccinimide
NCS	:	N-Chlorosuccinimide
NIS	:	N-iodosuccinimide
NMR	:	nuclear magnetic resonance
Nu ⁻	:	nucléophile
NXS	:	N-halogenosuccinimide (X = I,Br,Cl)
<i>o</i>	:	<i>ortho</i>
<i>p</i>	:	<i>para</i>
PE	:	petroleum ether
Ph	:	phényle
PTSA	:	Acide p-Toluenesulfonique

PMHS	:	Polymethylhydrosiloxane (-SiMeH-O-) _n
Py	:	pyridine
RCM	:	métathèse cyclisante (Ring-closing metathesis)
Rf	:	Rapport frontal
r.t.	:	room temperature
R.M.N.	:	résonance magnétique nucléaire
R.N.	:	registry number
<i>rac</i>	:	racémique
Rdt.	:	rendement
Stoech.	:	stoechiométrie
t.a.	:	température ambiante
TBAT	:	triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
Tf	:	triflate
THF	:	Tétrahydrofurane
TM	:	Tamis moléculaire
TMS	:	triméthylsilyle
tol	:	tolyl
Ts	:	Tosyl
Xantphos	:	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene

Table des matières

Composition du Jury	iii
Remerciements	v
Abstract	ix
Résumé	xi
Abréviations	xiii
Table des matières	16
Introduction générale : Cupration d'alcynes	21
1. Considérations générales	23
1.1. Les alcènes polysubstitués	23
1.2. La carbométallation d'alcynes, quelques définitions	25
1.3. Carbométallation d'alcynes, quelques règles	27
Partie I : Bibliographie	31
1. Carbocupration (C-cupration) d'alcynes	33
1.1. Les organocuvres et la carbocupration	33
1.2. Mécanisme de carbocupration	36
1.3. La carbocupration de l'acétylène	40
1.4. Carbocupration d'alcynes substitués	44
2. Silylcupration d'alcynes	53
2.1. De la silylcupration stœchiométrique...	53
2.2. ... à la silylcupration catalytique	59
3. Objectifs concrets des travaux de recherche	76
3.1. Synthèse d'alcène silylé trisubstitués	76

3.2.	Synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués _____	77
3.3.	Utilisation et valorisation des produits synthétisés _____	77
Partie II : Synthèse d'alcènes silylés trisubstitués _____		79
1.	Préparation des pronucléophiles et des catalyseurs _____	81
1.1.	Synthèse des pronucléophiles _____	81
1.2.	Synthèse des catalyseurs de cuivre _____	83
2.	Les propiolates _____	88
2.1.	Etude sur le substrat modèle _____	88
2.2.	Synthèse de la banque de substrats _____	106
2.3.	Etendue de la réaction _____	112
2.4.	Silylcupration catalytique de propiolate, conclusions _____	118
3.	Les ynamides _____	119
3.1.	Structure et réactivité _____	119
3.2.	Étude sur les substrats modèles _____	123
3.3.	Synthèse de la banque d'ynamides _____	129
3.4.	Etendue de la réaction de silylcupration catalytique _____	133
3.5.	Utilisation d'autres pronucléophiles _____	137
3.6.	Silylcupration catalytique d'ynamides, conclusions _____	143
4.	Valorisation des vinylsilanes et perspectives _____	146
4.1.	Réactivité générale des vinylsilanes _____	146
4.2.	Capture électrophile _____	146
4.1.	Eventail de possibilités _____	163
5.	Récapitulatif: Synthèse des alcènes silylés trisubstitués _____	166
5.1.	Récapitulatif _____	166
5.2.	Perspectives _____	166
Partie III : Synthèse d'alcènes silylés tétrasubstitués _____		169
1.	Objectifs _____	171

Table des matières

2. Premiers pas vers la capture du vinylcuivreux	171
2.1. Capture par du méthanol deutéré	171
2.2. Capture par un aldéhyde	172
2.3. Capture par du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl)	176
2.4. Capture par un groupement allyle	178
3. La catalyse double	182
3.1. Brève introduction	182
3.2. Catalyse double développée au sein du laboratoire	186
3.3. Silylcupration et catalyse double	188
4. Valorisation des vinylsilanes synthétisés au départ des propiolates	218
4.1. Réduction énantiosélective	218
4.2. Formation de l'alcool allylique	219
4.3. Bref récapitulatif de valorisation	224
5. Récapitulatif et perspectives : Synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués	225
5.1. Récapitulatif et perspectives	225
Partie IV : Experimental part	229
1. General considerations	231
1.1. Instrumentation and Chemicals :	231
2. Synthesis of pronucléophile	232
3. Synthesis of copper catalysts	234
3.1. Copper (I) Fluoride complexe	234
3.2. Synthesis of (NHC) salts	234
3.3. Synthesis of (NHC) copper complexes	239
4. Propiolates synthesis	244
4.1. Procedure A for propiolate synthesis	244

Table des matières

4.2.	Procedure B for propiolate synthesis	251
4.3.	Procedure C for propiolate synthesis (esterification)	252
5.	Propiolate Silylcupration	255
6.	Ynamide Silylcupration	261
7.	Dual catalysis	270
7.1.	General procedure A for the dual catalysis reaction	270
7.2.	General procedure B for the dual catalysis reaction	285
<i>Bibliographie</i>		291

Introduction générale :
Cupration d'alcynes

1. Considérations générales^{1, 2}

1.1. Les alcènes polysubstitués

La synthèse stéréospécifique d'alcènes est un des challenges majeurs en chimie organique. Les doubles liaisons di- ou tri-substituées sont des motifs très fréquents dans les produits naturels. On les retrouve notamment dans de nombreux médicaments (Tamoxifen³), les hormones et phéromones d'insectes (Schéma 1)^{1, 4}.

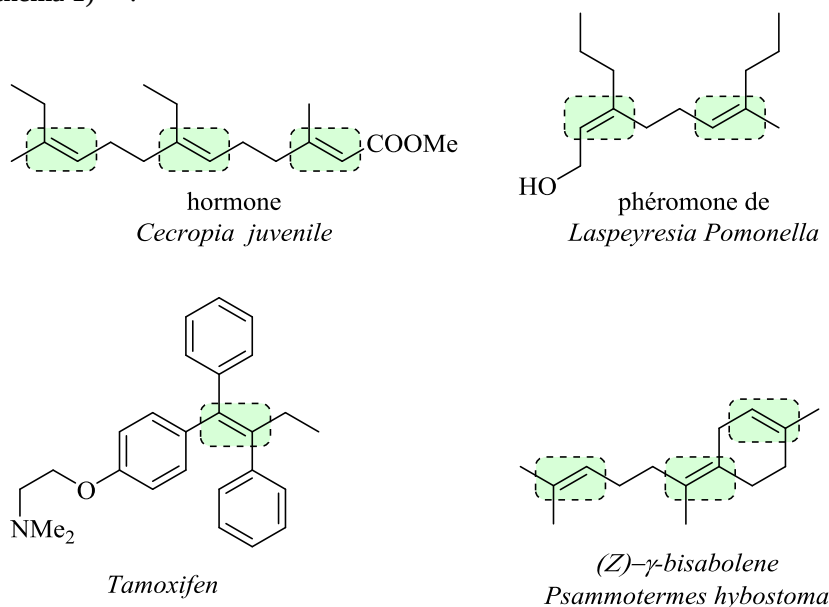


Schéma 1 : Médicaments, hormones et phéromones sexuelles d'insectes contenant des doubles liaisons polysubstituées.

La plupart du temps, le contrôle de la stéréochimie des doubles liaisons est essentiel pour l'activité biologique de la molécule. Le mauvais stéréoisomère peut mener par exemple à l'inhibition de l'activité biologique¹.

Le chimiste possède de nombreux outils pour parvenir à synthétiser des oléfines polysubstituées. Les méthodes classiques d'oléfination sont les suivantes (Schéma 2) :

La carbométallation d'alcynes, quelques définitions

- Au départ de carbonyles (Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons,...) ;
- Les réactions d'élimination ;
- Les cyclisations radicalaires ;
- La métathèse d'oléfines ;
- La manipulation d'oléfines préexistantes ;
- Les cycloadditions ;
- L'addition sur allène ;
- La carbométallation et la métallométallation de triples liaisons. La carbométallation d'alcynes est la méthode la plus répandue pour la synthèse d'oléfines tétra substituées².

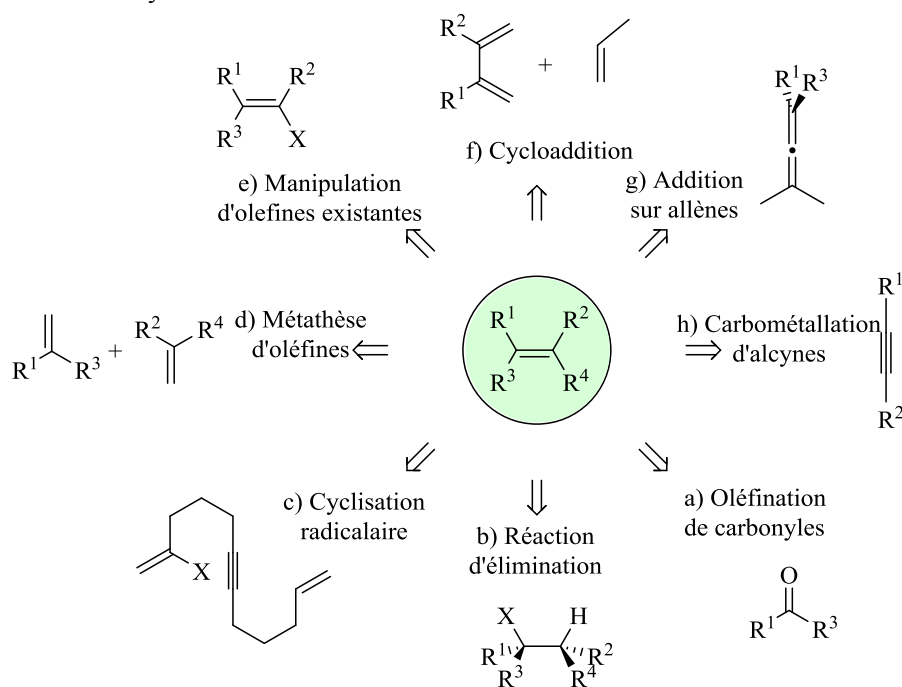


Schéma 2 : Méthodes classiques de synthèse d'oléfines.

Le contrôle de la stéréosélectivité des oléfines tétrasubstituées reste un challenge important en chimie organique de synthèse. Durant cette thèse, nous utiliserons la silylcupuration de triples liaisons pour obtenir ces oléfines tout en contrôlant leur stéréosélectivité.

1.2. La carbométallation d'alcynes, quelques définitions

La carbométallation d'alcynes par des réactifs organométalliques est largement utilisée pour la synthèse d'alcènes polysubstitués. Elle implique la formation d'un nouveau lien carbone-carbone ainsi qu'un lien carbone-métal. Cet intermédiaire pourra réagir avec différents électrophiles pour former une oléfine tri- ou tétrasubstituée (Schéma 3).

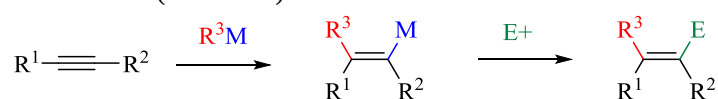


Schéma 3 : Carbométallation de triples liaisons.

Néanmoins, comme indiqué dans le Schéma 4, deux régioisomères et deux stéréoisomères peuvent être envisagés.

1.2.1. Régioisomères et stéréoisomères

On définit les régioisomères, comme étant des isomères de position. Prenons **001** par rapport à **002**, On dit qu'ils sont régioisomères entre eux car les liens C-M et C-R₃ sont à des positions différentes sur les deux molécules.

On définit les stéréoisomères, comme étant des isomères de géométrie. Prenons **001** et **003** dans l'exemple ci-dessous, ils ont une géométrie différente autour de la double liaison. Pour **001**, le groupement R₃ et le Métal (M) sont du même côté de la double liaison, tandis que dans **003**, le groupement R₃ et le Métal (M) sont de part et d'autre de la double liaison.

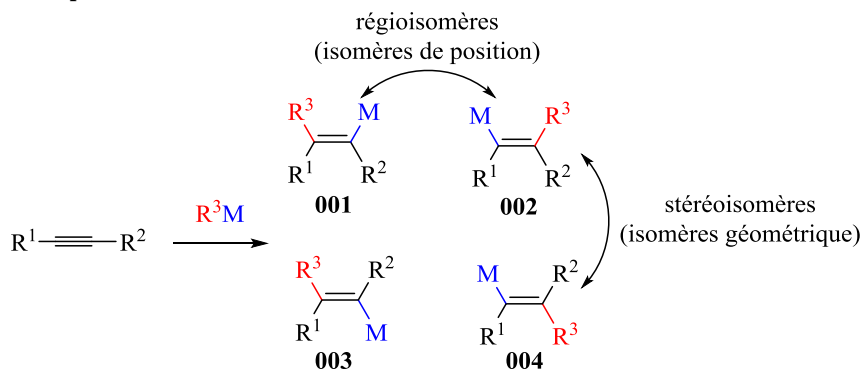


Schéma 4 : Régioisomères et stéréoisomères.

1.2.2. *Cis/Trans, Z/E*

D'après la définition IUPAC,⁵ les descripteurs ***cis*** et ***trans*** montrent la relation entre deux substituants attachés à des atomes séparés qui sont connectés par une double liaison ou contenus dans un cycle. Les deux substituants sont en ***cis*** l'un par rapport à l'autre s'ils se situent du même côté du plan. S'ils sont de part et d'autre du plan, ils sont décrits comme étant en ***trans***.

Pour des alcènes plus substitués, les règles IUPAC recommandent d'utiliser d'autres stéréodescripteurs. Les deux groupes prioritaires (selon les règles de Cahn, Ingold, Prelog) vont être identifiés sur chacune des positions vinyliques.

- S'ils sont du même côté du plan formé par la double liaison, on attribuera une configuration ***Z*** (l'abréviation *Z* vient de l'allemand « *zusammen* », qui signifie « ensemble »).
- S'ils sont de part et d'autre du plan formé par la double liaison, on attribuera une configuration ***E*** (l'abréviation *E* vient de l'allemand « *entgegen* », qui signifie « opposé »).

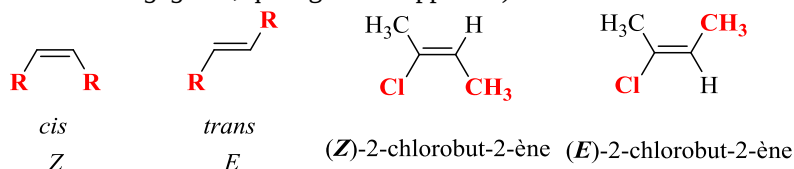
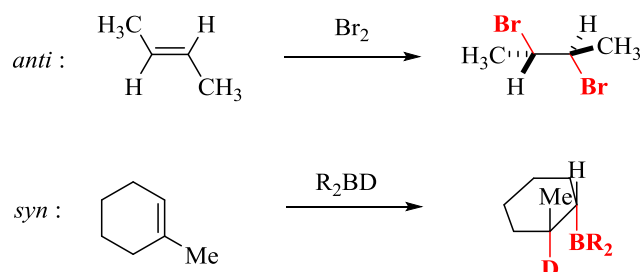


Schéma 5 : Isomérisme *cis/trans* et *E/Z*.

1.2.3. Addition *syn* ou *anti*

Les termes ***syn*** et ***anti*** dans le contexte d'une réaction chimique ou d'une transformation désignent l'orientation relative des substituants sur le substrat ou produit. L'addition sur une double liaison C-C en est un exemple. L'addition de brome sur une oléfine se déroule selon un mécanisme antarafacial (addition ***anti***) tandis que la deutéroboration se déroule, elle, selon un mécanisme suprafacial (addition ***syn***) (Schéma 6)^{5,6}.

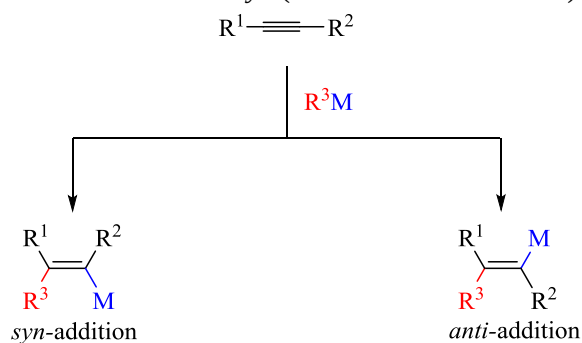
Schéma 6 : Additions *syn* et *anti* sur une double liaison.

1.3. Carbométallation d'alcynes, quelques règles

Alexakis et Normant proposent 6 facteurs à prendre en considération pour la stratégie de synthèse d'alcènes polysubstitués au départ de triples liaisons¹.

1- Le type d'addition :

La carbométallation d'une triple liaison peut se produire de deux façons : en *anti* ou en *syn*. Certains composés organométalliques s'additionnent de manière *anti* (habituellement le lithium) et d'autres s'additionnent de manière *syn* (habituellement le cuivre).

Schéma 7 : Carbométallation d'alcynes : addition *syn* et *anti*.

2- La régiosélectivité de l'addition :

La direction de l'addition est cohérente avec la polarité de la triple liaison mais d'autres facteurs peuvent modifier cette approche, comme les gênes stériques et la complexation de groupes fonctionnels de l'alkyne.

3- La compétition entre la métallation et l'addition sur les alcynes terminaux ;

La métallation sur les alcynes terminaux peut générer des sous-produits non désirés. En effet l'alcyne métallé peut à son tour s'additionner sur les alcynes terminaux ou réagir avec des électrophiles présents dans le milieu de réaction.

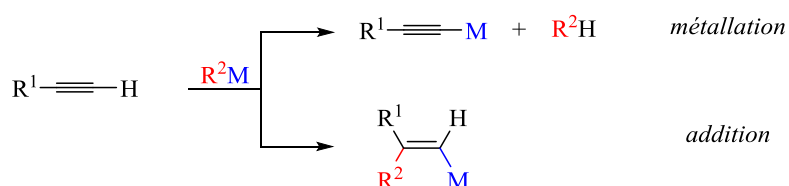


Schéma 8 : Compétition entre la métallation et l'addition sur les alcynes vrais.

4- La polyaddition ;

L'alcénylmétal généré peut être encore suffisamment réactif et entrer en compétition avec le premier agent organométallique. Dans certains cas, cela mène à la polymérisation.

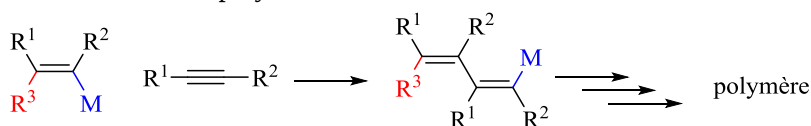


Schéma 9 : Polymérisation catalysée par un agent organométallique.

5- La stabilité thermique de l'alcénylmétal ;

La réaction d'addition peut nécessiter une température à laquelle l'espèce alcénylmétal nouvellement générée n'est pas stable.



Schéma 10 : Formation et décomposition thermique de l'alcénylmétal.

6- Importance des conditions de réaction ;

Changer la température, le solvant ou l'agent de complexation peut modifier toute la réaction car les réactifs organométalliques sont très sensibles à ces paramètres.

Ces six facteurs vont donc influencer la sélectivité, le rendement, etc. des réactions traitées et développées durant cette thèse. Ils sont importants et seront revus de manière récurrente tout au long de cet ouvrage.

En tenant compte de ces différents paramètres, les réactifs organométalliques permettent d'élaborer des méthodologies d'oléfinations robustes. Le principal avantage de ces réactifs organométalliques se trouve dans le contrôle de la stéréo-, régio- et chemosélectivité. Ils sont capables de s'additionner doucement sur les triples liaisons, même en présence d'autres fonctionnalités.

Un second avantage de cette approche est la formation d'un vinyle métal qui pourra être fonctionnalisé par la suite, ce qui correspond à l'ajout « one pot » de deux substituants de manière *syn* ou *anti* (Schéma 11).

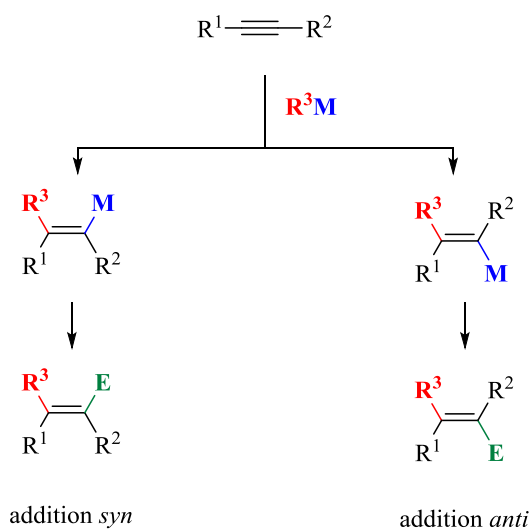


Schéma 11 : Synthèse d'oléfines tétrasubstituées Z et E par addition stéréocontrôlée sur les alcynes.

De manière analogue aux groupements carbonés, des hétéroéléments peuvent être additionnés sur les alcynes à l'aide de métaux de transition. Cette thèse traitera de travaux effectués dans le domaine de la silylcupration d'alcynes. Cet ouvrage sera divisé en quatre parties.

- (I) La première partie sera une revue de la littérature traitant au départ de la carbocupration d'alcynes, pour découler sur la silylcupration d'alcynes de manière stœchiométrique, et, finalement, sur la silylcupration catalytique.
- (II) La deuxième partie reprendra les résultats de recherche sur la formation d'alcènes silylés trisubstitués et leurs utilisations en chimie de synthèse.
- (III) La troisième partie traitera d'un processus de catalyse double (cuivre et palladium) pour former des alcènes silylés tétrasubstitués. Ainsi que des propositions concrètes d'application, dont une courte hémisynthèse de produit naturel.
- (IV) Et finalement, la quatrième partie reprendra la partie expérimentale liée à ces travaux de recherche.

Partie I : Bibliographie

1. Carbocupration (C-cupration) d'alcynes

1.1. Les organocuiivres et la carbocupration

La carbocupration d'alcynes fait intervenir une triple liaison et un organocuprate, soit en quantité catalytique, soit de manière stœchiométrique. Cet organocuprate peut provenir d'origines diverses ⁷.

1.1.1. Nature des organocuiivres

Les organocuiivres sont obtenus par le mélange d'un sel de cuivre, CuX, avec une quantité précise d'un autre organométal, R-M (souvent organolithien ou magnésien).

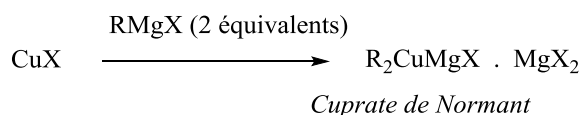
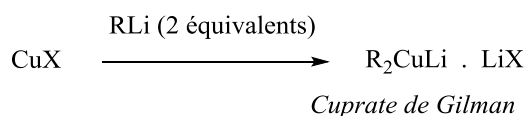
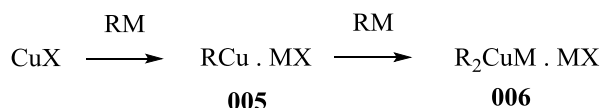


Schéma 12 : Formation d'organocuiivres au départ de sels de cuivre(I).

La combinaison d'halogénure de cuivre (I) et d'organométal (ratio 1 :1) donne un organocuiivreux **005**.

Si le ratio Cu(I)/RM est de 2:1 on obtient un sel monoanionique de cuivre (I) R_2Cu^- **006**. Ces complexes -ates sont plus communément appelés organocuprates. Ils peuvent également être nommés cuprates de Gilman (réactif de Gilman) ou cuprates de Normant en fonction de la nature du cation métallique, respectivement de lithium ou de magnésium (Schéma 12) ⁸.

Le cyanure de cuivre (I) est également un excellent précurseur de cuprates. L'ajout d'un ou de deux équivalents d'alkyl lithien sur le CuCN produit

respectivement des cyanocuprates « *lower order* » RCu(CN)Li , **007**, et des cyanocuprates « *higher order* » $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$, **008** (Schéma 13).

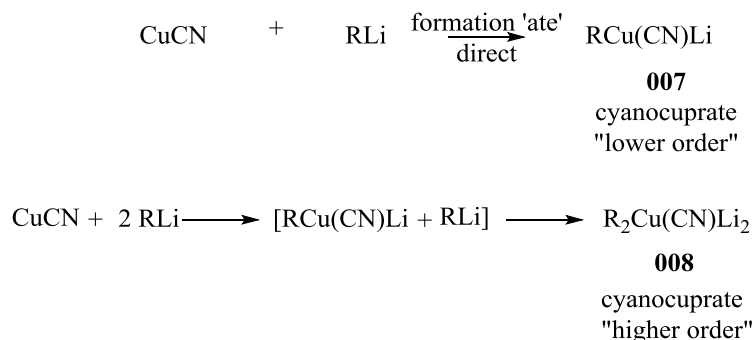


Schéma 13 : Formation de cuprates au départ de CuCN ⁸.

Ces cyanocuprates ont été développés par Lipshutz fin des années 80. Ils sont plus stables mais également plus réactifs que les réactifs de Gilman et de Normant. Après leur découverte, et spécialement pour les cyanocuprates « *higher order* », un débat s'est ouvert sur la structure de ces réactifs en solution⁹. Deux modèles décrivant la structure ont été proposés :

- Le premier fait intervenir une espèce bisanionique dans laquelle deux groupements R et l'anion cyanure sont liés directement au cuivre (**A** dans le Schéma 14).
- Le second fait intervenir un cuprate 'cyano-Gilman' dans lequel les deux groupements R sont liés au cuivre et l'anion cyanure est pontant avec les deux cations lithium (**B** dans le Schéma 14).

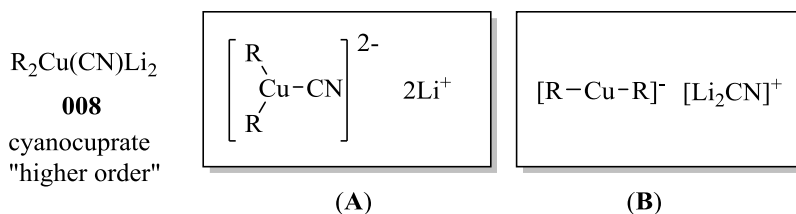


Schéma 14 : Structures proposées pour les cuprates « *higher order* » ⁹.

La controverse prend fin en 1999,¹⁰ en faveur du modèle **B**, avec la publication de la première structure cristalline par diffraction des rayons X de cyanocuprates « *higher order* ».

1.1.2. Addition d'organocuires sur des triples liaisons

De manière générale, les organocuprates s'additionnent de manière *syn* sur les triples liaisons (Schéma 15).

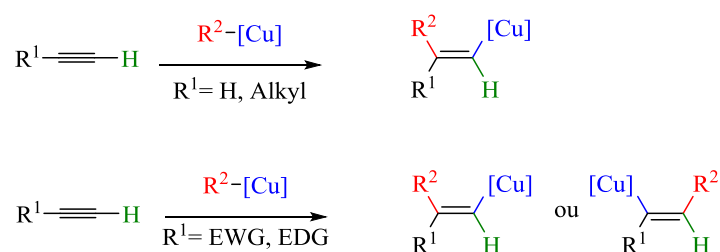


Schéma 15 : *Syn*-carbocupration d'alcynes vrais ⁷.

La régiosélectivité est dépendante de la substitution de l'alcyne. Avec les alcynes monosubstitués, l'addition se déroule de telle sorte à obtenir le vinyl cuivre le moins substitué (branché).

Néanmoins, en présence d'autres groupements directement liés à un alcène monosubstitué, cela peut mener à l'autre régiosélectivité (Schéma 15). L'influence des différents substituants de l'alcyne sur la régiosélectivité de la réaction sera traitée plus en détails dans le paragraphe 1.4 page 44.

1.2. Mécanisme de carbocupration

A cause du manque d'informations sur la structure réelle des clusters d'organocuprates et à la difficulté d'illustrer chaque intermédiaire, le mécanisme de carbocupration est encore sujet aux débats⁷.

1.2.1. Mécanisme d'addition sur l'acétylène

Des études théoriques sur la carbocupration de l'acétylène ont été effectuées par Nakamura¹¹. Elles ont été effectuées sur cinq modèles (MeCu , $[\text{Me}_2\text{Cu}]$, Me_2CuLi , $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCl}$, et $(\text{Me}_2\text{CuLi})_2$).

La modélisation informatique de l'addition de MeCu sur l'acétylène (Schéma 16 a) révèle que la barrière d'activation est trop haute (>40 kcal/mol) pour que la réaction passe par cette voie. Ceci est dû à la force de la liaison Me-Cu(I) (énergie de dissociation = 55 kcal/mol).

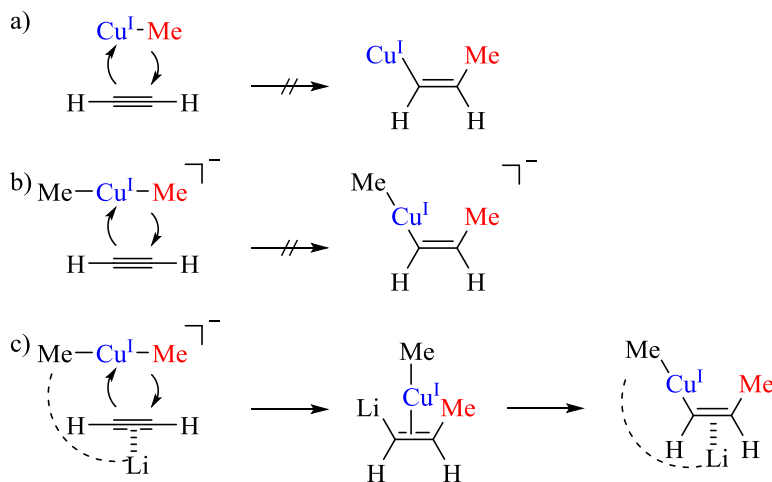


Schéma 16 : Trois modèles de cupration de l'acétylène¹².

La barrière énergétique devient plus faible (≈ 20 kcal/mol) avec Me_2Cu (Schéma 16 b) et encore plus faible (≈ 15 kcal/mol) quand l'ion lithium joue le rôle d'acide de Lewis sur la triple liaison (Schéma 16 c).

La présence de ce cation lithium en tant qu'acide de Lewis dans le Schéma 16c est indispensable pour la réaction d'un cluster organocuprate comme le dimère Me_2CuLi ou $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCl}$.

Le mécanisme détaillé est décrit dans le Schéma 18 :

- Etape i: L'addition oxydante du cuprate sur l'acétylène mène à la formation d'un complexe de cuivre (III) stabilisé par donation/rétrodonation (Schéma 17 et étape i).

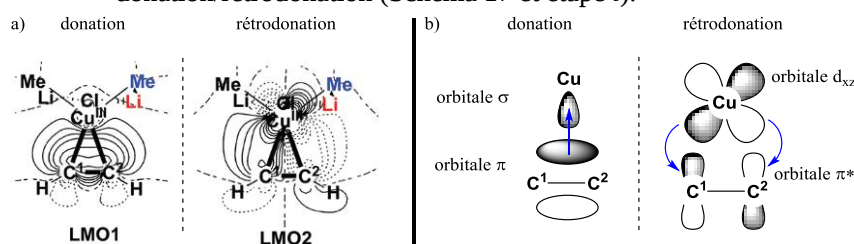


Schéma 17 : a) Donation et rétrodonation de $\text{CuMe}_2\text{Li} \cdot \text{LiCl}$ sur l'acétylène ¹².

b) représentation simplifiée de la donation et rétrodonation.

- Etape ii à iv L'intermédiaire cuivre(III) metallocyclopropène résultant, assisté par la coordination du cation lithium sur la double liaison, subit une élimination réductrice pour former un lien C-C (Schéma 18 étape ii-iv)
- Etape v Le vinyl lithium va ensuite effectuer la transmetallation (Schéma 18 étape v) pour donner le vinyl cuprate attendu.

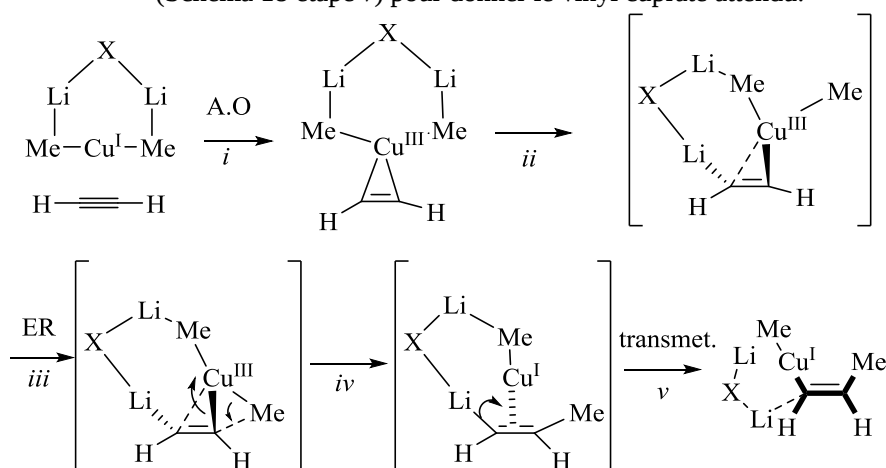


Schéma 18 : Mécanisme de carbocupration de l'acétylène.

1.2.2. Mécanisme d'addition sur des carbonylacétylènes

Le mécanisme d'addition d'organocuprates sur des ynoates et des ynones a longtemps été un mystère. Ce type d'addition se trouve entre la carbocupration *syn*-stéréosélective et l'addition conjuguée non stéréosélective. (Schéma 19).

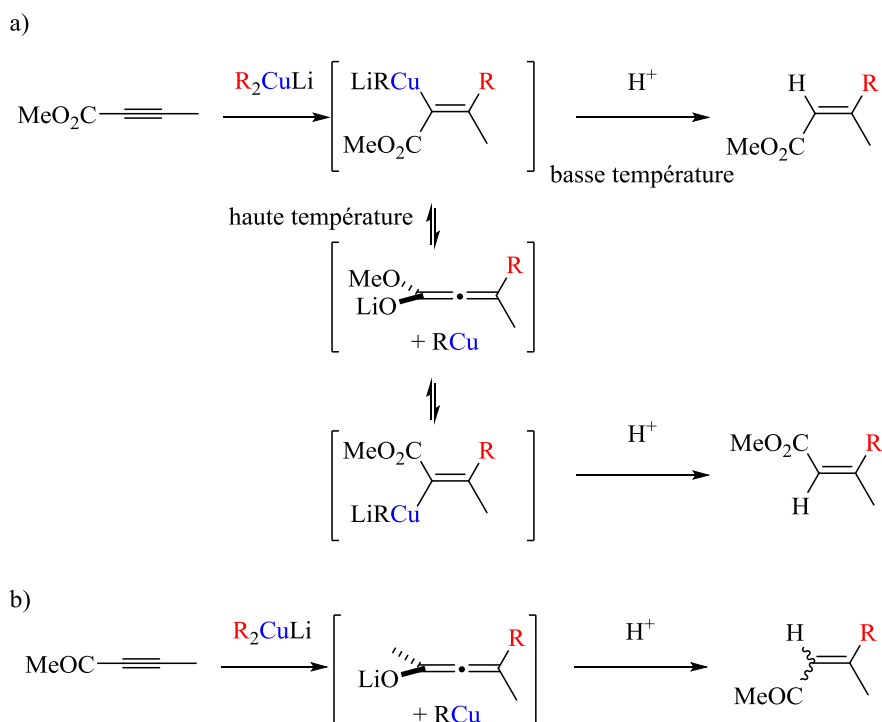


Schéma 19 : Addition d'organocuprates sur des cétones et esters acétyléniques ¹².

Alors que l'expérience montre qu'à basse température, l'addition d'un organocuprate lithié sur un ester acétylénique, suivie d'une protonation, donne l'ester α,β -insaturé avec une *syn*-stéréosélectivité, tandis qu'à plus haute température, un mélange *E/Z* est observé (Schéma 19a). Cette réaction s'effectue donc via une *syn*-carbocupration, avec possibilité d'isomérisation via l'allénoate intermédiaire. La formation du vinylcuivre a pu être confirmée par des études RMN.¹²⁻¹⁴ D'autre part, l'addition sur des cétones acétyléniques donne directement le mélange *E/Z* de manière non contrôlée. Ceci suggère qu'un

allénoate de lithium joue le rôle d'intermédiaire principal, ce qui a également été confirmé par des études RMN¹²⁻¹⁴.

Le Schéma 19 établit le parallèle entre la carbocupration et l'addition conjuguée. Les études mécanistiques ont montré, pour la réaction avec l'ester acétylénique, que le vinylcuivre formé est plus stable thermodynamiquement que l'allénoate. Quant à l'énergie d'activation de l'isomérisation, celle-ci s'est avérée relativement grande. En outre, lors de la réaction sur l'ynone, l'allénoate est aussi stable thermodynamiquement que le vinylcuivre et les barrières énergétiques reliant ces derniers sont petites. Les études théoriques concordent donc parfaitement avec les résultats expérimentaux^{12, 15}.

1.3. La carbocupration de l'acétylène ⁷

L'addition de cuivre organométallique sur l'acétylène est une des manières les plus efficaces et répandues en chimie organique de synthèse pour préparer une espèce vinyle métal de stéréochimie Z. Le meilleur réactif pour effectuer la carbocupration de l'acétylène est le réactif de Gilman R_2CuLi **009**, dérivé de la transmétallation de deux équivalents d'organolithien et d'un équivalent de CuI dans de l' Et_2O (Schéma 20a).¹⁶ Plus récemment, il a été montré que des espèces mixtes zinc-cuivre pouvaient aussi procéder à la transmétallation afin de fournir l'espèce vinylique correspondante **010** ¹⁷.

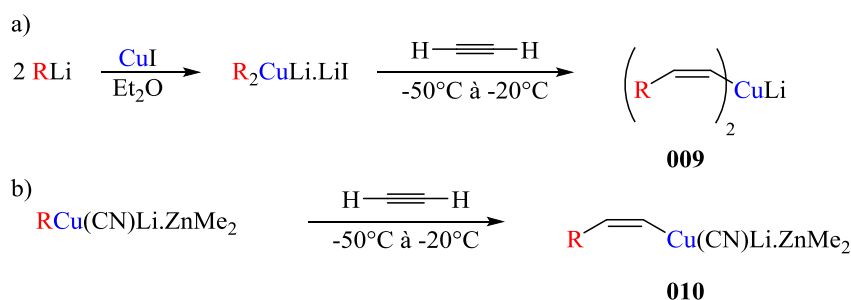


Schéma 20 : Formation de vinylcuprates Z au départ de l'acétylène.

1.3.1. Fonctionnalisation par des électrophiles

1.3.1.1. Divers électrophiles

Les vinylcuivres formés par carbocupration d'acétylène peuvent être fonctionnalisés par différents électrophiles.⁷ Le groupe de Levy a montré qu'un vinylcuprate peut réagir avec la N-bromosuccinimide (NBS) ou la N-chlorosuccinimide (NCS) pour donner le vinylhalogène correspondant.¹⁸ De la même manière, Normant et Alexakis, ont montré qu'il était possible d'obtenir le vinyle iode avec une rétention complète de la stéréochimie en utilisant de l'iode sur un vinylcuprate ¹⁶. Normant et Alexakis ont mis en exergue la fonctionnalisation des divinyles cuprates avec une grande diversité

d'électrophiles. Ils les ont fonctionnalisés par aminométhylation,¹⁹ thiométhylation,²⁰ carboxylation^{21, 22} ou encore acylation catalysée par le palladium²³.

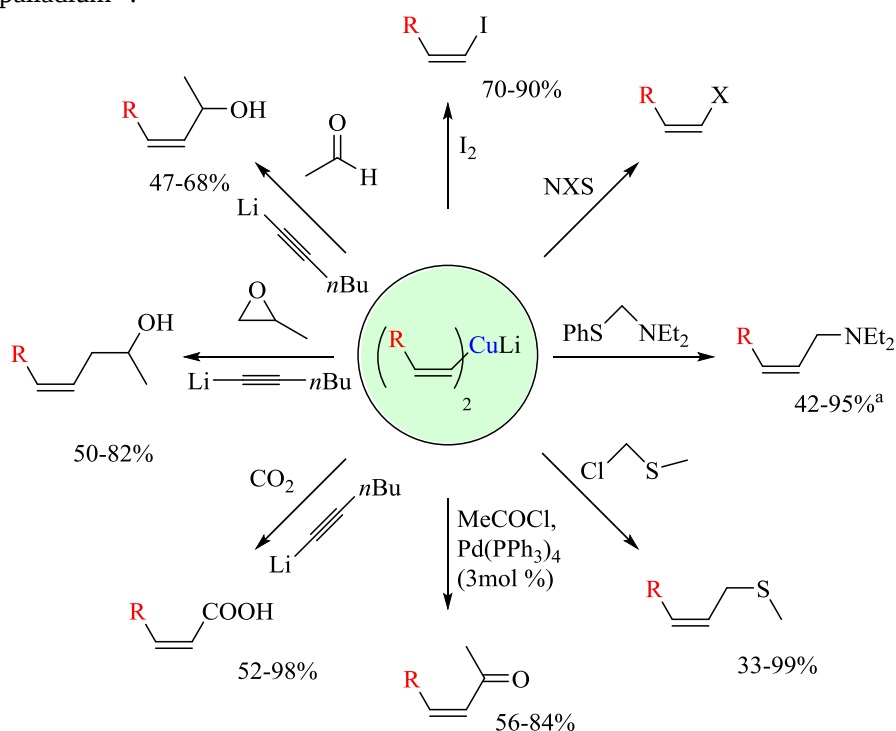


Schéma 21 : Fonctionnalisation de vinylcuprates par capture électrophile. a) le rendement est calculé par rapport à l'électrophile, l'aminothioéther.

Les époxydes et les aldéhydes peuvent également réagir avec les alcénylcuprates mais ils ont une réactivité plus modérée. Pour les époxydes, l'aldéhyde et le dioxyde de carbone, l'ajout d'acétylénure de lithium permet de reformer le cuprate qui pourra alors plus facilement transférer le second équivalent vinylique⁷. Pour le cas des aldéhydes, l'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ améliore également les rendements obtenus²⁴. Les vinylcuprates peuvent donc être fonctionnalisés de diverses façons avec des rendements modérés. Le transfert du second équivalent n'est pas aisé, et, dans certains cas, le cuprate doit être régénéré par ajout d'acétylénure de lithium.

1.3.1.2. Alkylation de divinylcuprates

Les divinylcuprates peuvent également être alkylés par des halogénure d'alkyle il est nécessaire d'utiliser des additifs, comme l' hexamethylphosphoramide (HMPA) et la triethyl phosphite ($P(OEt)_3$) pour obtenir de bons rendements. En effet, l'utilisation de ces additifs permet de plus facilement transférer le second vinyle de l'organocuprate²⁵. Pour les électrophiles plus activés, comme par exemple l'iodure d'allyle ou bromure de benzyle, l'addition de phosphite n'est plus nécessaire (Schéma 22).

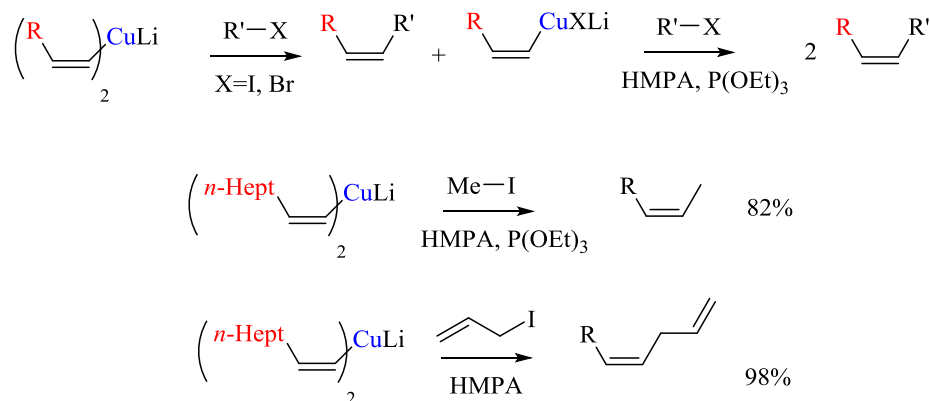


Schéma 22 : Alkylation de divinylcuprates.

1.3.1.3. Réactions de couplage

Le couplage de vinylcuprates avec des iodures vinyliques est également une approche synthétique intéressante. Pour ce faire, le vinylcuivre doit d'abord être transmétallé par addition d'un sel de zinc et il réagit ensuite stéréospécifiquement à l'aide d'une catalyse au palladium(0).

Toutefois, cette première méthode ne permet de transférer qu'un seul des deux groupements alcényles du cuprate lithié de départ.

Par contre, quand le cuprate est le partenaire de valeur, une seconde méthode peut être utilisée afin de coupler les deux partenaires vinyliques du vinylcuprate. Une transformation du vinylcuprate lithié en vinylcuprate de magnésium est

alors nécessaire (Schéma 23) ²⁶.

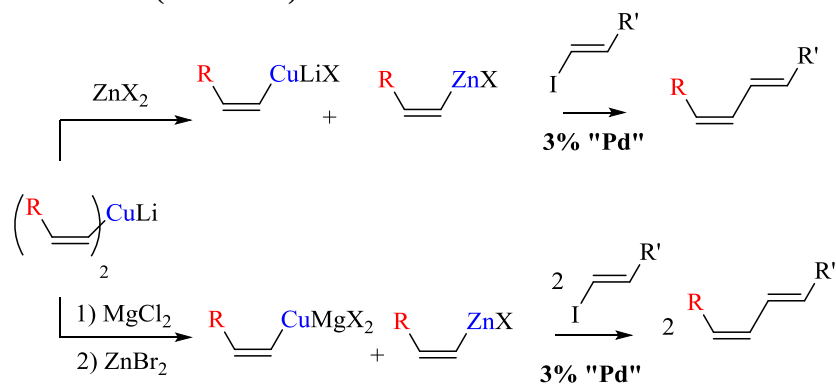


Schéma 23 : Couplage catalysé par du palladium(0).

1.4. Carbocupration d'alcynes substitués

Comme nous allons le voir, les travaux réalisés au cours de cette thèse sont principalement centrés sur la cupration de deux types d'alcynes substitués ; les propiolates et les ynamides.

Dans un premier temps, nous allons traiter de manière non-exhaustive la carbocupration de différents types d'alcynes et énoncer quelques généralités concernant la réactivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité d'addition.

1.4.1. Alcynes non fonctionnalisés

La carbocupration d'alcynes terminaux non fonctionnalisés est connue pour être hautement régio- et stéréosélective, menant aux vinylcuivres branchés correspondants, avec comme isomère majoritaire le produit d'addition *syn* de type Markovnikov ¹.

Les alcynes internes sont moins réactifs ²⁷ et généralement, la régiosélectivité diminue dû à l'effet opposé des deux groupements alkyles (Schéma 24) ⁷.

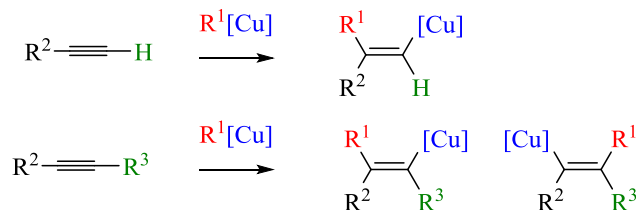


Schéma 24 : Carbocupration d'alcynes non fonctionnalisés.

Les exemples de carbocupration ^{1, 7} de ces substrats ne seront pas développés dans cet ouvrage.

1.4.2. Alcynes fonctionnalisés

1.4.2.1. Les amines, éthers et thioéthers propargyliques.

Pour les amines, éthers et thioéthers propargyliques, la régiochimie d'addition est fortement dépendante du solvant utilisé. L'utilisation du THF comme solvant influence la régiochimie d'addition. En effet le THF chélate le cuivre et le contrôle de l'addition sur la triple liaison se fait en fonction de la polarisation de la triple liaison. C'est donc, le produit branché qui est obtenu (Schéma 25).

Par contre, dans l'éther, qui est moins polaire et moins basique que le THF, le produit linéaire est obtenu majoritairement. Ceci est expliqué par la coordination du cuivre sur l'hétéroatome et la triple liaison (Schéma 25).

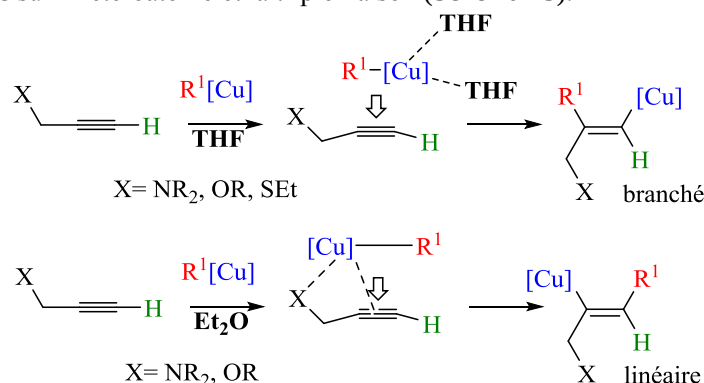


Schéma 25 : Carbocupration d'amines, d'éthers et de thioéthers propargyliques.

1.4.2.2. Les alcools propargyliques

La carbocupration d'alcoolates propargyliques (Li ou Na) a été étudiée par Normant et Co^{28, 29}. Ces substrats réagissent de la même manière que les éthers propargyliques (partie I, paragraphe : 1.4.2.1 page 44), où la régiochimie d'addition est dépendante du solvant.

Une particularité importante est observée lors de la carbomagnésation catalysée par du cuivre sur les alcools propargyliques. En effet, dans ces conditions, le produit d'addition *anti* est observé. Cette irrégularité peut être expliquée par la stabilisation d'un intermédiaire organométallique cyclique (Schéma 26).

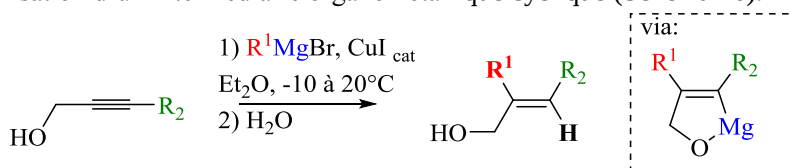


Schéma 26 : Addition *anti* sur les alcools propargyliques.

Ce type d'addition en *anti* est totalement inhabituelle pour les réactions de carbocupration. Il a été montré que la même réaction peut se dérouler sans l'utilisation de sel de cuivre, menant également au produit d'addition *anti*. Nous

ne rentrerons pas plus dans les détails dans le cadre ce manuscrit. Pour plus d'informations à ce sujet, l'ouvrage de Fabrice Chelma et Franck Ferreira est à conseiller⁷.

1.4.2.3. Les acétals propargyliques

La carbocupration d'acétals propargyliques nécessite quant à elle de plus faibles températures afin d'éviter la dégradation en allène (Schéma 27).

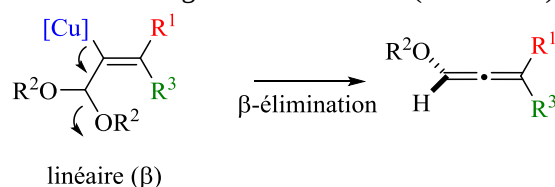


Schéma 27 : Dégradation en allène du produit linéaire.

La régiosélectivité de la réaction est aussi dépendante du solvant et de la nature du réactif de cuivre. En effet, dans le THF (Schéma 28), on observe la formation du produit branché dû à la polarisation de la triple liaison. Dans le cas de l'éther, le réactif de cuivre est orienté par coordination de l'acétal sur le cuivre, ce qui fournit le produit linéaire majoritairement.

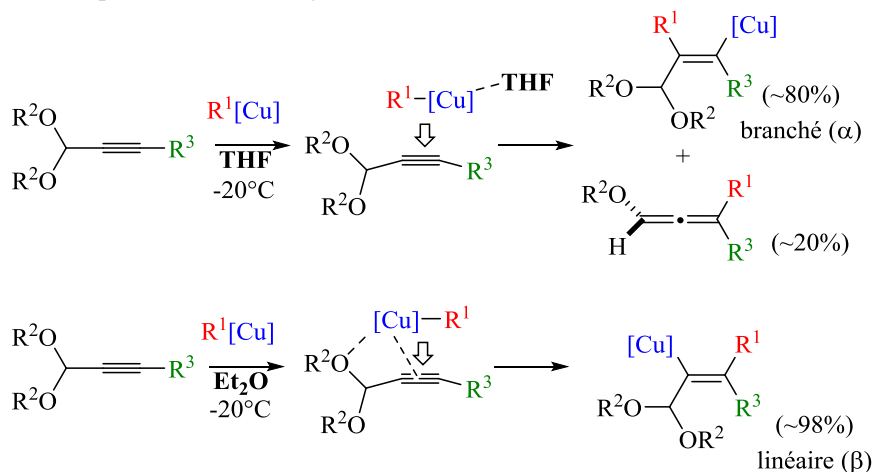


Schéma 28 : Carbocupration d'acétals propargyliques

1.4.3. Les ynoates et ynones

Nous avons déjà évoqué quelque peu la carbocupration des carbonylacétylènes (page 37). La première carbocupration d'ynoates a été reportée par Corey et Katzenellenbogen en 1969³⁰. Cette réaction mène à la formation d'esters α,β -insaturés avec d'excellents rendements. Le groupement ester joue le rôle de groupement directeur, et oriente l'approche du cuivre. Il est très intéressant de noter que cette réaction se fait à basse température afin d'éviter l'isomérisation de la double liaison. En effet, à -78°C dans le THF, un seul stéréoisomère est observé, le produit d'addition *syn*. Tandis qu'à plus haute température (0°C), un mélange des 2 stéréoisomères est obtenu.

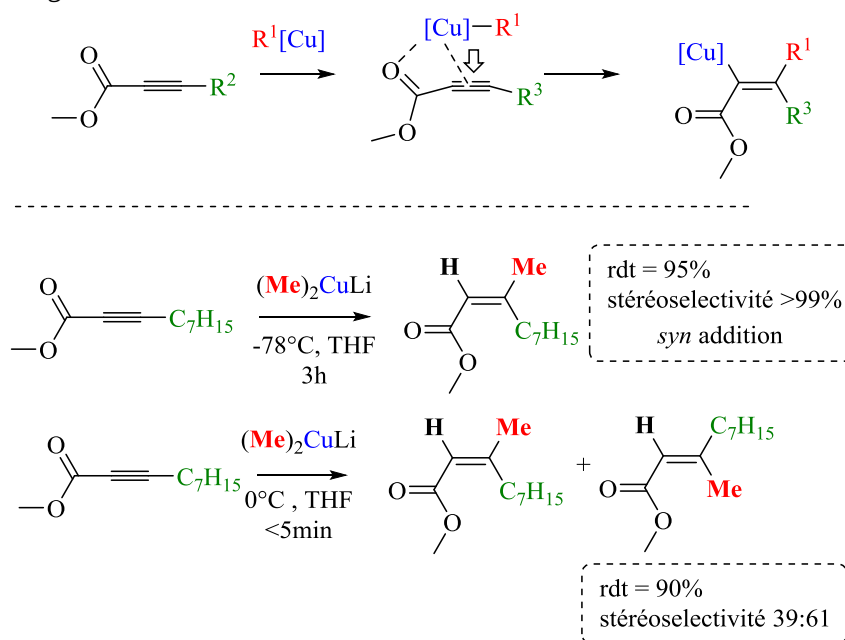


Schéma 29 : Régiochimie de carbocupration d'ynoates et premier exemple de Corey.

1.4.4. Les 1-hétéroalkynes

La carbocupration de 1-hétéroalkynes est beaucoup plus facile que celle des alcyne terminaux simples et la régiosélectivité d'addition dépend de la nature

de l'hétéroatome. Les hétéroatomes comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre et le silicium sur des alcynes vont fortement influencer la polarité du système π , et, par conséquent, la régiochimie d'addition ^{7, 27, 31}.

1.4.4.1. Les alcynes O-substitués et N-substitués.

L'effet mésomère donneur de l'oxygène ou de l'azote sur la triple liaison va induire une bonne régiosélectivité, menant à l'isomère où le cuivre se trouve en β par rapport à l'hétéroatome (Schéma 30) ^{7, 31, 32}.

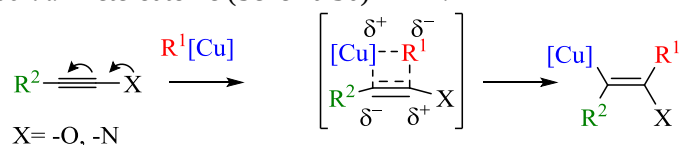


Schéma 30 : Carbocupration d'alcynes O- et N- substitués.

Une exception importante doit tout de même être faite lorsqu'un groupement directeur est présent sur la molécule. Ce groupement directeur va, comme son nom l'indique, diriger l'approche du cuivre en le chélatant et donc favoriser l'addition du cuivre en α de l'hétéroatome. Différents exemples sont repris dans le Schéma 31. Les groupements THP, ³³ carbamates ³⁴ et les ynamides ³⁵ sont connus pour induire une régiochimie particulière.

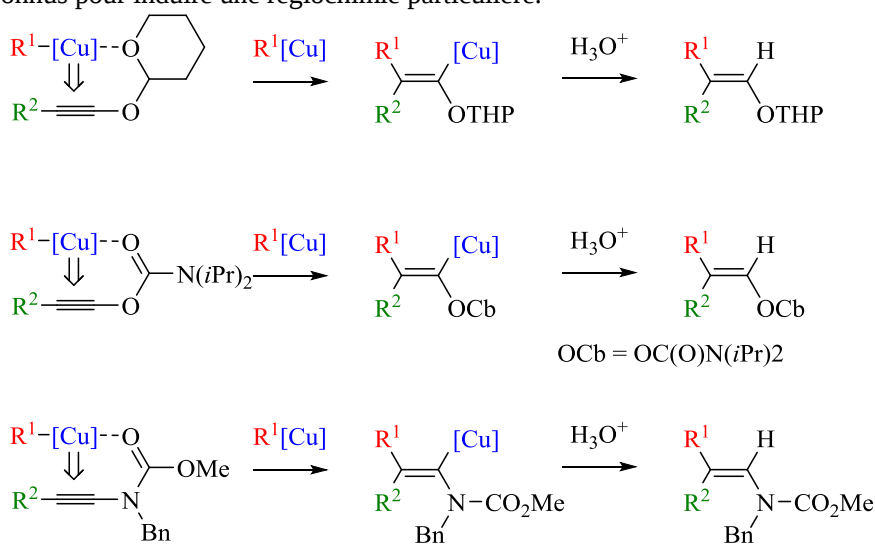


Schéma 31 : Carbocuprations influencées par les groupements directeurs.

1.4.4.2. Les alcynes S-substitués et P-substitués

Les cas d'hétéroalcynes –S ou –P montrent, quant à eux, une régiochimie inversée. Cette régiosélectivité inversée est observée aussi bien sur les alcynes sulfoxides et sulfones que sur les alcynes phosphines, phosphonates et oxydes de phosphine.

En effet, dans ces cas, le cuivre vient se placer en α par rapport à l'hétéroatome. Cette régiochimie est souvent observée d'un point de vue expérimental (-S^{32, 36} et -P^{36, 37}) et concorde avec les calculs théoriques effectués par Nakamura (Schéma 32)³⁸. L'explication de cette régiochimie est difficilement rationalisable mais peut être argumentée par plusieurs paramètres.

- L'effet inductif donneur de l'hétéroatome renforce la densité électronique sur le carbone de la triple liaison auquel il est lié, ceci entraînant une polarisation de la triple liaison dans laquelle le carbone terminal est plus électrophile que celui au pied de l'hétéroatome.
- Il est peut-être possible d'invoquer une coordination du cuivreux à l'hétéroatome. Cela pourrait aussi expliquer la régiosélectivité observée dans ces deux cas.

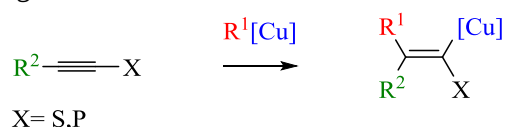


Schéma 32 : Carbocupration d'alcynes S- et P- substitués.

La même tendance est observée pour les sulfoxydes, oxyde de phosphines et alcyne phosphonates. Une exception doit toutefois être faite ; l'addition sur les alcyne sulfones mène généralement à un mélange des produits d'addition *syn* et *anti* (Schéma 33).

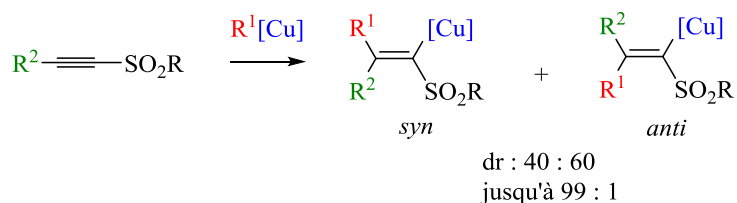


Schéma 33 : Carbocupration d'alcynylsulfones.

Cette diminution de la stéréosélectivité est expliquée par un processus d'isomérisation semblable à celui évoqué pour les propiolates.

1.4.4.3. Les alcynes silanes

Les alcynes silanes terminaux réagissent régio- et stéréosélectivement avec les alkylcuivres préparés à partir de RMgX et CuX . La stabilisation d'une charge négative en alpha du silicium est attribuée au recouvrement orbitalaire de la liaison σ carbone-métal avec l'orbitale σ^* carbone-silicium et /ou un recouvrement avec les orbitales d du silicium (Schéma 34).

Une très belle application de cette méthodologie est la synthèse totale du Tamoxifen (Schéma 35) présenté par Yoshida en 2003^{39, 40}.

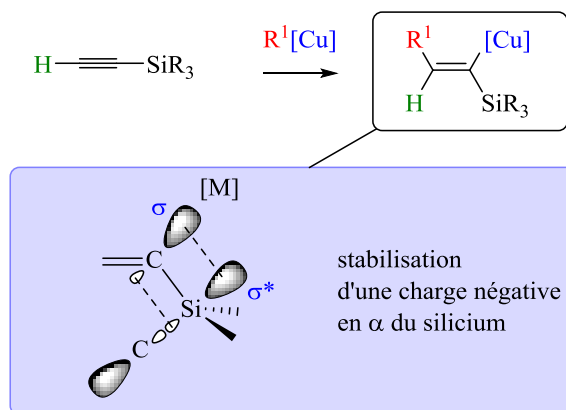


Schéma 34 : Carbocupration d'alcynes silanes.

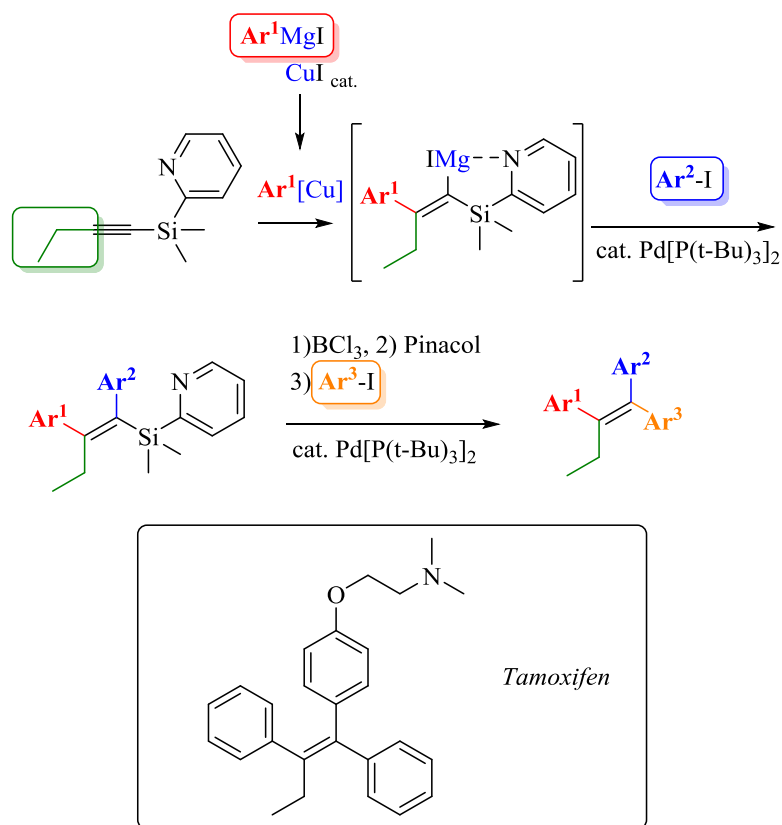


Schéma 35 : Synthèse du Tamoxifen par Yoshida.

La première étape de cette synthèse est la carbométallation d'un alcyne silane catalysée par du cuivre (I). L'utilisation du groupement directeur 2-pyridyle joue un rôle crucial pour la carbométallation. Il a été montré que la réaction ne fonctionnait pas avec le 3-pyridyle, le 4-pyridyle et le phénylsilane, prouvant ainsi que le groupement directeur est essentiel pour la réactivité et la régiosélectivité de la carbomagnésation (Schéma 36).

pas de réaction avec :

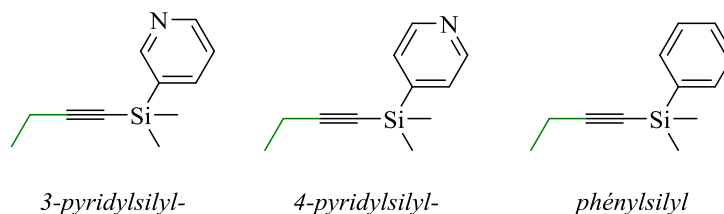


Schéma 36 : Importance du groupement directeur dans la synthèse de Yoshida.

La seconde étape est le couplage au palladium de type Kumada-Tamao-Corriu entre le vinyl magnésien et le second aromatique iodé. De bons rendements sont obtenus pour cette réaction *one-pot*, entre 55 et 70%.

Pour la dernière étape, la fonctionnalisation de la liaison C-Si a été tentée de manière directe par un couplage de Hiyama, mais sans résultat. Une réaction de borodésilylation a alors été effectuée à l'aide de BCl_3 . Le vinylbore a pu être couplé avec le troisième aromatique iodé par un couplage de Suzuki-Miyaura. Nous discuterons plus en détails de la borodésilylation, permettant de fonctionnaliser un vinylsilane, dans le chapitre II (paragraphe 4.2.5 page 160).

1.4.5. Conclusions

La carbocupration de triples liaisons mène, la plupart du temps, à une addition *syn*. La régiochimie d'addition est dépendante de la polarité de la triple liaison mais est également dépendante de la gêne stérique, de la présence de groupements chélatants, du solvant, etc... Les produits d'addition *anti* peuvent être observés mais sont soit issus d'un mécanisme d'isomérisation de l'intermédiaire vinylcuivre, soit dus à la présence de magnésiens dans le milieu. Pour une information plus approfondie sur la carbocupration, différents ouvrages sont à conseiller (revue générale sur la carbocupration⁷ et sur les alcynes α -hétérosubstitués³¹).

2. Silylcupration d'alcynes

2.1. De la silylcupration stœchiométrique...

Tandis que les organocuivreux (I) (RCu) et les organocuprates [RCu(L)Li] sont connus depuis plus d'un demi-siècle, le développement de réactifs silylés correspondants a une origine plus récente.⁴¹ La première silylcupration est décrite par Fleming en 1978. L'espèce cuivre silicium est préparée en mixant du diméthylphénylsilyl-lithium avec de l'iodure de cuivre(I). Il l'utilise stœchiométriquement sur des énones pour former, après hydrolyse, des composés β -silylcarbonyles (Schéma 37) ⁴².

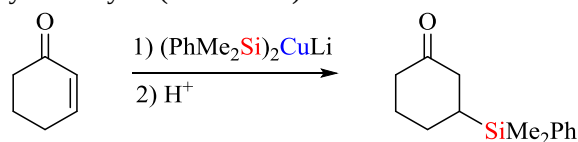


Schéma 37 : Premier exemple de silylcupration par Fleming.

En 1980, Fleming effectue la première silylcupration de triples liaisons.^{43, 44} Il montre qu'un cyanocuprate « *lower order* » s'additionne sur un alcyne terminal avec une faible régiosélectivité (2 :1). Lorsqu'il utilise les cyanocuprates « *higher order* », la sélectivité devient excellente. La régiosélectivité est opposée à celle décrite par Normant pour la réaction d'organocuivres avec des acétylènes terminaux. Cette sélectivité est dirigée par l'encombrement stérique du groupement silylé. Habituellement, le silicium s'additionne sur le carbone le moins substitué de la double liaison suivant un processus d'addition syn (Schéma 38) ⁴⁵.

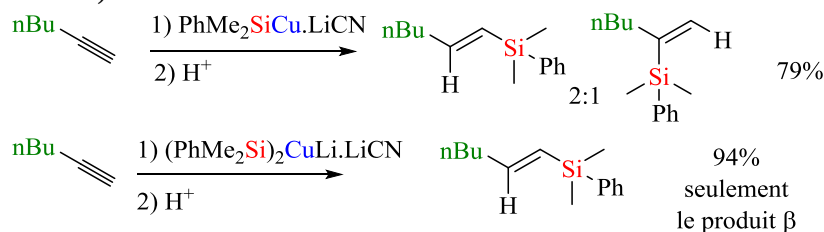


Schéma 38 : Silylcupration d'alcynes vrais.

2.1.1. De nombreux électrophiles possibles

Fleming et Pulido montrent par la suite l'étendue de cette méthodologie en développant la silylcupration sur l'acétylène, sur de nombreux alcynes terminaux et également sur quelques alcynes symétriques. D'excellents rendements et sélectivités sont obtenus. De plus, cette méthodologie est applicable à de grandes variétés d'électrophiles permettant de capter le vinylcuprate, comme le montre le Schéma 39^{41, 43, 44, 46}.

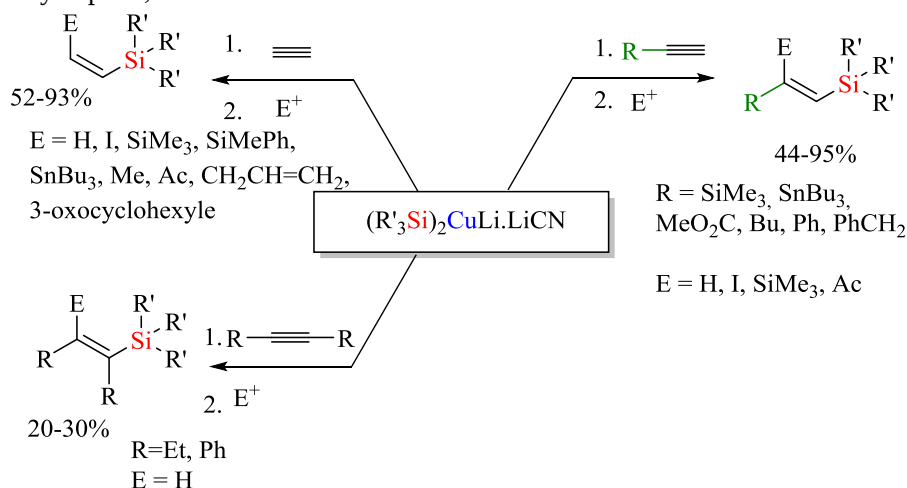
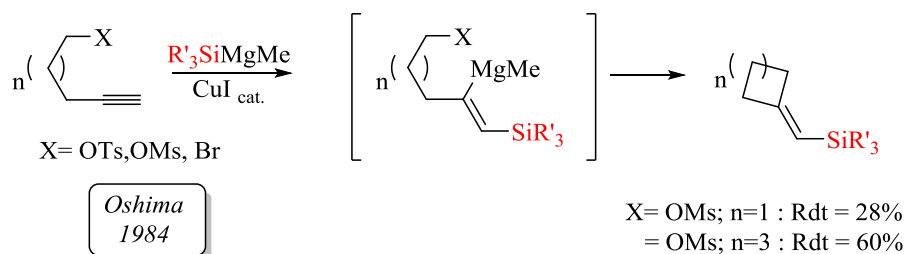


Schéma 39 : Silylcupration d'alcyne avec $(\text{tBuPh}_2\text{Si})_2\text{CuLi.LiCN}$ et capture électrophile du vinylcuprate résultant.⁴¹

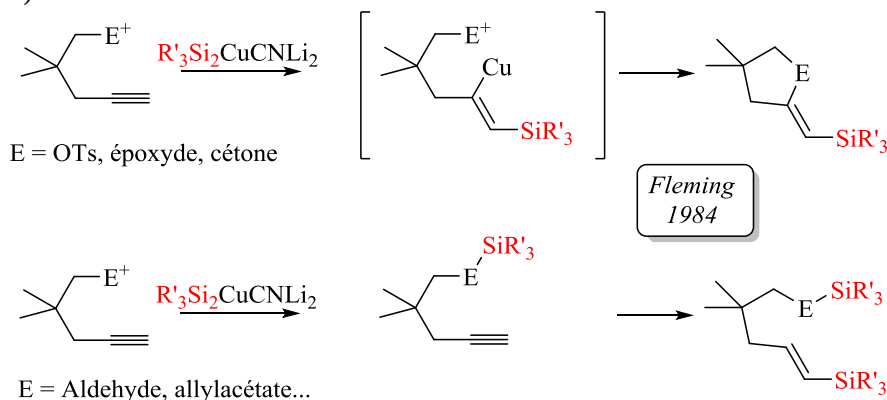
2.1.2. Capture intramoléculaire

Oshima,⁴⁷ puis par la suite Fleming,⁴⁸ ont tous deux présenté un système de capture électrophile intramoléculaire permettant la formation de dérivés cycliques. L'exemple décrit par Oshima est repris sur le Schéma 40.

Schéma 40 : Capture électrophile intramoléculaire ⁴⁷.

Ce premier exemple décrit dans la littérature de capture intramoléculaire utilise du cuivre en quantité catalytique. Ce type de catalyseur est traité plus tard dans le paragraphe 2.2 de la partie I page 59.

Un second exemple, en stœchiométrique cette fois, a été présenté par Fleming ⁴⁸. La cyclisation s'effectue à l'aide d'un système stoechiométrique. Quand l'électrophile est peu réactif, le silylcuprate réagit d'abord sur l'alcène puis peut cycliser avec une attaque sur l'électrophile. Tandis que quand l'électrophile est plus réactif que l'alcène, le cuprate réagira d'abord sur l'aldéhyde puis un autre cuprate réagira sur l'alcène mais ça ne mènera pas au produit cyclique (Schéma 41).

Schéma 41 : Cyclisation intramoléculaire ⁴⁸.

2.1.3. La silylcupration de propiolates

Le premier exemple de silylcupration de propiolates est décrit par Marshall en 1983⁴⁹. Ils ont d'abord tenté la réaction avec des silylcuivreux de type

($R_3SiCuLiX$) mais ceux-ci ne sont pas assez réactifs sous des conditions cinétiques, à basse température. Ils donnent un mélange d'isomère E/Z à plus haute température (Schéma 42 i et ii). Un cyanocuprate d'ordre inférieur de type ($R_3SiCu(CN)Li$) donne également ce mélange de stéréoisomères (Schéma 42 iii). Seul le cyanocuprate d'ordre supérieur, décrit par Fleming, permet de former un seul stéréoisomère. Cette réaction est lente et s'effectue à basse température.

Notons que nous n'avons pas trouvé d'exemples où le vinylcuprate formé *in situ* est capturé par un électrophile. Ce type de réactions mènerait à la formation d'un vinylsilane tétrasubstitué.

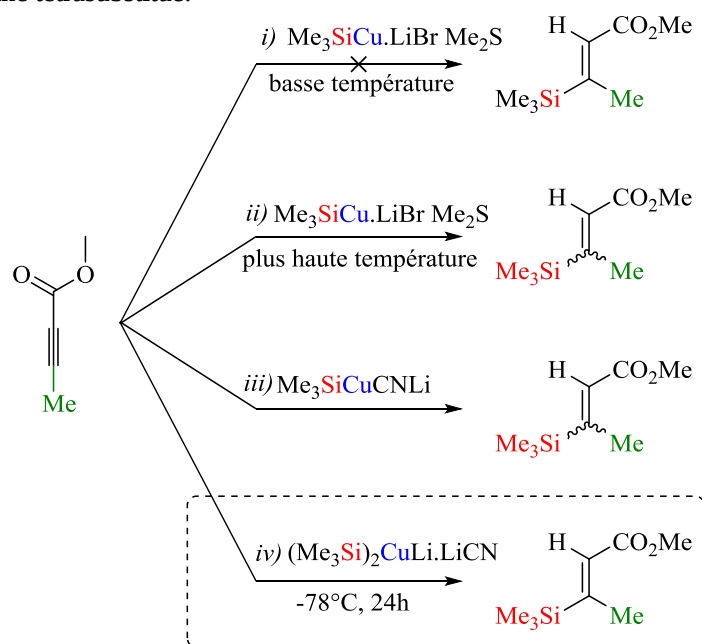


Schéma 42 : Silylcupration de propiolates.

2.1.4. Silylcupration d'ynamines et d'ynamides

En 1993, le premier exemple de silylcupration d'ynamines mène à la silylation du carbone en β de l'azote⁵⁰. C'est encore l'addition à basse température du cyanocuprate d'ordre supérieur qui mène au produit silylé avec de bonnes régio- et stéréosélectivités. Notons que le solvant employé est un mélange équimolaire

de HMPA/THF, utilisé pour stabiliser le vinylcuprate intermédiaire (Schéma 43).

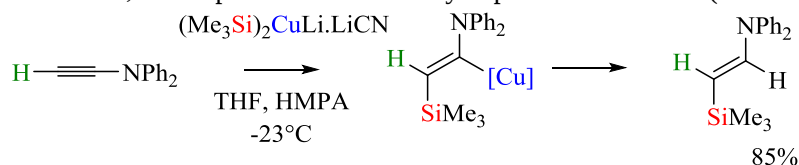


Schéma 43: Silylcupration d'ynamines.

Pour fonctionnaliser la position α de l'énamine, le vinylcuprate intermédiaire a été mis en présence de divers électrophiles autres que des protons. Ces résultats sont résumés dans le Schéma 44.

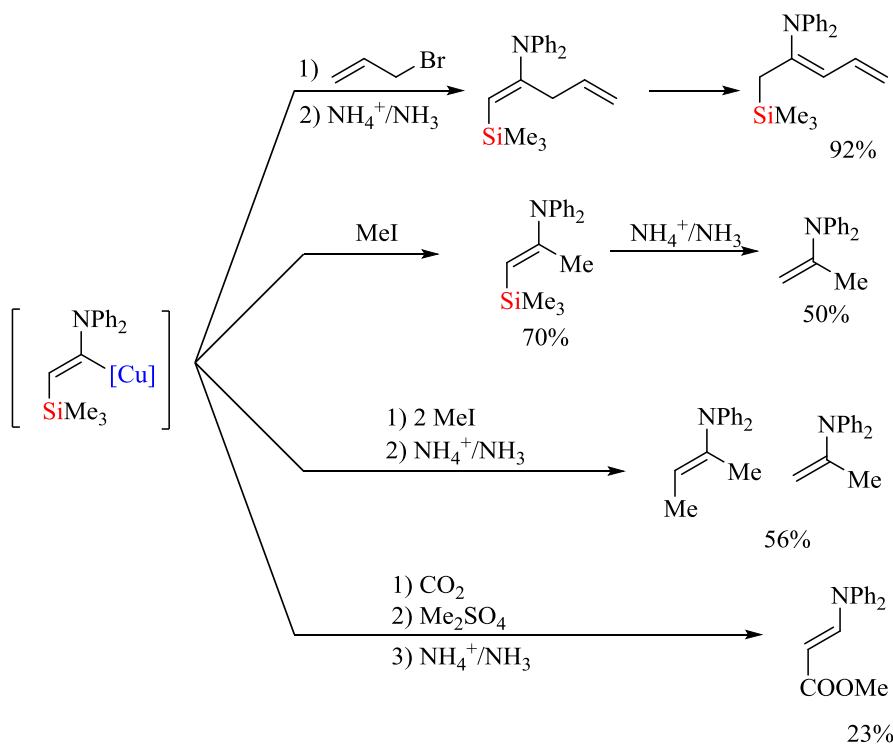


Schéma 44 : Réaction du vinylcuprate avec divers électrophiles.

Ce n'est que plus récemment, en 2008, que le premier exemple de silylcupration d'ynamides a été reporté.⁵¹ Le groupe d'Oshima utilise alors des organocuvreux de type $\text{Me}_3\text{SiCuLiBr}$ préparés à partir de CuBr.SMe_2 et de Me_3SiLi (Schéma 45).

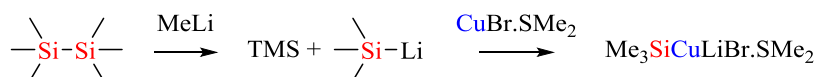


Schéma 45 : Préparation d'organocuvieux silylés.

D'après cet article, trois isomères sont obtenus. L'isomère majoritaire est bien l'isomère attendu, provenant de la silylation en β et de la cupration en α de la sulfonamide. Les deux autres stéréoisomères observés sont ; le produit d'addition *anti* ainsi que l'autre régioisomère, issu de la silylation en α et de la cupration en β (Schéma 46).

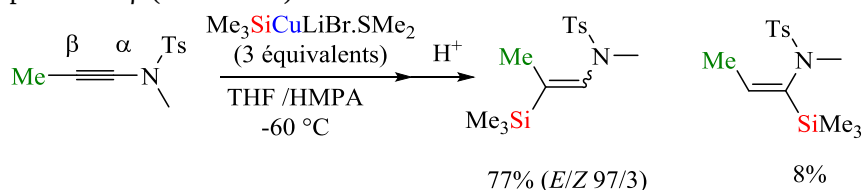


Schéma 46 : Silylcupration d'ynamides.

Dans le même article, Oshima montre un exemple de capture du vinylcuivre intermédiaire par le bromure d'allyle, menant au vinylsilane tétrasubstitué avec un excellent rendement et une très bonne pureté (Schéma 47).

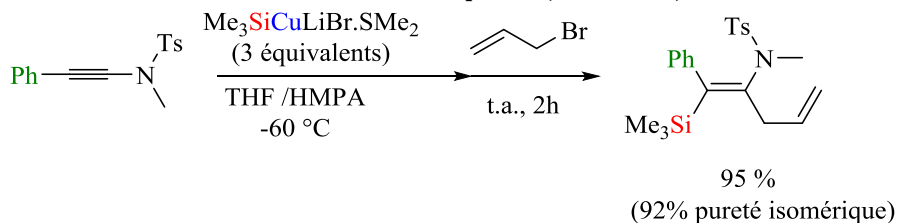


Schéma 47 : Formation d'une oléfine tétrasubstituée par silylcupration stœchiométrique.

2.2. ... à la silylcupration catalytique

2.2.1. Addition de Si-Mg, Si-Al, Si-Zn catalysée par le cuivre

2.2.1.1. Les différents réactifs et leurs sélectivités

Pour diminuer les quantités de sel de cuivre employées dans les réactions de silylcupration, il est nécessaire de changer le lithium, cation du réactif silylé R_3SiLi , par le magnésium, le zinc ou l'aluminium.

Dans les années 80, après les travaux de Fleming sur les silylcuprations stœchiométriques, le groupe d'Oshima a publié des versions catalytiques de silylcupration^{47, 52-54}. Les espèces silylées sont de type Si-Mg,^{47, 52} Si-Al^{52, 54} et Si-Zn^{53, 54}, formées au départ du silyllithien (Schéma 48).

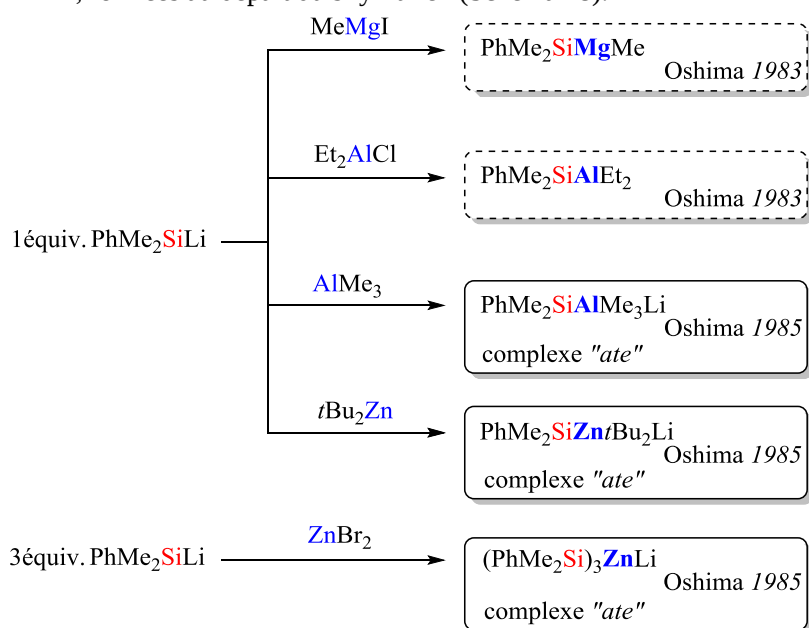


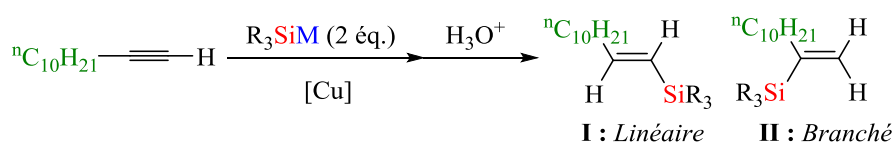
Schéma 48 : Réactifs silylés développés par Oshima.

Ces sources de silicium nucléophile réagissent, en présence d'une quantité catalytique de cuivre, sur les alcynes terminaux. Le stéréoisomère linéaire **I** est habituellement obtenu avec une très bonne sélectivité (Tableau 1, Entrées 1 et 3). Mais l'utilisation d'un groupement alkyle encombré sur le métal du réactif

Silylcupration d'alcynes

silylé va favoriser la formation du stéréoisomère branché **II** (Entrées 5 et 7). Ce stéréoisomère branché est habituellement difficile à obtenir avec une bonne régiosélectivité.^{53, 54} On peut également observer une différence en fonction de la nature du précurseur silylé : le silylzincate (Tableau 1, Entrée 5) permet d'obtenir une meilleur régiosélectivité que le silylalanate (Tableau 1, Entrée 7).

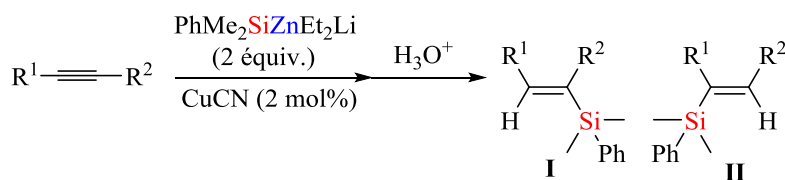
Tableau 1 : Sélectivité d'addition en fonction du réactif silylé.



Entrée	Réactif:		Rendement	Ratio de I/II		
	R ₃ Si-M	[Cu]		I	:	II
1	PhMe ₂ SiMgMe	CuI	86	>99	:	>1
2	PhMe ₂ SiAlEt ₂	CuI	78	55	:	45
3	Ph ₃ SiZnEt ₂ Li	CuI	90	100	:	0
4	PhMe ₂ SiZnEt ₂ Li	CuCN	81	58	:	42
5	PhMe ₂ SiZn ^t Bu ₂ Li	CuCN	92	1	:	99
6	PhMe ₂ SiAlMe ₃ Li	CuCN	78	67	:	33
7	PhMe ₂ SiAl ^t Bu ₃ Li	CuCN	45	17	:	83

Par ailleurs, un défaut majeur des deux premiers réactifs (Schéma 48 : PhMe₂SiMgMe et PhMe₂SiAlEt₂) est leur faible réactivité vis-à-vis des alcynes internes. L'utilisation des complexes -ate (Schéma 48 : PhMe₂SiZn^tBu₂Li et PhMe₂SiAlMe₃Li) plus réactifs permet la silylcupration de ces alcynes. Mais cette réactivité accrue leur permet de réagir en absence de cuivre, donnant de faibles rendements après un temps de réaction prolongé.

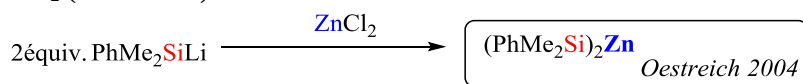
Les rendements obtenus en présence d'une quantité catalytique de cuivre sont très bons pour les alcynes symétriques (Tableau 2, Entrée 1). Pour les alcynes non symétriques, le groupement directeur permet d'obtenir de bonnes régiosélectivités (Tableau 2, Entrées 2 et 3).

Tableau 2 : Sélectivité de la silylcupration sur un alcyne interne.

Entrée	Substrat		Rendement	Ratio de I/II		
	R ¹	R ²		I	:	II
1	ⁿ C ₅ H ₁₁	ⁿ C ₅ H ₁₁	90	-	:	-
2^a	HOCH ₂	CH ₃	85	100	:	0
3^{a,b}	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃	89	100	:	0
3	PhCH ₂ OCH ₂ CH ₂	CH ₃	78	80	:	20

[a] 3 équivalents de PhMe₂SiZnEt₂Li sont utilisés. [b] (PhMe₂Si)₃ZnLi est utilisé comme réactif silylé.

Se basant sur les travaux d'Oshima, Martin Oestreich a développé un système plus doux, utilisant comme source de silicium nucléophile le (bistriorganosilyl) zinc.⁵⁵ Cette espèce est préparée au départ d'un mélange 2:1 de silyl lithium et de ZnCl₂ (Schéma 49).

**Schéma 49** : Formation du (Bistriorganosilyl) zinc.

L'utilisation de **012** et **013** sur des alcynes terminaux en présence d'iodure de cuivre(I) en quantité catalytique mène aux produits silylés (Schéma 50).

Avec **012**, moins encombré, le ratio *linéaire* : *branché* est bon pour le phénylacétylène mais faible pour le 1-hexyne. Oestreich a comparé ces résultats à ceux obtenus par Fleming de manière stœchiométrique (Schéma 38 page 53) et a postulé que l'espèce organocuivreuse de type CuSiPhMe₂ jouait le rôle de l'espèce catalytiquement active de cette cupration.

Quand (tBuPh₂Si)₂Zn **013**, plus encombré, est utilisé, le régiocontrôle de la réaction augmente fortement.

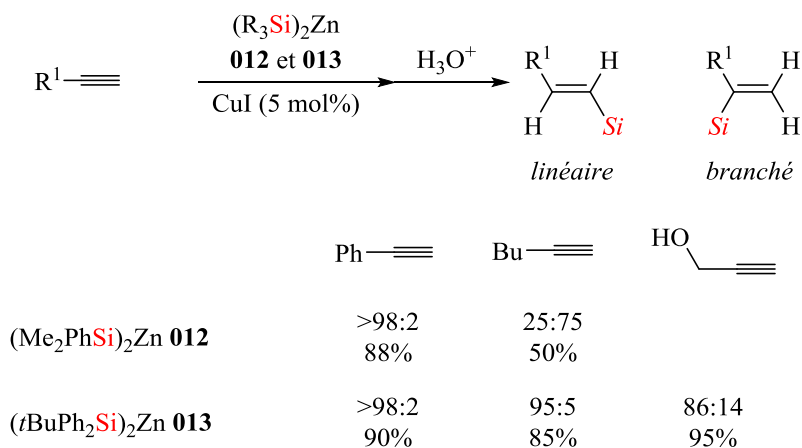


Schéma 50 : Silylation d'alcynes terminaux catalysée par du cuivre(I).

Le contrôle de la régiosélectivité d'alcynes internes est moins évident. La sélectivité n'est pas bonne lorsque (Me₂PhSi)₂Zn **012** est utilisé sur des alcynes non silylés. Par contre, pour des raisons inconnues, l'utilisation de (Et₂NPh₂Si)₂Zn **014** sur celles-ci montre une bonne régiosélectivité et d'excellents rendements. De plus, l'utilisation d'un groupement silylé sur l'alcyne de départ permet d'orienter la silylation en β du TMS avec un excellent contrôle. (Schéma 51)^{55, 56}.

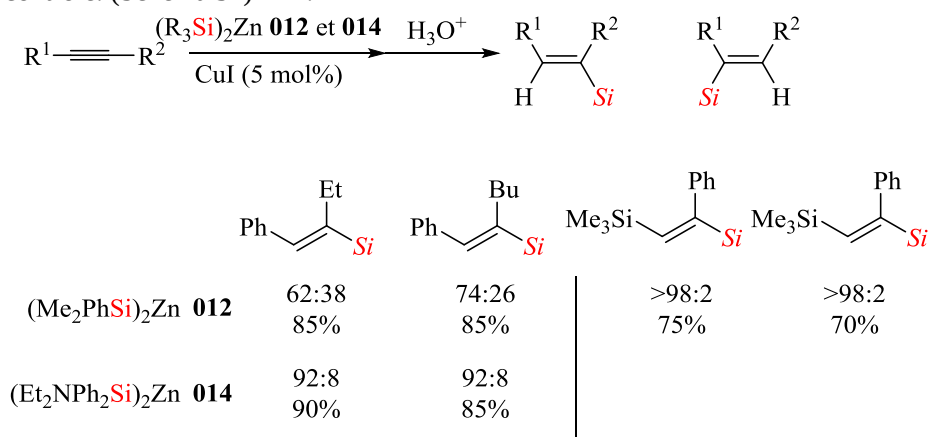


Schéma 51 : Régiosélectivité de la silylcupration d'alcynes internes (Si = Me₂PhSi ou (EtO)Ph₂Si dérivé de (EtN)Ph₂Si après traitement EtOH/NH₄Cl)⁵⁷.

2.2.1.2. Capture électrophile

Après avoir vu les sources de silicium nucléophile permettant une silylcupration catalytique de triple liaison, tournons-nous vers la capture électrophile des intermédiaires de réactions. Il existe plusieurs exemples dans la littérature de captures électrophiles lors d'une silylcupration catalytique de triples liaisons. Les premières avancées ont été réalisées par Oshima^{47, 52} dont une version intramoléculaire en 1984.⁴⁷ La silylcupration, suivie de la cyclisation intramoléculaire, permet d'obtenir différents adduits cycliques (Schéma 52).

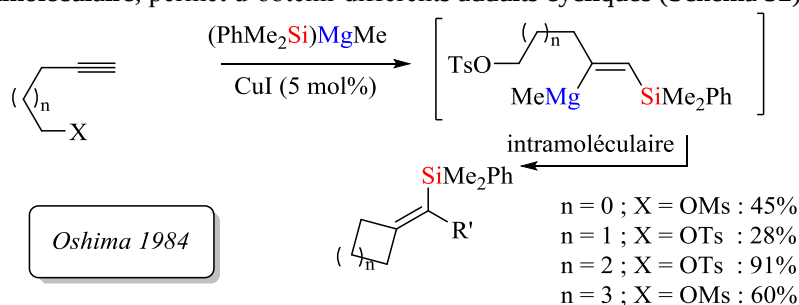


Schéma 52 : Capture électrophile intramoléculaire.

En 1998, Lipshutz montre un exemple de capture électrophile dans un couplage à trois composants.⁵⁸ Le cuivre catalyse la silylcupration de l'alcyne terminal et conduit à l'intermédiaire présumé de type vinylzincate. L'exposition subséquente de cet intermédiaire à la cyclohexénone, compte tenu de la présence continue de cuivre(I) dans le milieu, induit une addition de Michaël comme seconde étape (Schéma 53).

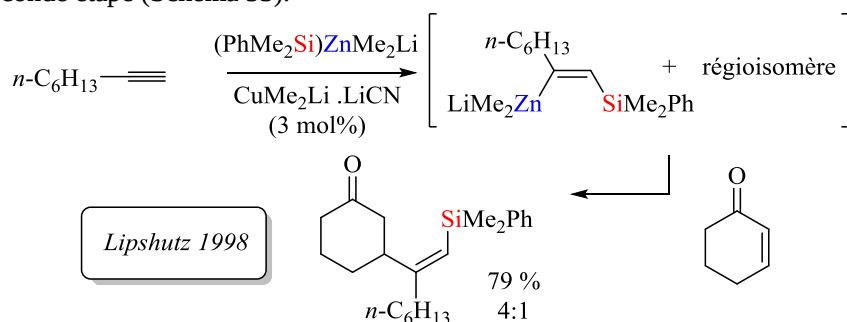


Schéma 53 : Capture électrophile.

Par la suite, le groupe de Bäckvall a décrit une réaction tandem de silylcupration-substitution allylique sur des alcynes internes (Schéma 54) ⁵⁹.

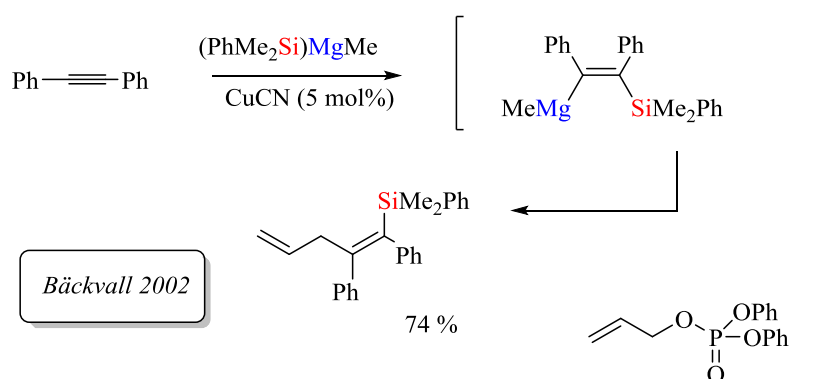


Schéma 54 : Silylcupration-substitution allylique sur des alcynes internes.

2.2.2. Addition de disilanes (Si-Si) catalysée par le cuivre.

De nombreuses méthodes catalytiques pour additionner un groupement silylé sur des triples liaisons ont été décrites dans les paragraphes précédents. Ces méthodes font intervenir des réactifs de type Si-Mg, Si-Al et Si-Zn. Un des premiers défauts de ce type de composés est leur faible compatibilité. De plus, ils sont très réactifs et habituellement instables, donc doivent être préparés *in situ*, ou peu avant leur utilisation. Finalement, la synthèse de ces réactifs est généralement fastidieuse, devant se dérouler à très basse température et sous atmosphère inerte...

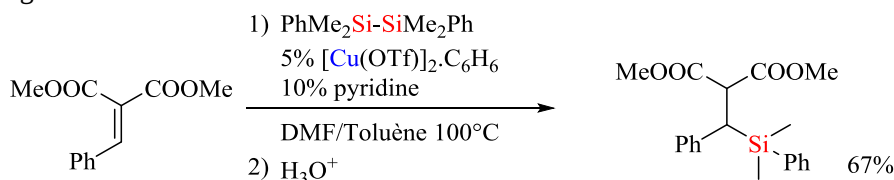
Pour pallier à ces différents problèmes, il est intéressant de se tourner vers des composés plus stables et plus facilement manipulables. Les disilanes sont déjà connus dans la chimie du palladium comme précurseurs nucléophiles silylés⁶⁰. A l'heure des débuts de ces travaux de thèses aucun exemple ne faisait intervenir ces réactifs par silylcupration catalytique sur des triples liaisons. Ces réactifs ont été utilisés pour la première fois en catalyse au cuivre par Hosomi lors d'une silylation d'énone (Tableau 3) ⁶⁰.

Tableau 3 : Silylcupration d'énone au départ de disilane.

Entrée	Cu(I) Equiv.	Bu ₃ P Equiv.	Solvant	Temp/ °C	Temps/ h	Rdt/ %
1	1.0	-	DMI	t.a.	24	20
2	0.1	-	DMI	100	24	33
3	0.1	0.11	DMI	100	21	88
4	0.1	0.11	DMF	100	4	91
5	0.1	0.11	Diglyme	100	21	77

La première entrée est effectuée avec une quantité stœchiométrique de cuivre pour vérifier la faisabilité de la réaction. Ensuite, la quantité de cuivre est diminuée jusqu'à 10 mol% et la température élevée à 100°C (Entrée 2). Il en résulte une faible augmentation du rendement et l'apparition d'un précipité de cuivre (0) visible à l'œil nu. L'ajout d'une quantité catalytique de tributylphosphine, afin de stabiliser le complexe de cuivre en solution, a un effet très positif sur le rendement de la réaction (Entrée 3). Finalement, d'autres solvants sont utilisés, avec la DMF offrant les meilleurs résultats.

Un second exemple de silylcupration au départ de disilane a été développé par l'équipe de Scheidt en 2003 sur des alkyldiènes malonates⁶¹. Les conditions sont semblables à celles de Hosomi mais la pyridine est cette fois utilisée comme ligand.

**Schéma 55** : Addition de disilane.

Le premier exemple d'addition de disilane sur des triples liaisons a été décrit en 2012 par le groupe de Gary Molander. Ces travaux apparaissent durant la troisième année de cette thèse. Ils ont été effectués sur les propiolates et sur une ynone (Tableau 4) ⁶².

Comme prédit dans le chapitre sur la carbocupration d'ynone et ynoate, et celui sur la silylcupration stœchiométrique des propiolates (respectivement §1.1.1, pages 47 et §2.1.3, pages 55), la silylcupration catalytique se fait avec une excellente régiosélectivité. Le silicium s'additionne systématiquement en β du groupement directeur.

La phénylbutynone (Tableau 4 ; Entrée 1) a permis la formation du produit silylé avec un rendement de 74 % et une stéréosélectivité totale pour le produit *E*. Pour les propiolates de méthyle et d'éthyle (Entrées 2 et 3) les rendements obtenus sont plus faibles (respectivement 51 et 41%) et un mélange des deux stéréoisomères est obtenu avec une prédominance pour la configuration *E*. Pour les alkylpropiolates, les rendements obtenus sont similaires et les rapports de stéréoisomères *E/Z* sont variables (Entrées 4-7). Pour finir, une complète stéréosélectivité est obtenue en faveur de l'isomère *E* avec le phénylpropiolate de méthyle mais les rendements sont faibles 27% (Entrée 8).

Cette méthodologie contemporaine à nos travaux de recherches est intéressante de par la disponibilité et la stabilité des disilanes. Toutefois les conditions utilisées sont dures. La température de 100°C est élevée et proche de la température d'ébullition de certains réactifs. Les rendements obtenus sont modérés et la stéréosélectivité de la réaction est fortement variable en fonction des réactifs.

Tableau 4 : Silylcupuration de triples liaisons au départ de disilane.

$ \begin{array}{c} \text{EWG} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{R} \\ \xrightarrow[\text{DMPU, 100}^\circ\text{C, 18h.}]{\begin{array}{l} 1) \text{ PhMe}_2\text{Si-SiMe}_2\text{Ph} \\ 5\% [\text{Cu}(\text{OTf})_2]_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \\ 7\% \text{ phénanthroline} \\ 2) \text{ PTSA, H}_2\text{O} \end{array}} \\ \text{EWG} \text{---} \text{C} = \text{C} \text{---} \text{SiMe}_2\text{Ph} \\ \text{R} \end{array} $				
Entrée	Réactif	Produit	Rdt %	ratio E : Z
1			74	100 : 0
2	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$		51	90 : 10
3	$\text{EtO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$		41	87 : 13
4	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Me}$		53	66 : 34
5	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Et}$		60	55 : 45
6	$\text{EtO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Me}$		40	73 : 27
7	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Pr}$		31	63 : 37
8	$\text{MeO}_2\text{C} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{Ph}$		27	100 : 0

2.2.3. Addition de silylboronates et de silylboranes (Si-B) catalysée par le cuivre.

Les composés Si-B peuvent également être utilisés comme source de silicium nucléophile. Il en existe deux types, les silylboronates, de type (R_3Si-BR_3Li) complexe de type ate), découverts dans les années 60, ^{63, 64} et les silylboranes neutres de type (SiR_3BR_2) , qui ont été découverts pour la première fois par Nöth en 1966 ⁶⁵.

2.2.3.1. Silylboronates (R_3Si-BR_3Li)

La première utilisation des silylboronates a été réalisée par Oshima en 1987. ⁶⁶ Ils ont montré que le triéthylsilylborate ($PhMe_2SiBEt_3Li$) peut s'additionner sur des triples liaisons. L'addition sur la 1-dodécyne avec 2 équivalents de silylboronate en présence d'une quantité catalytique de cuivre mène à la formation de deux vinylsilanes, linéaire et branché, avec un rendement combiné de 50% et un rapport d'isomères de 64 :34 (Schéma 56). L'augmentation du temps de la réaction n'influence pas la conversion. Par contre, le traitement de l'alcool propargylique sous les mêmes conditions donne la formation d'un seul régioisomère avec un rendement de 87 %.

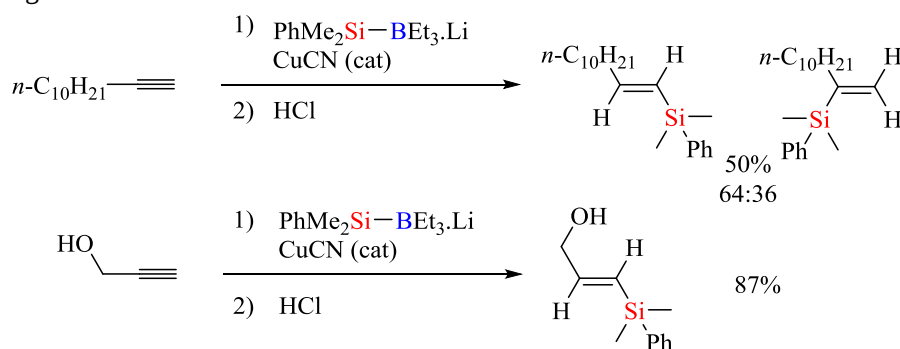
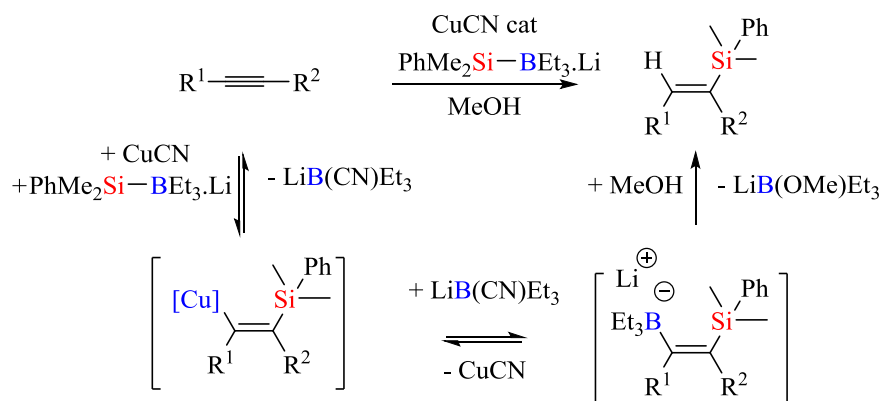


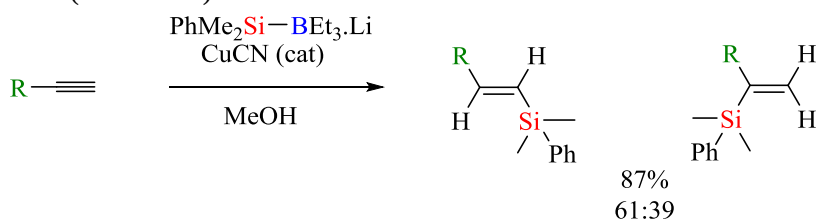
Schéma 56 : Silylcupration catalytique au départ de $PhMe_2BEt_3Li$.

D'après ces résultats, ils proposent : (Schéma 57) :

- (1) La réaction de la triple liaison avec $PhMe_2BSiEt_3Li$ est réversible.
- (2) En présence d'une source de proton, l'équilibre est déplacé vers la droite, par protonation de l'intermédiaire.

**Schéma 57** : Silylcupration d'alcynes.

La réaction sur la 1-dodécyne va être effectuée en présence de méthanol en tant que source de proton. Le rendement obtenu dans ces conditions passe de 50 % à 87 % (Schéma 58).

**Schéma 58** : Silylcupration catalytique en présence de méthanol.

2.2.3.2. Silylboranes ($\text{R}_3\text{Si-BR}_2$)

Bien que les silylboranes aient été synthétisés pour la première fois en 1966,⁶⁵ ce n'est que dans les années 1990 que leur utilisation dans des réactions catalysées par des métaux de transition voit le jour. En 1996, Suginome et Ito rapportent une silylboration catalysée par le palladium ayant une excellente régio- et stéréosélectivité.⁶⁷ Cette silylboration s'effectue de manière *syn*, le groupement boryle s'additionnant sur le carbone terminal et le groupement silylé sur le carbone interne (Schéma 59). Cette réaction peut également être catalysée par des complexes de platine.

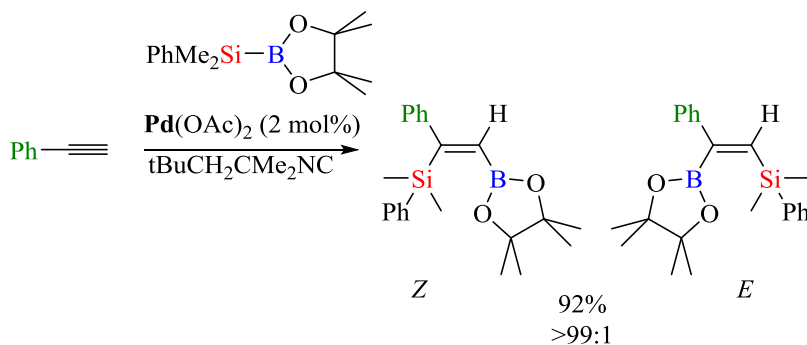


Schéma 59 : Silylboration Z-sélective d'un alcyne terminal.

Le groupe d'Ozawa propose alors en 2002 un cycle catalytique pour la silylboration d'alcynes terminaux catalysée par des complexes de platine.⁶⁸ La première étape consiste en l'addition oxydante du silylborane sur l'espèce métallique, l'intermédiaire résultant peut ensuite effectuer une insertion sur l'alcyne. Pour cette étape, il a été montré que l'insertion dans la liaison M-B est préférentielle. Finalement, l'élimination réductrice engendre le produit final et régénère l'espèce catalytique

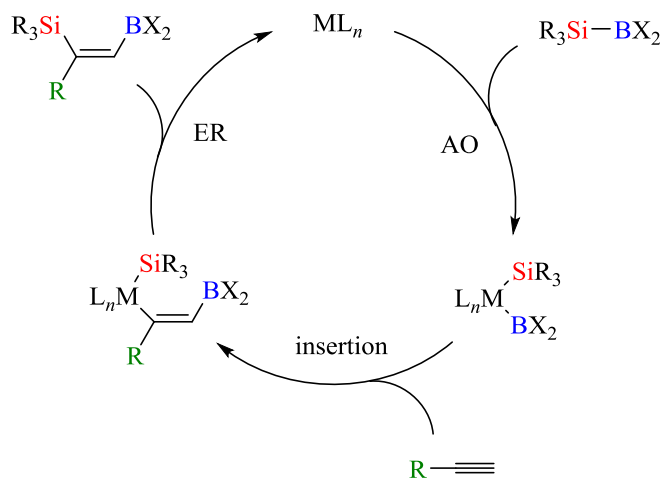


Schéma 60 : Cycle catalytique de silylboration catalysée par du platine.

2.2.3.3. Silylboranes et catalyse au cuivre.

L'utilisation de silylboranes catalysée par des complexes de cuivre n'a été reportée dans la littérature que très récemment (2010). Les premières publications à ce sujet ne traitent pas des triples liaisons. Un des premiers exemples décrits dans la littérature a été rapporté par notre groupe durant la première année de ces travaux de thèse,⁶⁹ très peu de temps après les travaux d'Hoveyda (premiers exemples décrits dans la littérature : Schéma 61)⁷⁰.

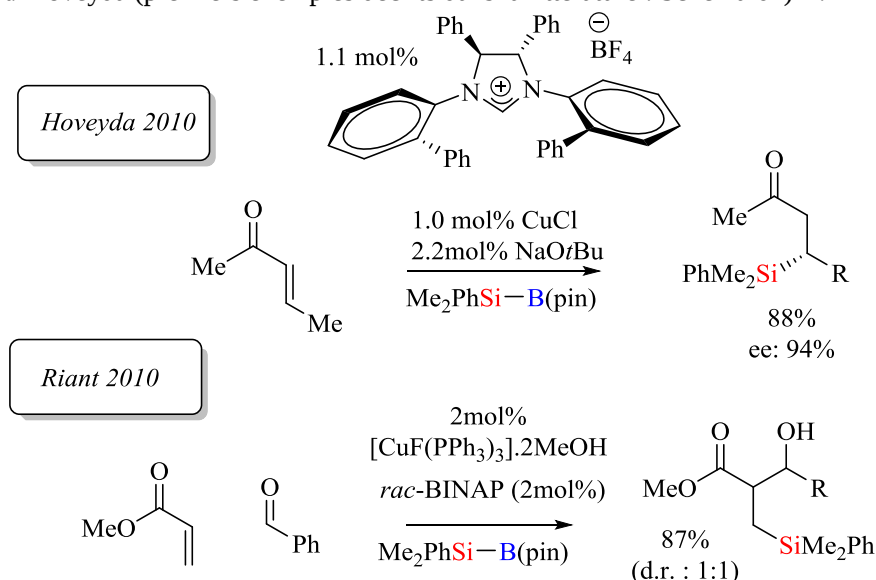


Schéma 61 : Premiers exemples de silylcupration catalysée par le cuivre(I).

Cette réaction est catalytique en cuivre et fournit un groupement silylé nucléophile. Le mécanisme d'activation du silicium se déroule *via* une transmétallation, passant par une métathèse sigma entre le silylborane et le cuivre alcoxy (Schéma 62).

Transmétallation par métathèse σ

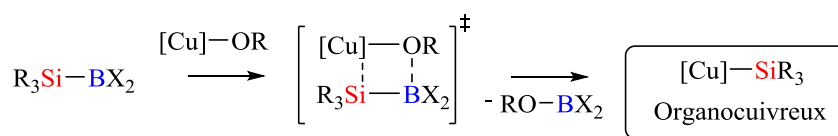


Schéma 62 : Formation d'un silanocuvriqueux par métathèse σ .

Silylcupration d'alcyne

Le mécanisme de cette réaction et son cycle catalytique sont décrits dans le Schéma 63. La première étape est donc la formation de l'espèce catalytiquement active **015** par métathèse sigma entre le silylborane et le précatalyseur Cu-F. L'espèce active peut alors s'additionner en 1,4 sur l'acrylate de méthyle pour donner l'énolate de cuivre correspondant **016**. Une réaction aldol de l'énolate sur l'aldéhyde mène ensuite à l'alcoolate **017**.

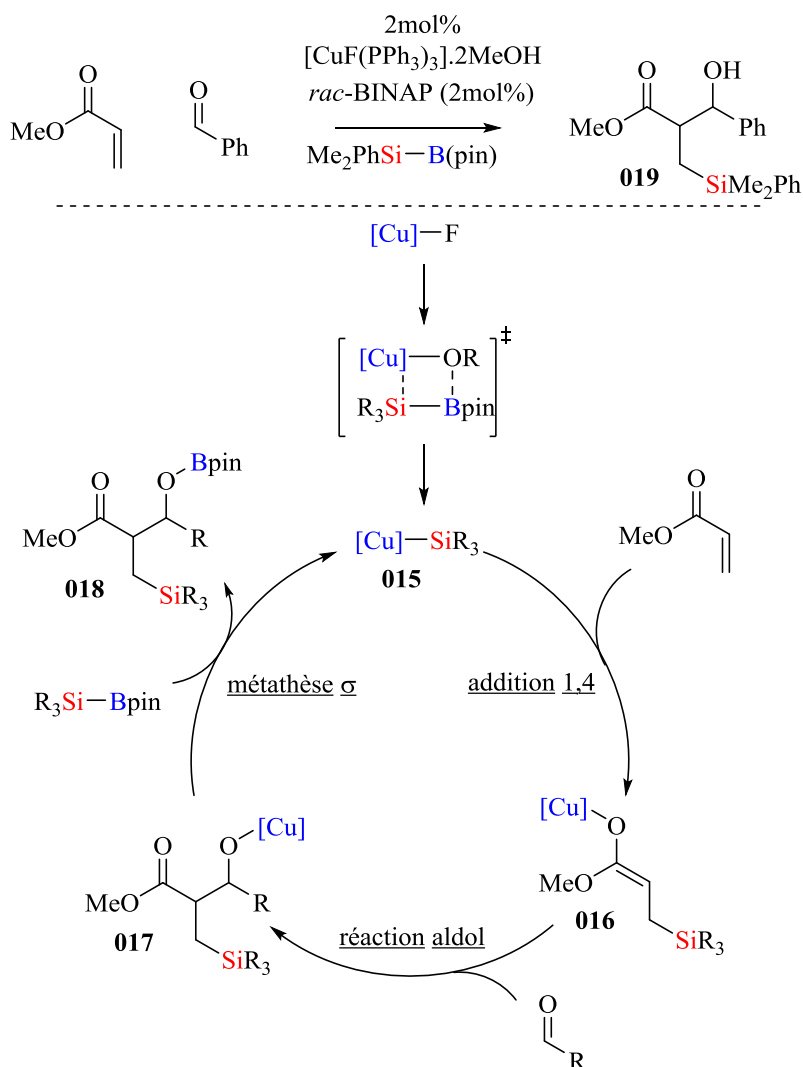


Schéma 63 : Cycle catalytique de la réaction domino.

Ce dernier va transmétailler par métathèse sigma pour régénérer le catalyseur **015** et l'alcoolate de bore **018**, qui, par hydrolyse, donne le produit de la réaction **019**.

Dans le Schéma 64 sont repris des exemples de silylcuprations catalytiques décrits peu après la publication de Hoveyda⁷¹⁻⁷⁵.

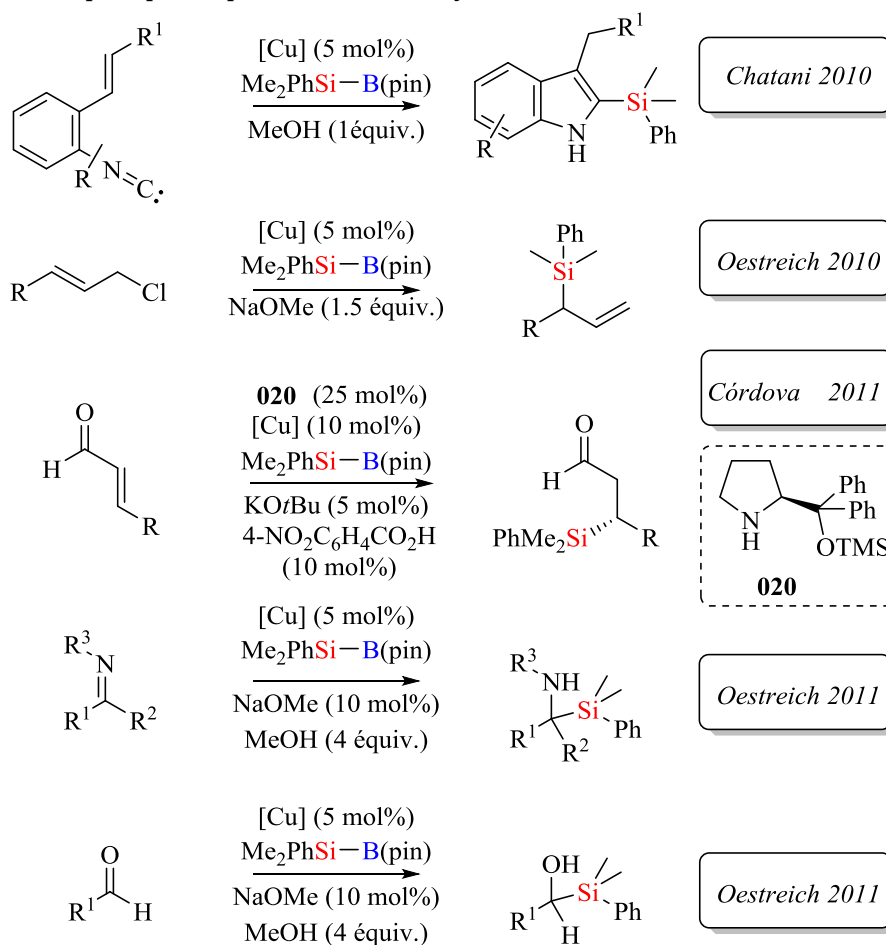


Schéma 64 : Silylcupration catalytique, les premiers exemples de la littérature.

Comme le montrent ces exemples, la silylcupration catalytique peut s'étendre à de nombreux substrats et n'avait jusqu'alors pas été décrite sur des triples liaisons.

Silylcupration d'alcynes

Mais en 2011, Pendant ma seconde année de thèse, le premier exemple de silylcupration catalytique de triple liaison au départ de silylborane a été publié par le groupe de Loh.⁷⁶ La réaction est effectuée sur des alcynes terminaux et les vinyles silanes correspondants sont obtenus avec de grandes régiosélectivités en faveur des produits branchés.

Le Tableau 5 reprend les principaux résultats de la réaction en présence de différentes monophosphines. La meilleure régiosélectivité de réaction (**L:B** 1:99) est obtenue avec le ligand Johnphos développé par Buckwald (Entrée 3). En augmentant la température (Entrées 3-5), le rendement de la réaction augmente. Mais quand la réaction est effectuée à température ambiante, une légère diminution de la sélectivité est observée (Entrée 5).

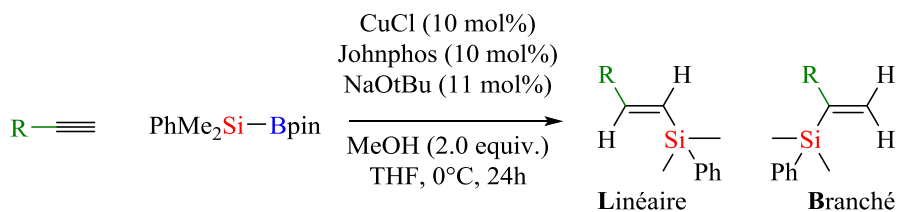
Tableau 5 : Optimisation de la silylcupration d'alcynes vrais au départ de silylborane.

Entrée	Phosphine	Temp (°C)	Rdt ^a %	Rapport ^b L : B
1	PEt ₃	-20	62	14 : 86
2	PtBu ₃	-20	70	7 : 93
3	Johnphos	-20	73	1 : 99
4	Johnphos	0	80	1 : 99
5	Johnphos	t.a.	93	5 : 95

Johnphos

[a] rendement isolé du mélange d'isomères. [b] rapport déterminé par analyse ¹H RMN sur le mélange brut

Avec ces conditions optimales en main, ils ont étendu la réaction à une plus large gamme de substrats. Les résultats sont repris dans la Tableau 6. Les alcynes terminaux portant des groupements électrocapteurs (Entrées 1-3) et électrodonneurs (Entrées 4-6) réagissent efficacement.

Tableau 6 : Silylcupration d'alcynes vrais au départ de silylborane.

Entrée	Réactif	Rdt ^a %	Rapport ^b L : B
1		71	3 : 97
2		67	5 : 95
3		90	7 : 93
4		86	1 : 99
5		60	4 : 96
6		50	9 : 91

[a] rendement isolé du mélange d'isomères. [b] rapport déterminé par analyse ¹H RMN sur le mélange brut

3. Objectifs concrets des travaux de recherche

3.1. Synthèse d'alcène silylé trisubstitué

Le premier objectif de cette thèse est de développer la synthèse d'alcènes silylés trisubstitués par des réactions de silylcupration catalytique. Le réactif de Suginome sera utilisé comme source de silicium nucléophile. Un bon contrôle de la régio- et stéréosélectivité de la réaction est essentiel.

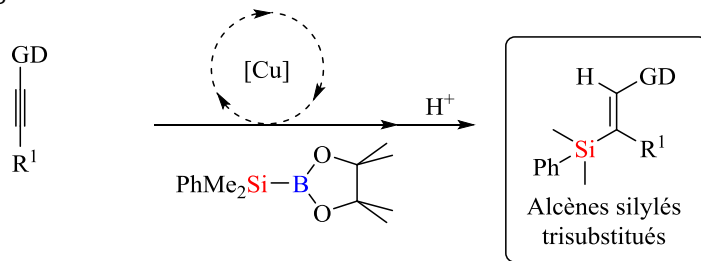


Schéma 65 : Synthèse d'alcènes silylés trisubstitués.

Pour ce faire, des alcynes munis d'un groupement directeur seront utilisés. L'étude se focalisera sur deux types d'alcynes, d'une part les propiolates et d'autre part les ynamides.

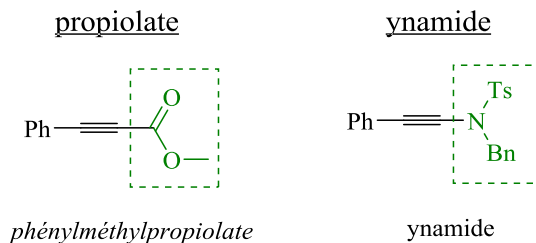


Schéma 66 : Substrats modèles utilisés pour la silylcupration.

Après le développement de la silylcupration sur les deux substrats modèles, la réaction pourra être étendue sur une plus grande banque de substrats. Les propiolates seront synthétisés au laboratoire tandis que les ynamides seront synthétisés par le Kevin Jouvin de l'équipe du professeur Gwilherm Evano.

3.2. Synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués

Le second objectif de cette thèse est de développer la synthèse de vinylsilanes tétrasubstitués par la capture électrophile du vinylcuivre intermédiaire (Schéma 67).

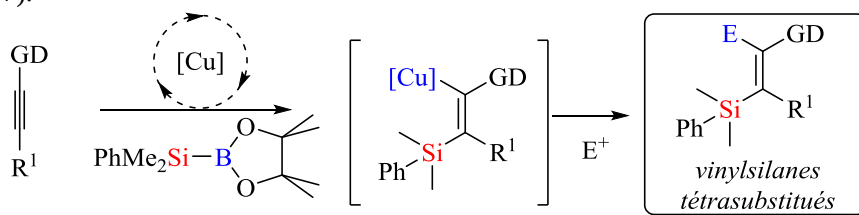


Schéma 67 : Formation de vinylsilane tétra substitués.

Le challenge sera de trouver de bonnes conditions pour contrôler la régiochimie d'addition mais également la stéréochimie des produits obtenus pour ne former qu'un seul produit de réaction. Pour la suite nous étendrons la réaction à une large gamme de substrats.

Comme évoqué dans cette introduction, la synthèse d'oléfines tétrasubstituées tout en contrôlant la stéréochimie des différents substituants est un challenge important en chimie organique. La stratégie utilisée dans cette thèse permettrait d'obtenir sélectivement un seul produit de réaction.

3.3. Utilisation et valorisation des produits synthétisés

En plus du développement de ces vinylsilanes, nous proposerons et réaliserons quelques modifications clés permettant d'obtenir d'autres oléfines tétrasubstituées en remplaçant le groupement silylé par d'autres groupements. Nous valoriserons ensuite notre méthodologie en proposant la synthèse d'un produit naturel ou d'un intermédiaire de synthèse (hémisynthèse).

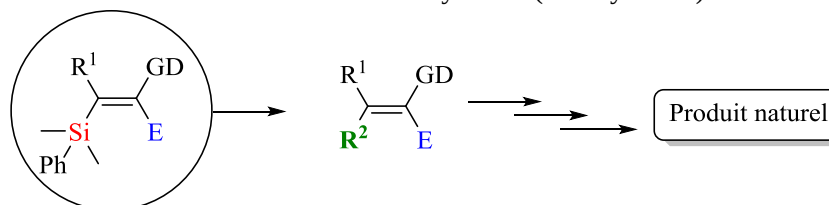


Schéma 68 : Valorisation de la méthodologie développée.

Partie II : Synthèse d'alcènes silylés trisubstitués

1. Préparation des pronucléophiles et des catalyseurs

1.1. Synthèse des pronucléophiles

1.1.1. Synthèse du silylborane, ou réactif de Suginome

La première étape du projet consiste à synthétiser le réactif pro-nucléophile silylé. Comme développé dans l'introduction bibliographique, notre groupe de recherche a une bonne expertise dans l'utilisation du silylborane **022**, aussi appelé réactif de Suginome. Ce réactif est facile à manipuler et est plus stable que les dérivés lithié, zinc... Il est commercialement disponible, mais à cause de son coût relativement élevé, il sera synthétisé au laboratoire. Il peut être conservé plusieurs mois en Schlenk, à l'abri de l'air, il est sensible notamment au CO₂⁷⁷.

Sa synthèse se fait donc sous atmosphère d'argon, elle est réalisée en deux étapes, au départ du chlorosilane. La première étape consiste en la lithiation du chlorosilane en présence de lithium métallique et, la seconde étape, en l'addition du silane lithié sur l'ester boronique. La purification du silylborane se fait premièrement par filtration sous argon pour éliminer les sels LiCl et LiOiPr. Puis une distillation permet d'obtenir le produit avec un rendement de 83%.

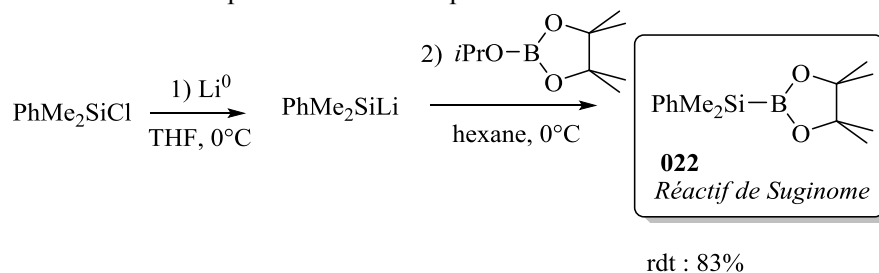


Schéma 69 : Synthèse du réactif de Suginome.

1.1.2. Synthèse du triéthylsilylborane

Un second pronucléophile silylé va être synthétisé sur base des travaux de Hartwig⁷⁸. Le triéthylsilylborane **023** est obtenu en une étape, catalysée par un

complexe d'iridium(I) **024**, au départ de triéthylsilane **025** et de bisboronate **026** (Schéma 70). Le produit est purifié par colonne chromatographique de silice et obtenu avec un rendement de 82%. Par précaution il est conservé sous atmosphère d'argon.

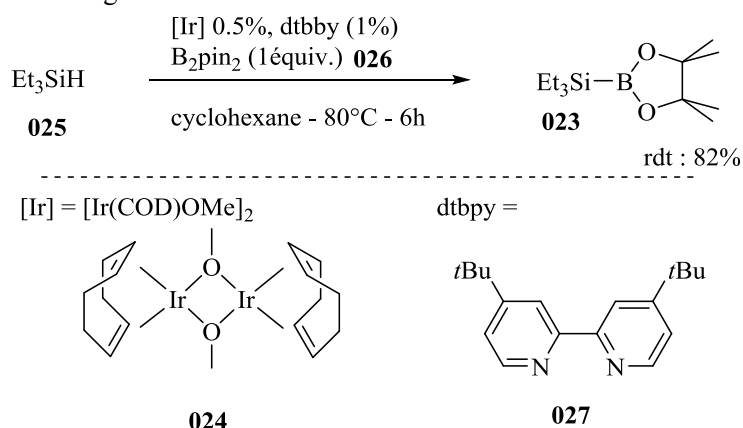


Schéma 70 : Synthèse du triéthylsilylborane **023**.

Notons que le silylborane formé est stable à l'air et que sa synthèse est facile à mettre en œuvre en comparaison à la celle du réactif de Suginome.

1.2. Synthèse des catalyseurs de cuivre

Plusieurs catalyseurs de cuivre seront utilisés au cours de ces travaux de recherche. Certains sont directement disponibles commercialement tandis que d'autres devront être synthétisés au préalable. Les différentes synthèses de ces catalyseurs sont expliquées ci-dessous.

1.2.1. Fluorure de cuivre (I)

Le premier catalyseur est un fluorure de cuivre(I) stabilisé par trois ligands triphénylphosphine **028**. Deux molécules de méthanol sont également présentes au sein de ce complexe. Ce catalyseur a déjà fait ses preuves dans notre laboratoire, notamment pour des réactions tandem réduction-aldolisation⁷⁹⁻⁸¹ ainsi que pour des réactions tandem de silylation-aldolisation⁶⁹. Il se prépare au départ du fluorure de cuivre (II) réduit en cuivre (I), en présence de triphénylphosphine.

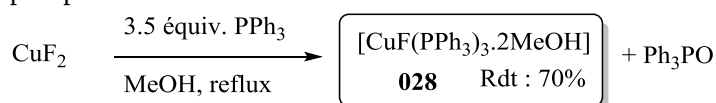


Schéma 71 : Synthèse du complexe CuF.

1.2.2. Complexes de cuivre N-Heterocyclic Carbenes (NHC)

Plusieurs complexes de cuivre stabilisés par des ligands N-Heterocyclic Carbenes (NHC) seront également utilisés comme catalyseurs.

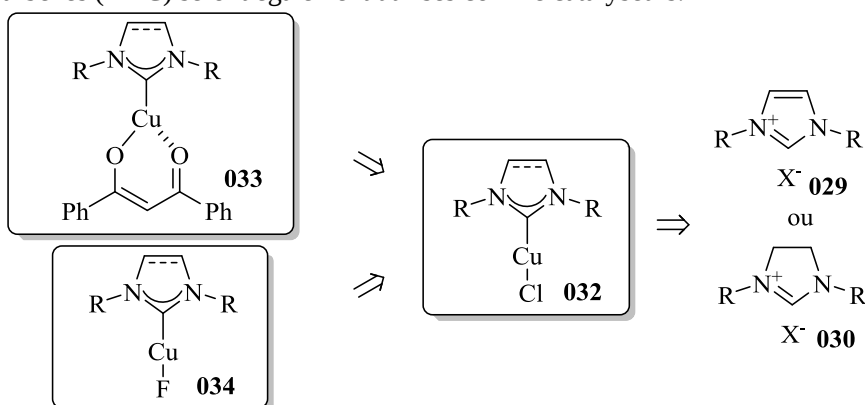


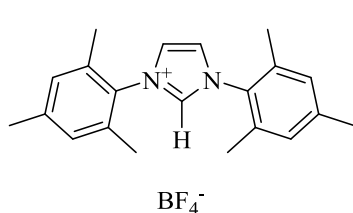
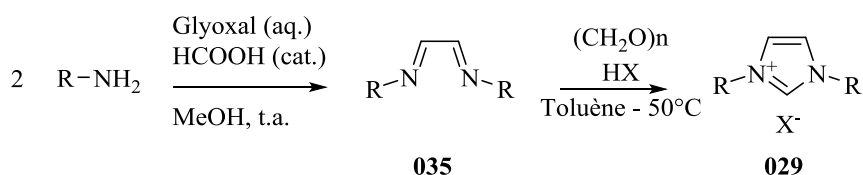
Schéma 72 : Synthèse des NHC-cuivre.

La synthèse de ces composés se fait au départ du sel d'imidazolium **029** ou de d'imizalolidinium **030** (Schéma 72).

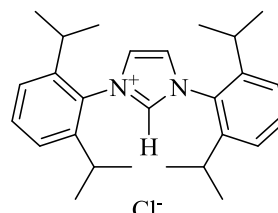
1.2.2.1. Synthèse des sels d'imidazolium

La synthèse des sels d'imidazolium **029** est décrite dans la littérature^{82, 83}. Ils sont préparés par la condensation d'amines primaires avec le glyoxal afin de former la diimine correspondante **035**. Cette diimine réagit par la suite avec le paraformaldéhyde et un acide (HBF₄ ou HCl) pour cycliser et, enfin, former le sel d'imidazolium possédant le contre-ion correspondant. Cette procédure sera utilisée pour la synthèse de deux sels d'imidazolium **IMes.HBF₄** et **IPr.HCl**.

Habituellement, l'utilisation de l'acide tétrafluoroborique donne de meilleurs rendements⁸⁴, mais pour le cas du sel IPr, l'utilisation de HBF₄ n'a pas donné de bons résultats, c'est pourquoi l'acide chlorhydrique a été utilisé.



IMes.HBF₄
036
62%



IPr.HCl
037
55%

Schéma 73 : Synthèse des sels d'imidazolium⁸⁵.

1.2.2.2. Synthèse d'un sel d'imidazolidinium

La synthèse de sels d'imidazolidinium est également bien décrite dans la littérature⁸⁶. La stratégie est globalement la même que pour les sels

d'imidazolium (Schéma 74), avec une étape de réduction supplémentaire. Le sel **SIPr.HCl** est synthétisé au départ d'amines primaires et de glyoxal. La diimine **035a** ainsi formée peut ensuite être réduite en diamine **040** à l'aide de NaBH_4 . La dernière étape consiste en une cyclisation avec le triéthyl orthoformate en présence de chlorure d'ammonium afin de former le sel **SIPr.HCl** avec un rendement global de 52%.

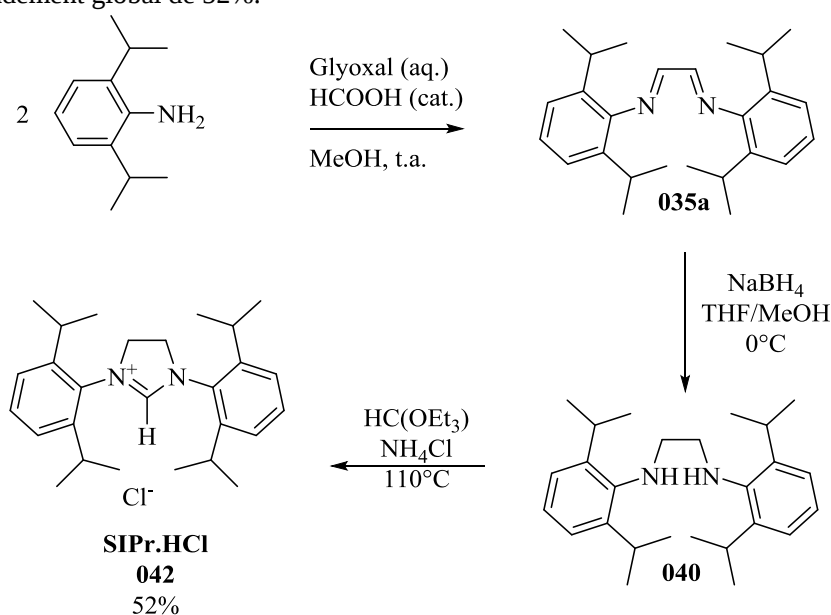


Schéma 74 : Synthèse d'un sel d'imidazolidinium.

1.2.2.3. Synthèse de complexes (NHC)CuCl

Trois complexes de chlorure de cuivre pourront être formés au départ des trois sels de NHC préalablement synthétisés. Une première méthode pour y accéder (méthode A)^{87, 88} est un processus de déprotonation/complexation utilisant du *tert*-butanolate de potassium et du chlorure de cuivre(I) (Schéma 75). Cette méthode donne des rendements de 68% pour **IMesCuCl**, 75% pour **IPrCuCl** et seulement 20% pour **SIPrCuCl**. Une seconde méthode (méthode B), décrite dans la littérature,⁸⁹ a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 60% pour la synthèse de **SIPrCuCl**.

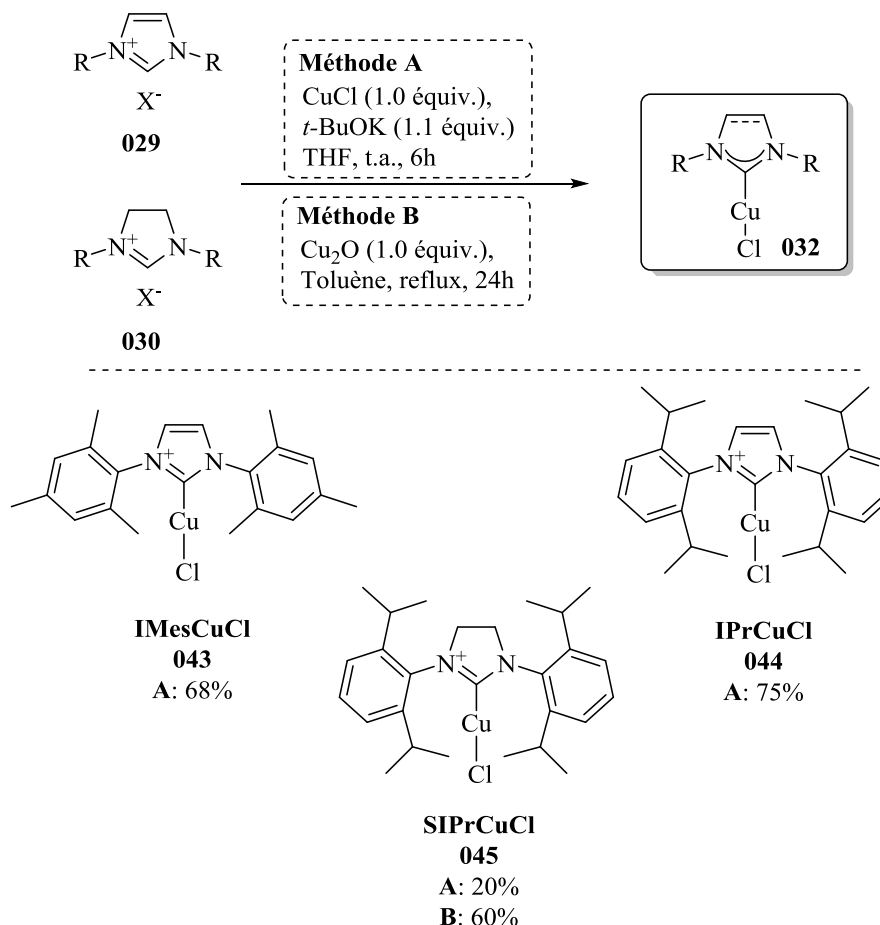


Schéma 75 : Synthèse de complexes (NHC)CuCl.

1.2.2.4. Synthèse de complexes (NHC)Cu(DBM)

La synthèse des complexes (NHC) cuivre dibenzoylméthanoate (DBM) **033** a été décrite par Nolan et Riant⁹⁰. Ces catalyseurs ont déjà fait leurs preuves dans le domaine des réactions tandem à trois composantes de type réduction-aldolisation. Ils se préparent aisément au départ des homologues (NHC)CuCl en présence de *tert*-butanolate de potassium et de dibenzoylméthane. Les rendements obtenus sont très bons, 91% pour **IMesCuDBM** et 75% pour **IPrCuDBM**.

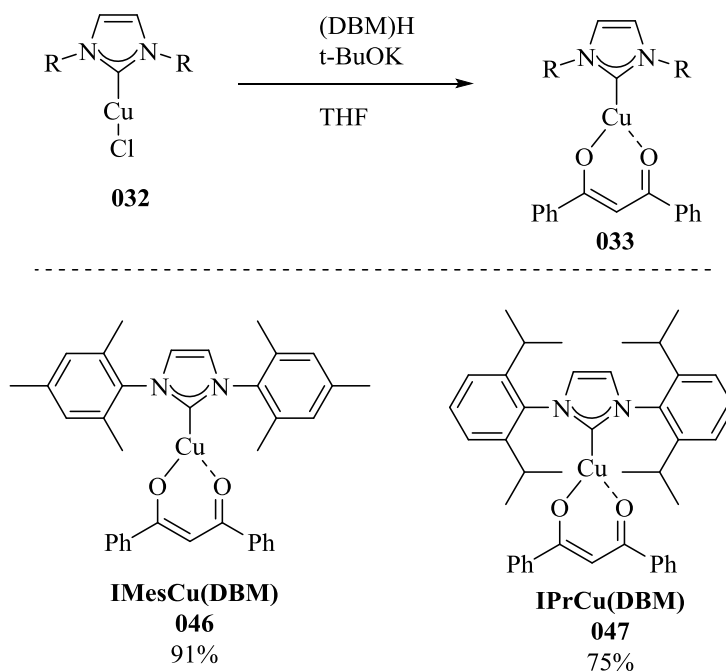


Schéma 76 : Synthèse de complexe (NHC)Cu(DBM).

1.2.2.5. Synthèse du complexe IPrCuF

La synthèse de **IPrCuF** se fait au départ de **IPrCuCl**. Cette procédure est déjà décrite dans la littérature⁹¹ et permet d'obtenir le complexe de fluorure de cuivre avec un rendement global de 56%.

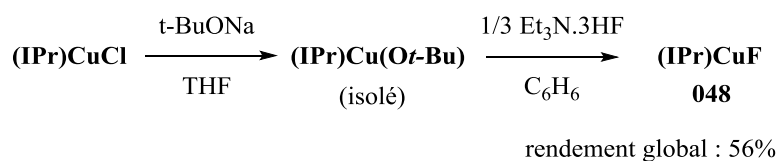


Schéma 77 : Synthèse du complexe IPrCuF.

2. Les propiolates

Après avoir synthétisé des pronucléophiles et des catalyseurs de cuivre, tournons-nous vers la silylcupration catalytique de propiolates.

2.1. Etude sur le substrat modèle

Le phénylpropiolate de méthyle **049** a été sélectionné comme substrat modèle pour l'étude de la silylcupration de propiolates. Tout d'abord, la réactivité de ce substrat face à des conditions standards va être évaluée et les différents produits de la réaction vont être identifiés et caractérisés. Cette première réaction aboutit à un mélange de deux isomères (68:32) avec une conversion de 92%.

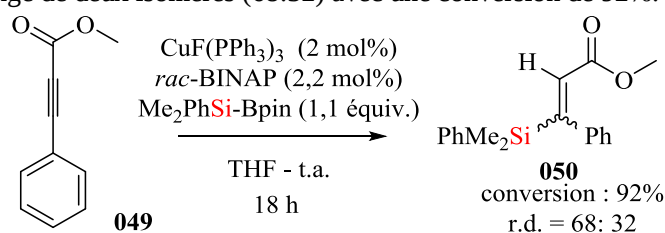


Schéma 78 : Premier test de silylcupration sur le phénylpropiolate de méthyle.

2.1.1. Attribution des stéréoisomères

Ces deux isomères peuvent être séparés par colonne chromatographique et analysés par RMN. La stéréochimie de la double liaison trisubstituée n'est pas évidente à définir et va pouvoir être attribuée grâce aux effets NOE (Nuclear Overhauser Effect). Cet effet se traduit par un transfert de l'aimantation d'un spin H_a vers un spin H_b sous l'effet de leur couplage dipolaire.

Nuclear Overhauser Effect

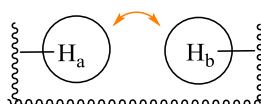


Schéma 79 : Effet NOE

L'effet Overhauser nucléaire permet d'identifier des protons proches l'un de l'autre dans l'espace. Cette effet peut être détecté si la distance entre les deux partenaires est plus petite que 5Å, et, idéalement, elle doit être plus petite que

$3\text{\AA}^{92, 93}$. L'effet Overhauser nucléaire est donc très utilisé pour la détermination de structures en RMN.

2.1.1.1. NOE différence (NOEDIFF):

Dans une expérience NOEDIFF, deux spectres proton sont enregistrés, puis on soustrait l'un de l'autre. Le premier spectre est un spectre normal et le second présente l'irradiation d'un proton spécifique.

Un premier exemple sur l'**isomère minoritaire** :

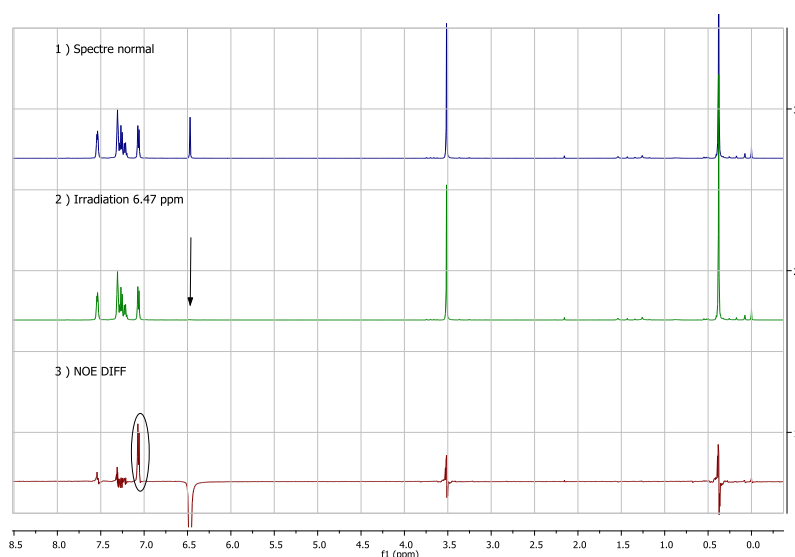


Schéma 80 : Expérience NOE DIFF sur l'isomère minoritaire 1) Spectre normal 2) Spectre irradié à 6.47 ppm 3) Spectre NOE DIFF.

Le spectre proton normal est représenté sur le Schéma 80 (spectre 1). Pendant l'enregistrement du second spectre, les spins du proton vinylique « e » (Schéma 83) sont saturés par l'application d'une irradiation à 6.47 ppm, correspondant au déplacement chimique de ce même proton. Il y a donc disparition du singulet du proton « e ». Un second effet peut parfois être observé, la variation d'intensité du signal d'autres protons, s'il y a une interaction dipolaire non négligeable entre ces 2 spins (Schéma 80, Spectre 2). Cette variation va être mise en évidence en faisant la soustraction des deux spectres pour ainsi obtenir le spectre

NOEDIFF (Schéma 80, Spectre 3). On peut donc conclure que le proton vinylique H^e est proche dans l'espace des protons aromatiques « **d** ».

Pour déterminer la stéréochimie de cet isomère il est donc nécessaire d'attribuer les protons aromatiques « **d** ».

La technique utilisée est la HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) qui permet d'observer une corrélation entre un proton et les carbones qui sont séparés par deux, trois et parfois quatre liaisons. Cette technique permet de déterminer la structure de la molécule en combinant les séquences des atomes interconnectés.

Pour faciliter l'interprétation, une première attribution des différents déplacements chimiques (protons et carbones) est réalisée sur base des spectres RMN¹H, RMN¹³C, Cosy et HMQC. Cette attribution est reprise sur le Schéma 81.

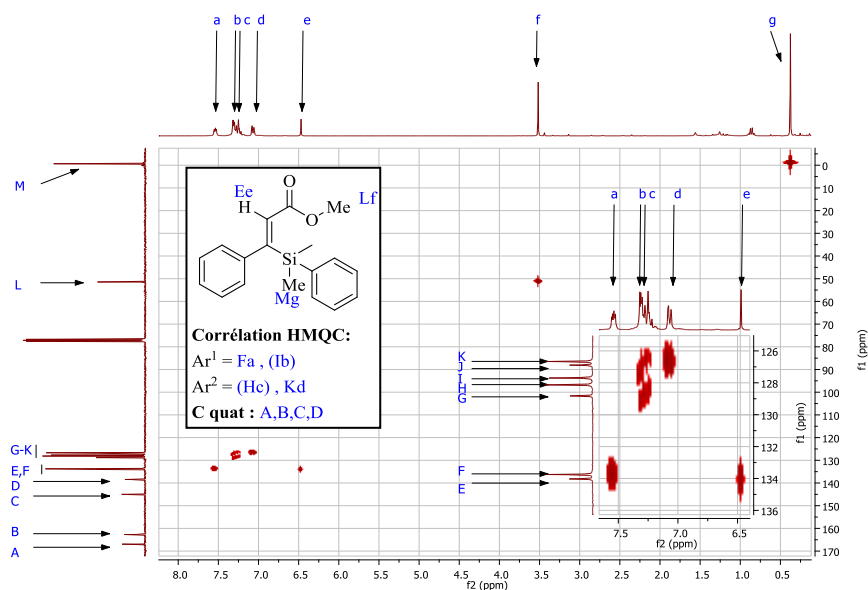


Schéma 81 : Spectre RMN HMQC de l'isomère minoritaire **050** et attribution des différents déplacements chimiques.

Pour l'isomère minoritaire **050** l'expérience HMBC permet d'observer de nombreuses corrélations. Celles qui nous ont permis d'attribuer définitivement les deux cycles aromatiques sont :

- Le couplage du proton vinylique « e » avec le carbone vinylique « B ».
- Le couplage du proton Si-CH₃ « g » avec le carbone vinylique « B »
- Le couplage du proton aromatique « d » avec le carbone vinylique « B ».

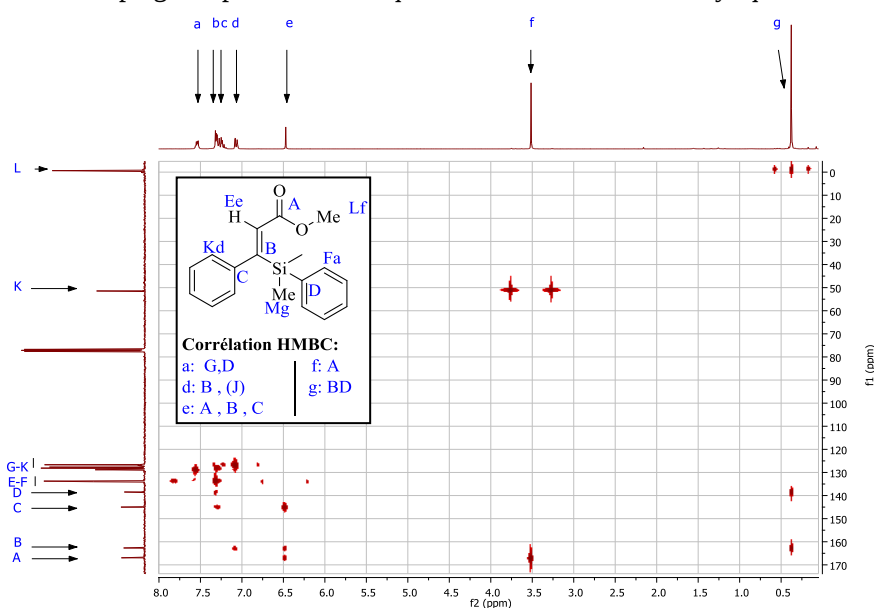


Schéma 82 : Spectre RMN HMBC de l'isomère minoritaire **050** et attribution des différents déplacements chimiques.

Finalement, cette attribution permet de trouver la stéréochimie de l'isomère **minoritaire 050** qui est définie comme **Z** (Schéma 83).

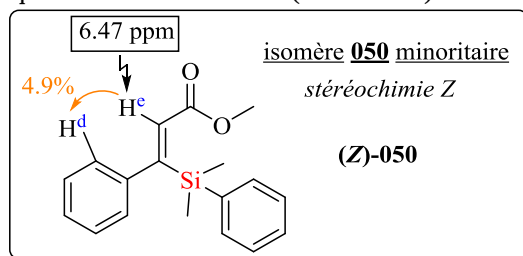


Schéma 83 : Attribution de la stéréochimie de la double liaison.

A présent, tournons-nous vers la structure de l'**isomère majoritaire**. Comme dans le premier cas il est nécessaire d'attribuer les différents déplacements chimiques, puis d'effectuer une expérience de NOE DIFF.

L'attribution des différents déplacements chimiques est effectuée grâce aux corrélations HMQC (Schéma 84) comme pour l'isomère minoritaire.

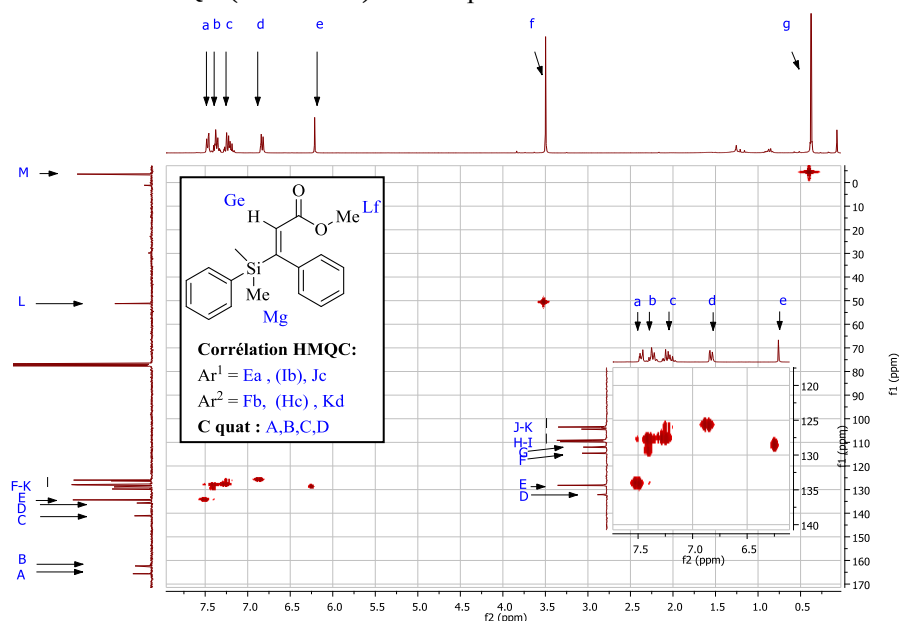


Schéma 84 : Spectre RMN HMQC de l'isomère majoritaire **050** et attribution des différents déplacements chimiques.

Pour attribuer correctement les deux cycles aromatiques il est nécessaire de se tourner vers les corrélations HMBC reprises sur le Schéma 85.

Les corrélations qui nous ont permis d'attribuer définitivement les deux cycles aromatiques sont :

- Le couplage du proton vinylique « e » avec le carbone vinylique « B ».
- Le couplage du proton Si-CH₃ « g » avec le carbone vinylique « B »
- Le couplage du proton aromatique « d » avec le carbone vinylique « B ».

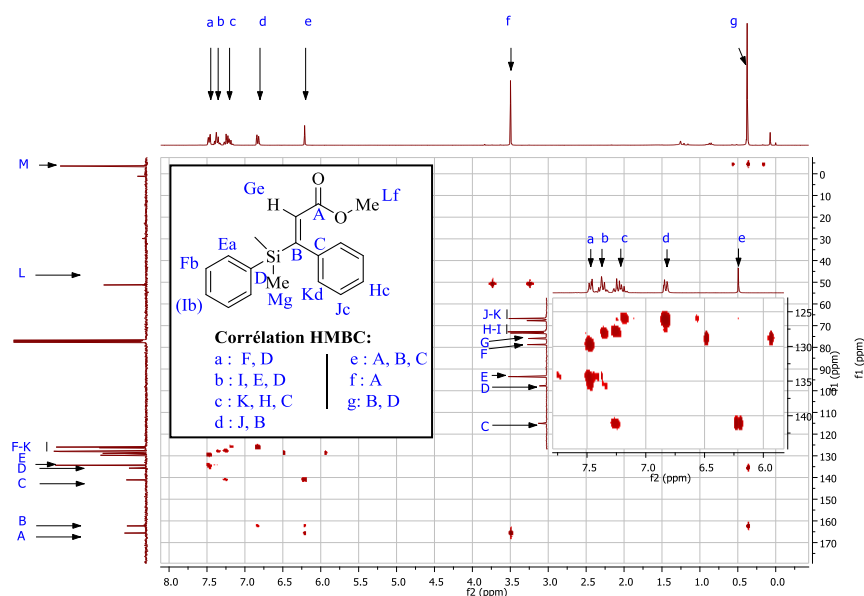


Schéma 85 : Spectre RMN HMBC de l'isomère minoritaire **050** et attribution des différents déplacements chimiques.

A présent, tous les protons de l'isomère majoritaire **050** sont attribués. Une expérience NOE DIFF est alors effectuée (Schéma 86).

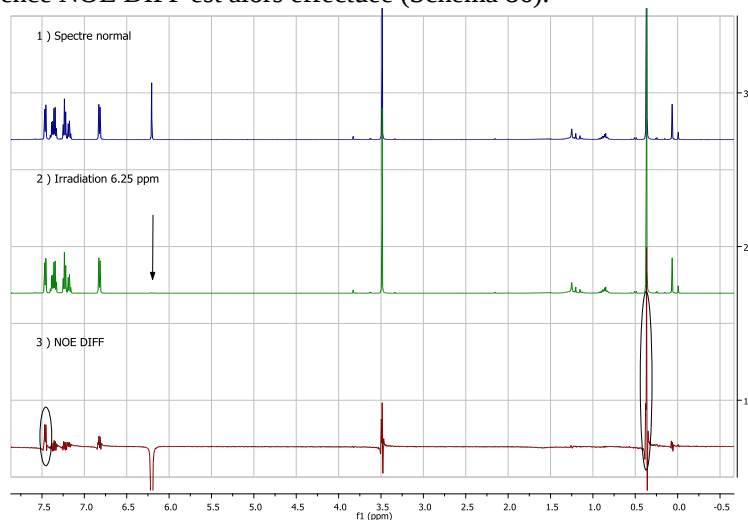


Schéma 86 : Expérience NOE DIFF sur l'isomère majoritaire 1) Spectre normal 2) Spectre irradié à 6.21 ppm 3) Spectre NOE DIFF.

Après irradiation à 6.21 ppm sur le proton vinylique « e » (Schéma 87), on observe un très faible effet NOE (+1.3%) entre le proton vinylique irradié « e » et les protons aromatiques « a » (Schéma 86). Mais cet effet est trop faible pour être considéré. Un second effet est observé à hauteur des protons « g », mais ne peut pas être pris en compte car le pic est en dispersion. Aucune conclusion sur la stéréochimie ne peut être déduite de cette expérience.

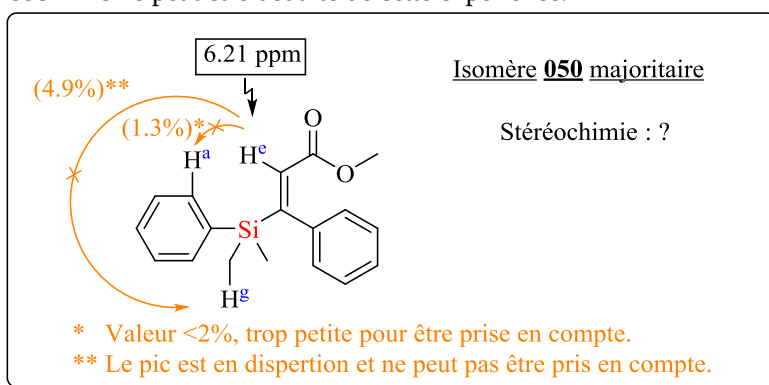


Schéma 87 : Information apportée par le NOE DIFF sur l'isomère majoritaire.

2.1.1.2. Expérience NOESY (2D)

Les expériences RMN à deux dimensions vont fournir plus d'informations sur la molécule qu'un spectre RMN unidimensionnel. L'abréviation NOESY correspond à **N**uclear **O**verhauser **E**ffect **S**pectroscop**Y**. Le spectre obtenu est similaire à un spectre COSY, avec des pics diagonaux et des pics transversaux. Cependant, les pics transversaux proviennent de la résonance dipôle-dipôle de protons qui sont proches dans l'espace, par opposition à la COSY, où ce sont des couplages à travers les liaisons.

Le spectre NOESY de l'isomère majoritaire (Schéma 88) permet donc, grâce aux pics transversaux, d'identifier les protons qui sont proches les uns des autres à travers l'espace. Ces interactions NOE permettent d'attribuer sans équivoque la stéréochimie de l'**isomère majoritaire 050**, en l'occurrence, une stéréochimie *E* (Schéma 89).

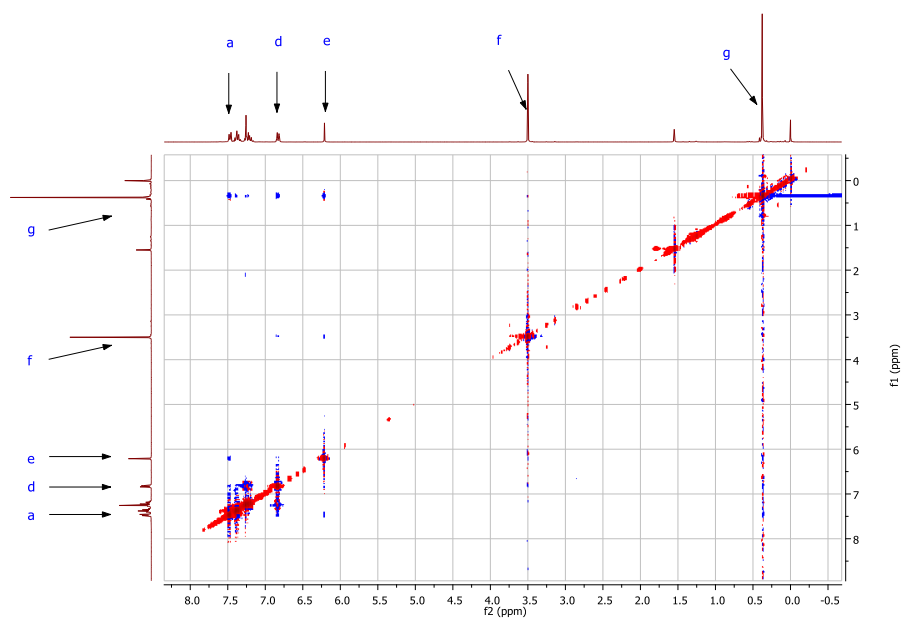


Schéma 88 : Spectre NOESY de l'isomère majoritaire.

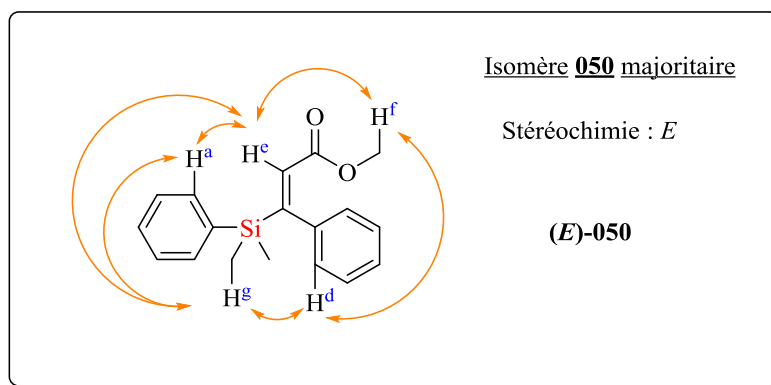


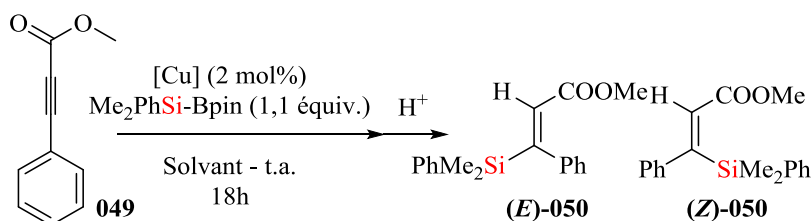
Schéma 89 : Informations apportées par le NOESY sur l'isomère majoritaire.

2.1.2. Développement d'une version stéréosélective

2.1.2.1. Les premiers pas

Après avoir identifié les stéréoisomères, une optimisation rapide a été envisagée. L'objectif de cette optimisation n'était pas d'augmenter le rendement mais bien d'améliorer la sélectivité. L'optimisation de cette réaction a commencé par la variation du catalyseur de cuivre, du solvant de réaction et par la présence ou non de ligand (Tableau 7).

Tableau 7 : Optimisation du solvant et du catalyseur de cuivre.



Entrée	Cu(I)	Additif	Solvant	Conversion %	Rapport E/Z	
1	CuF(PPh ₃) ₃	BINAP (2.2 mol%)	THF	92	68	32
2	CuF(PPh ₃) ₃	/	THF	60	72	28
3	IMesCudbm	KOtBu (5mol%)	THF	58	74	26
4	IMesCudbm	KOtBu (5mol%)	Toluène ^a	70	85	15

[a] Le toluène utilisé contenait des traces d'eau.

En comparant les deux premières entrées du Tableau 7 on constate que la sélectivité augmente légèrement en absence de BINAP, mais que la conversion diminue fortement en passant de 92% à 60%. En utilisant IMesCudbm en présence de KOtBu dans le THF (Entrée 3), la sélectivité augmente encore légèrement mais la conversion reste faible. L'utilisation du toluène comme solvant permet néanmoins d'augmenter la stéréosélectivité pour arriver à une sélectivité *E* : *Z* de 85 : 15.

Note : Ce dernier résultat n'a pu être reproduit avec la même

stéréosélectivité. La distillation de toluène utilisée était vieille, ce qui explique que celui-ci contenait certainement des traces d'eau.

Les conditions initiales (Entrée 1) vont être gardées comme conditions standards pour la suite de l'optimisation.

2.1.2.2. *Ebauche de mécanisme*

A la vue des deux stéréoisomères obtenus, un premier mécanisme de réaction va être proposé. La première étape est la formation de l'espèce catalytiquement active $[\text{Cu}]-\text{SiR}_3$ **052** par métathèse sigma (Schéma 90).

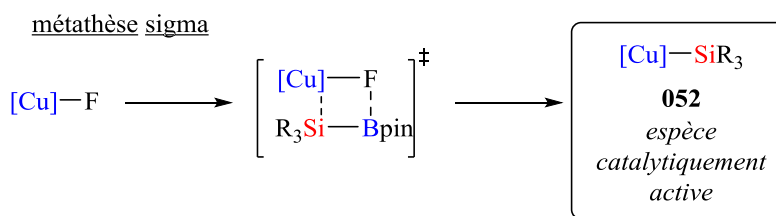


Schéma 90 : Formation de l'espèce catalytiquement active.

Ensuite, deux possibilités s'offrent au catalyseur (Schéma 91).

- La première est une addition concertée 1,4 sur l'accepteur de Michael pour mener directement à l'allénoate de cuivre (Voie **A.**).
- La seconde est une *syn*-carbocupration pour mener au vinylcuivre (**Z**)-**053**(Voie **B.**).

Le reste du cycle catalytique consiste en une transmétallation avec le silylborane afin de régénérer le catalyseur **052** et de donner les intermédiaires borés correspondants. Puis, finalement, l'hydrolyse des dérivés borés permettra d'obtenir les produits de réaction.

Une question intéressante à se poser est la suivante :

« Quelles sont les étapes de ce mécanisme qui pourraient influencer la sélectivité de la réaction ? »

Les propiolates

Ces trois étapes vont très certainement avoir une influence sur la sélectivité de cette réaction :

- L'addition en 1,4 ou la *syn*-silylcupration.
- Les équilibres entre les espèces vinylmétal et allénoate métallique (B ou Cu).
- L'étape d'hydrolyse

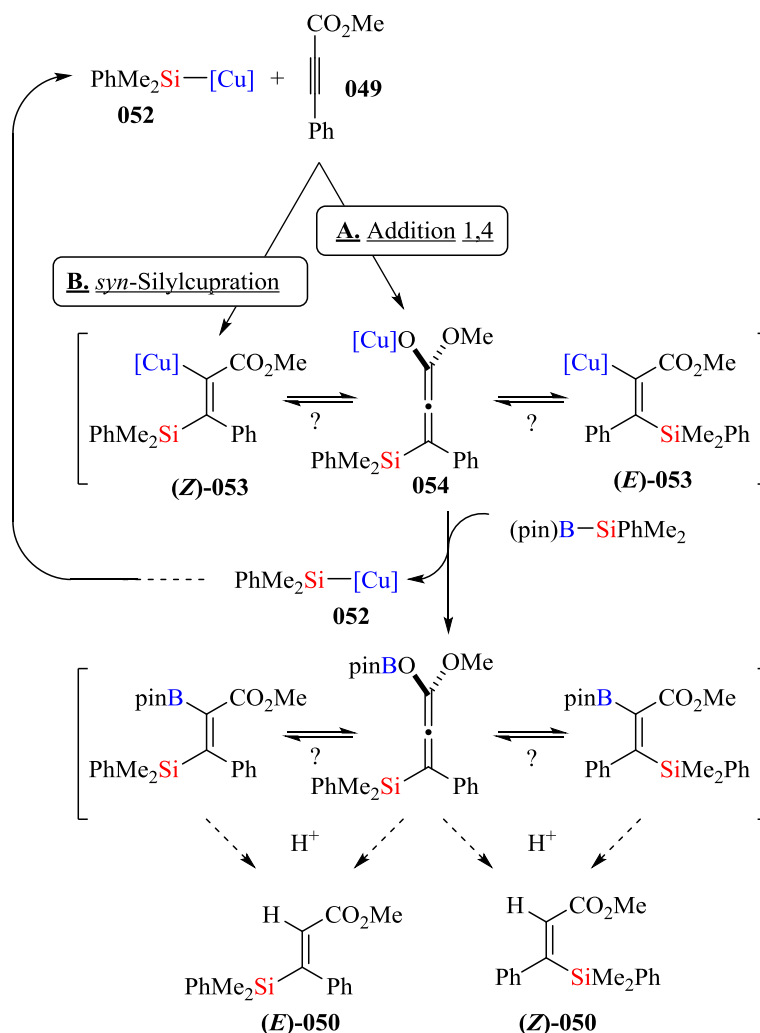


Schéma 91 : Proposition de cycle catalytique.

Une étude très intéressante de Christina Ullenius sur la carbocupration de propiolates (qui a déjà été brièvement mentionnée page 37) va apporter des éléments de réponse sur le mécanisme.

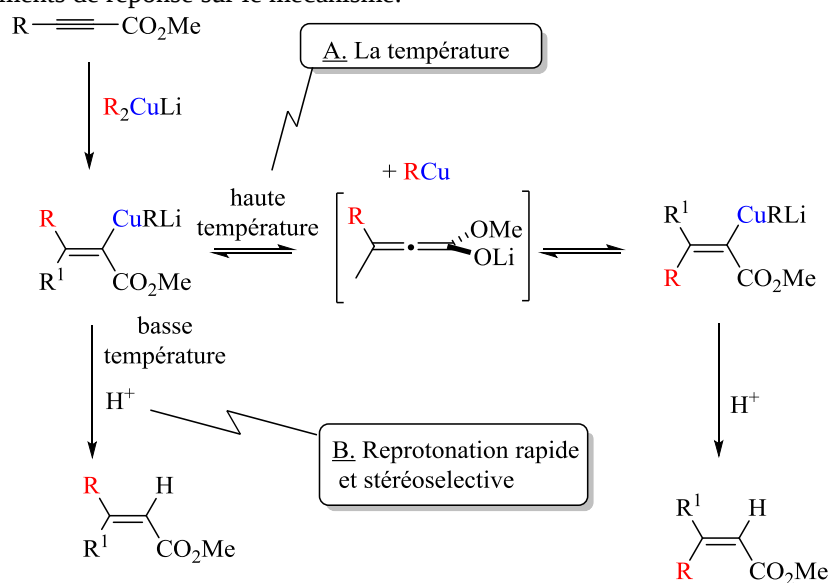


Schéma 92 : Mécanisme de réaction proposé par Christina Ullenius.

- A. Premièrement, la carbocupration de propiolates se déroule de manière *syn*. Une isomérisation via l'allénoate de lithium a lieu à partir de $-20^\circ C$. Ce phénomène est diminué dans le THF par complexation du cation Li et peut également être évitée à basse température dans le THF ($-78^\circ C$).
- B. Ensuite, la protonation du vinylcuprate s'opère rapidement et stéréosélectivement pour donner l'alcène correspondant. Le ratio *cis/trans* du produit isolé est le reflet du ratio *cis/trans* du vinylcuivre intermédiaire.

Bien que les réactions décrites par ce groupe soient des carbocuprations stœchiométriques, il serait intéressant de voir l'effet de la température sur la sélectivité de notre réaction.

2.1.2.3. Variation de la température

Afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, un screening de température va être effectué. Le THF sera utilisé comme solvant de celle-ci. Si la réaction s'opère via une *syn*-silylcupration suivie d'une potentielle isomérisation, une variation de la température peut avoir une influence sur la sélectivité de cette dernière. En effet une température faible ralentira le processus d'isomérisation du vinylmétal intermédiaire.

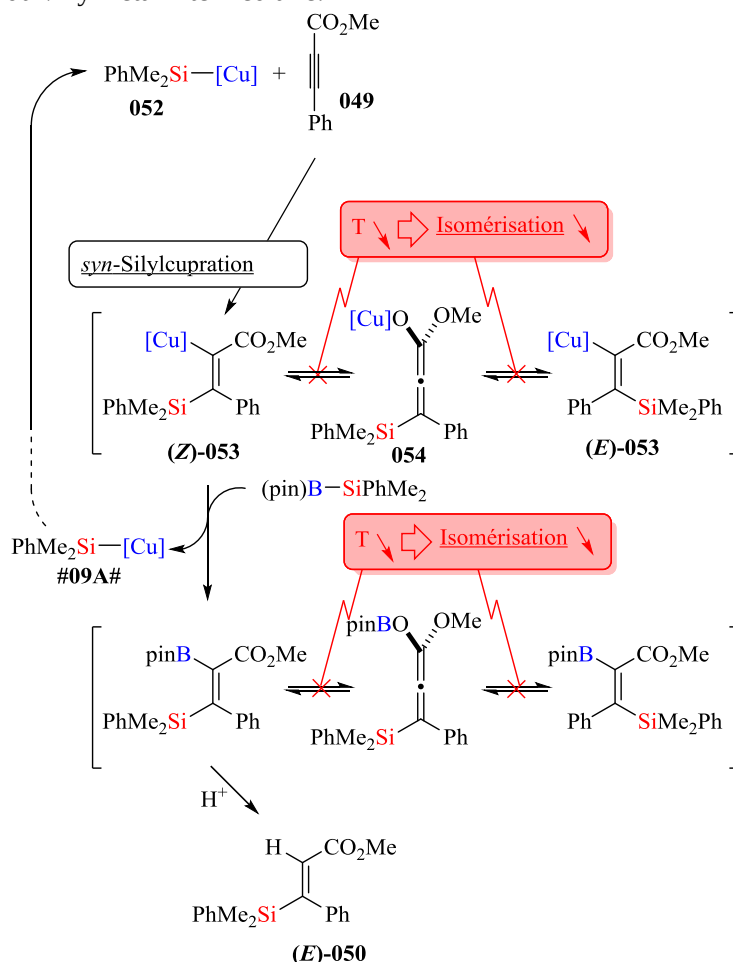
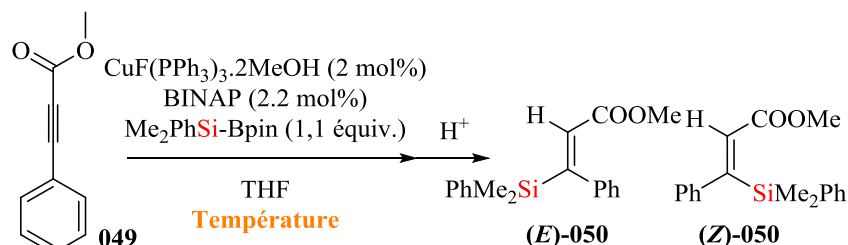


Schéma 93 : Hypothèse de variation de la température pour augmenter la sélectivité.

Tableau 8 : Variation de la température.

Entrée	Température	Conversion %	Rapport E : Z
1	45°C	90	46 : 54
2	t.a.	92	68 : 32
3	5°C	56 ^[a]	76 : 23
4	-20°C	46 ^[a]	83 : 17

[a] La réaction n'a pas bien fonctionné, une grande quantité du produit de départ est obtenue

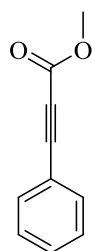
Les rendements de la réaction diminuent lorsque la température passe en-dessous de la température ambiante. A basse température, le propiolate de départ est récupéré en plus grande proportion (Entrées 3 et 4). Pour ce qui est de la stéréosélectivité de la réaction, elle augmente quand la température diminue, ce qui concorde avec le mécanisme proposé (Schéma 93). Une faible température ralentit l'isomérisation des intermédiaires vinylmétal, ce qui a pour conséquence d'améliorer la sélectivité. Même si les sélectivités sont améliorées avec une diminution de la température, la chute du rendement de la réaction justifie de ne pas travailler dans ces conditions.

2.1.2.4. Influence du temps de réaction sur la sélectivité

Un paramètre qui n'a pas encore été optimisé est le temps de réaction. Jusqu'à présent celle-ci était suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) et la disparition du propiolate de départ était observée après 18h de réaction à

température ambiante (une nuit). Pour mesurer l'influence de la durée de la réaction, plusieurs réactions ont été arrêtées à des intervalles de temps différents.

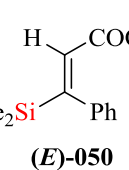
Tableau 9 : Variation de la durée de la réaction.



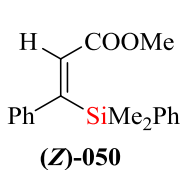
049

$\xrightarrow[\text{THF - t.a.}]{\begin{array}{l} \text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH (2 mol\%)} \\ \text{BINAP (2.2 mol\%)} \\ \text{Me}_2\text{PhSi-Bpin (1,1 equiv.)} \end{array}}$

Durée



(E)-050



(Z)-050

Entrée	Durée de la réaction	Conversion %	E	Z
1	66 heures	93	52	48
2	18 heures	92	68	32
3	3 heures	72	82	18
4	5 minutes	75	95	5

La stéréosélectivité de la réaction semble être influencée par la durée de cette dernière. En effet, pour une durée de réaction longue, on tend vers un mélange 50/50 des deux stéréoisomères, tandis que pour des temps de réaction courts, la stéréosélectivité de la réaction augmente en faveur de l'isomère *E*.

Cette observation peut être expliquée par une isomérisation au cours du temps de l'intermédiaire vinylbore ou vinylcuivre. En raccourcissant le temps de réaction, cet intermédiaire est plus rapidement hydrolysé et a moins le temps d'isomériser. Une conversion de 75% et un rapport 95/5 sont obtenus pour la réaction qui a été hydrolysée après cinq minutes.

Une réaction contrôle a été effectuée pour voir si le produit de la réaction ne s'isomérisait pas au cours du temps. Les produits de la réaction stéréoisomériquement purs, **(Z)-050** et **(E)-050**, ont été placés dans les

conditions réactionnelles en présence d'un catalyseur de cuivre durant deux jours. Aucune isomérisation n'a été observée durant ce laps de temps.

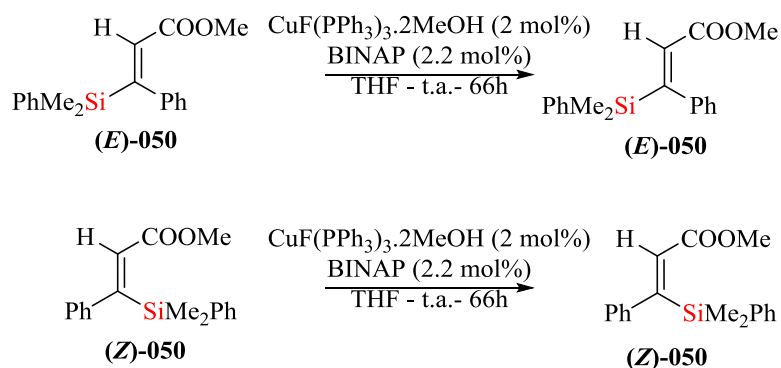


Schéma 94 : Blanc d'isomérisation.

2.1.2.5. Influence du méthanol et de l'ordre d'addition des substrats

Jusqu'à présent, nous avons pu déterminer que la température et la durée de la réaction avaient un effet sur la sélectivité de cette silylcupration. Qu'en est-il de l'agent d'hydrolyse ? Deux agents d'hydrolyse ont été utilisés, le méthanol et la silice. C'est le **méthanol** qui donne le meilleur rendement (88%) et toujours une très bonne sélectivité.

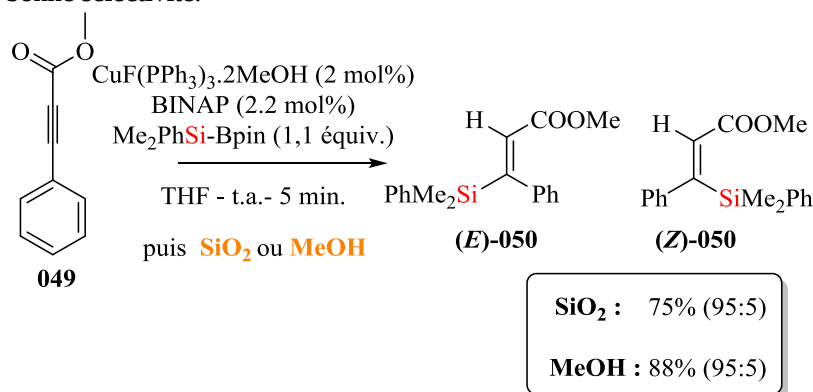


Schéma 95 : Ajout du méthanol ou de la silice.

Finalement, en inversant **l'ordre d'addition** des réactifs, c'est-à-dire en ajoutant d'abord le méthanol, le catalyseur et le propiolate, puis en terminant par le

silylborane, les rendements de la réaction sont augmentés.

De plus, un changement de couleur du milieu réactionnel est observé après l'ajout d'un équivalent de silylborane. Le mélange réactionnel passe du transparent au jaune canari. Ce changement de couleur peut être dû à l'accumulation de silylcuivreux en solution. Mais cette coloration n'est pas persistante et le mélange se décolore rapidement.

La même coloration est observée en ajoutant une goutte de silylborane sur une solution de $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ dans le THF.

En corrélation avec les résultats observés, un mécanisme de réaction a pu être avancé et est repris sur le schéma ci-dessous.

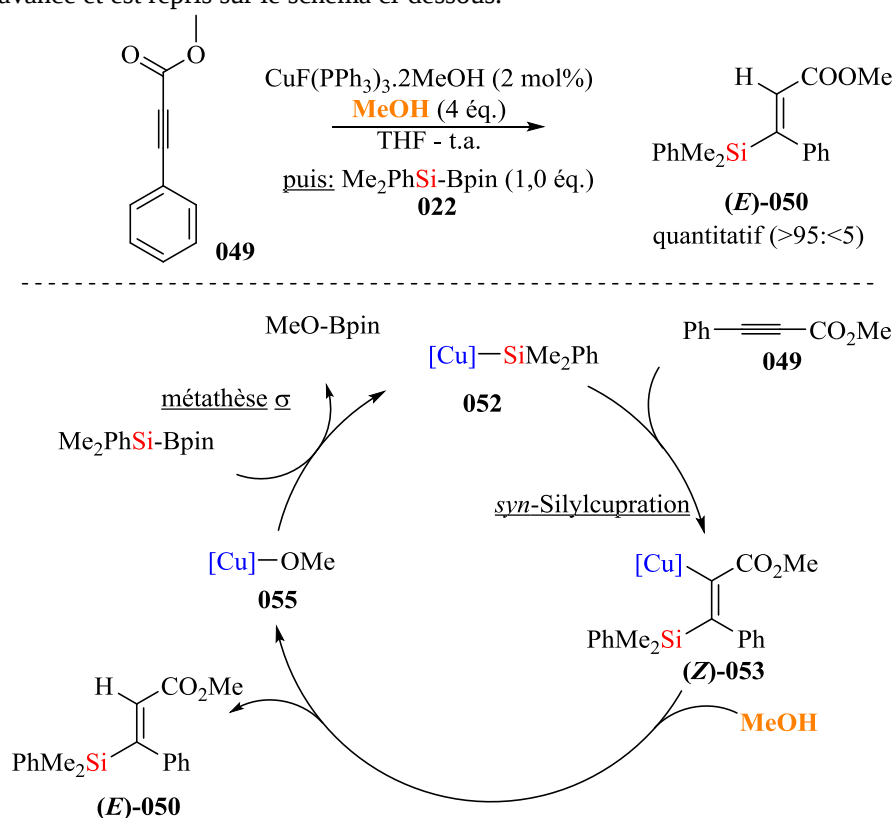


Schéma 96 : Mécanisme de la silylcupration catalytique.

La première étape de la réaction est la formation de l'espèce catalytiquement active. Il s'en suit une *syn*-silylcupration régiocontrôlée sur le propiolate, avec addition du silicium en γ de l'ester (**Z**)-**053**. La présence d'un large excès de méthanol dans le milieu va très rapidement induire la protonation du vinylcuivreux ainsi formé, ce dernier n'a donc pas le temps d'isomériser. Seul le vinylsilane de stéréochimie (*E*) **050** est donc généré. D'autre part, l'alcoolate de cuivre **055** peut réagir avec le silylborane pour clôturer le cycle catalytique en formant l'espèce [Cu]-SiR₃ **052**.

2.2. Synthèse de la banque de substrats

Maintenant que la réaction a été optimisée pour le substrat modèle et que cette dernière donne d'excellents rendements et une très bonne régio- et stéréosélectivité, d'autres substrats vont être synthétisés afin d'étudier d'éventuelles limites de la réaction.

Les substrats visés peuvent être modifiés en deux points, le groupement R^1 adjacent à la triple liaison et le groupement R^2 de l'ester (Schéma 97). Pour obtenir des substrats variés, ces positions vont être fonctionnalisées par des groupements alkyles et des groupements aromatiques. Nous avons envisagé trois voies de synthèses pour obtenir une petite librairie de substrats. La première consiste en un couplage entre un acétylénure et le chloroformate de méthyle. La seconde voie est un couplage de Sonogashira entre un aromatique iodé et le propiolate de méthyle. Et finalement, pour varier la partie R^2 de nos molécules, quelques estérifications au départ de l'acide carboxylique correspondant vont être effectuées.

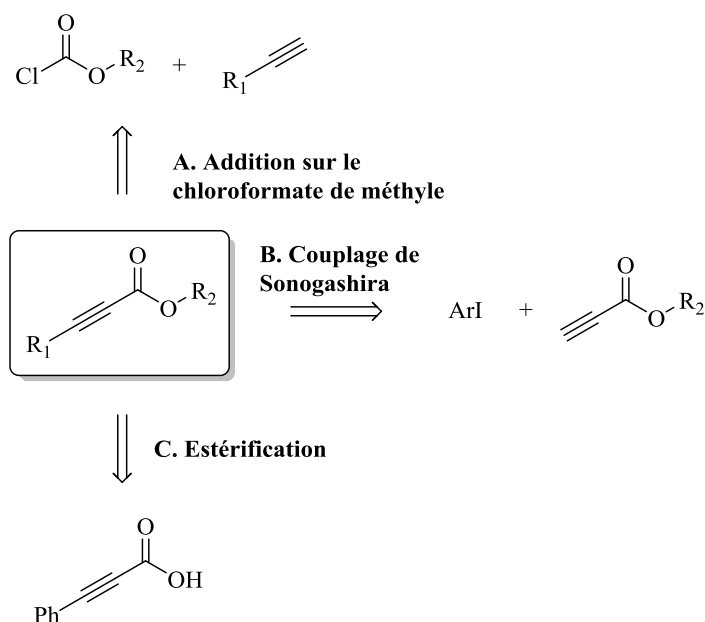
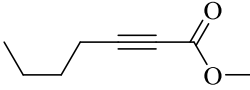
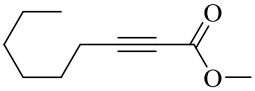
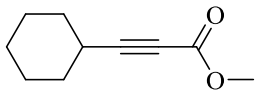
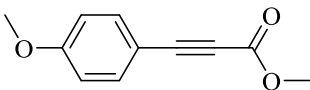
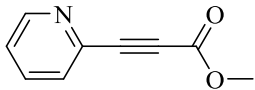


Schéma 97 : Voies de synthèse des différents propiolates.

2.2.1. Addition sur le chloroformate de méthyle

Une première série de propiolates a été synthétisée au départ d'alcynes commerciaux (Tableau 10).

Tableau 10 : Synthèse de propiolates au départ d'alcynes vrais commerciaux.

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \xrightarrow[2) \text{ MeOCOC l, THF, } -78^\circ\text{C}]{1) \text{ n-BuLi, THF, } -78^\circ\text{C}} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3 \end{array} $			
Entrée	R ¹	Produit de la réaction :	Rendement
1	- C ₄ H ₉	 056	95%
2	- C ₆ H ₁₃	 057	97%
3	- Cy	 058	81%
4	- 4-Methoxyphényle	 059	90%
5	- 2-Py	 060	72%

Les alcynes sont déprotonés à basse température (-78°C) par le *n*-butyl lithium, puis cette solution est ajoutée lentement à la solution de chloroformate de méthyle. Les rendements isolés obtenus vont de 72% à 95%.

Notons que l'ordre d'addition est important, car le rendement de la réaction chute quand le chloroformate de méthyle est ajouté (lentement) à la solution d'acétylénure de lithium. En effet, une addition multiple sur le carbonyle est observée dans ce cas.

Les propiolates

Certains alcynes ont dû être préalablement synthétisés pour élargir la gamme des substrats étudiés (Schéma 98).

D'une part, les composés **063** et **065** ont été synthétisés par la benzylation de l'alcool commercial à l'aide de l'hydruire de sodium et du bromure de benzyle avec de bons rendements respectifs de 91 et 72%.

D'autre part, l'amine **067** est synthétisé en une étape au départ de la sulfonamine **066** en présence d'une base et du bromure de propargyle avec de très bons rendements (85%).

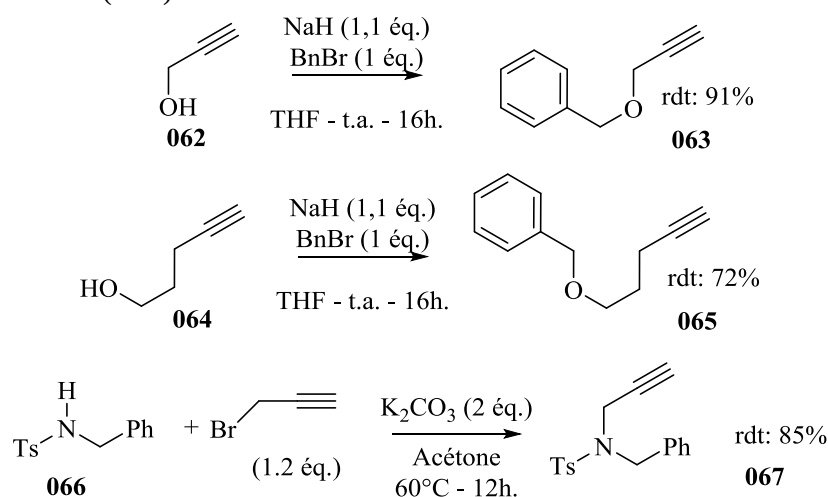


Schéma 98 : Synthèse d'alcynes non commerciaux

Ces trois alcynes **063**, **065** et **067** synthétisées au laboratoire ainsi que le 4-pentyne-1-ol **064** vont permettre d'obtenir quatre nouveaux propiolates (Tableau 11).

Pour la synthèse du composé **068** (Entrée 1), 2.1 équivalents de n-butyl lithium sont nécessaires afin de déprotoner les deux positions acides, le proton de l'alcyne vrai et celui de l'alcool. Un excès de chloroformate de méthyle permet alors la formation du composé désiré avec d'excellents rendements (92%).

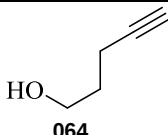
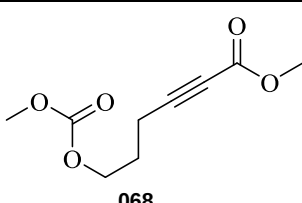
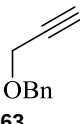
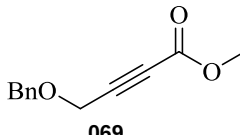
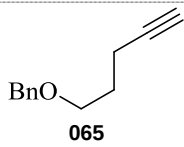
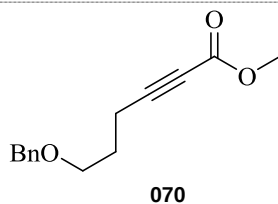
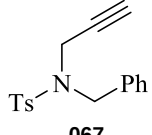
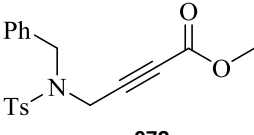
La synthèse du propiolate **070** s'effectue facilement au départ de l'alcyne correspondant avec un rendement de l'ordre de 78%.

Par contre, le propiolate possédant la fonction tosylamine **072** a donné de plus

faibles rendements. Cette réaction n'a pas été optimisée car la quantité synthétisée était suffisante pour la suite.

Finalement, neuf propiolates ont été synthétisés au départ d'alcynes terminaux avec des rendements allant de 72 à 97%. Seul un exemple donne un rendement plus faible. Ces substrats permettront d'étudier l'étendue de la réaction de silylcupration catalytique développée et optimisée au cours de cette thèse.

Tableau 11 : Synthèse de propiolates au départ d'alcynes vrais

$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \xrightarrow[2) \text{MeOCOC} \text{Cl, THF, } -78^\circ\text{C}]{1) \text{ n-BuLi, THF, } -78^\circ\text{C}} \text{R}^1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3 \end{array} $			
Entrée	Alcyne de départ	Produit de la réaction	Rendement
1	 064	 068	92% ^[a]
2	 063	 069	97%
3	 065	 070	78%
4	 067	 072	24%

[a] 2.1 équivalents de *n*-BuLi et 3 équivalents de chloroformate de méthyle sont utilisés ;

2.2.2. Couplage de Sonogashira

Une seconde voie de synthèse de propiolates a été envisagée. Cette voie de synthèse permet de fonctionnaliser facilement le groupement R^1 des propiolates méthyliques par des groupements aromatiques. En effet, le couplage de Sonogashira consiste en le couplage d'une triple liaison terminale et d'un aromatique halogéné (habituellement iodé). Celui-ci nécessite un complexe de palladium comme catalyseur, un sel de cuivre comme co-catalyseur et une base. L'utilisation du couplage de Sonogashira pour synthétiser des propiolates a déjà été publiée par le groupe de Ipaktschi en 1998⁹⁴.

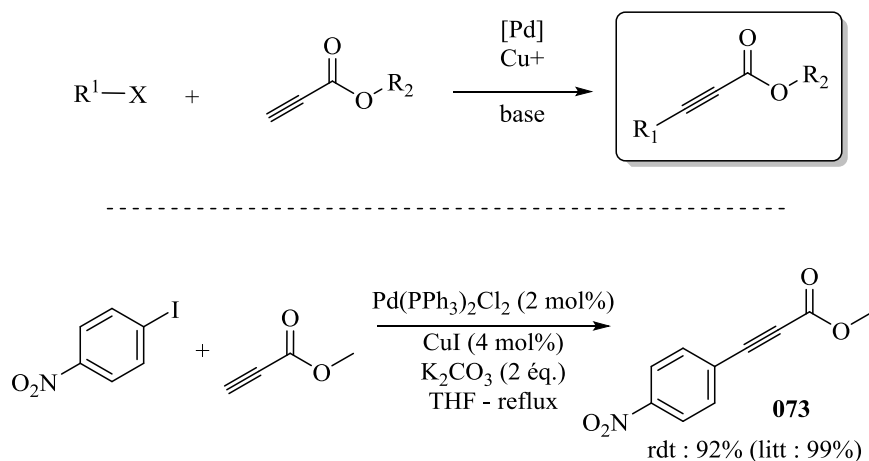


Schéma 99 : Couplage de Sonogashira pour obtenir des propiolates.

D'après cette publication, seuls les aromatiques iodés avec un groupement électroattracteur permettent d'obtenir les propiolates avec de bons rendements. Le *p*-iodonitrobenzène disponible au laboratoire a permis de synthétiser quasi quantitativement le propiolate correspondant **073**.

2.2.3. Estérification

La dernière voie de synthèse envisagée est l'estérification au départ de l'acide carboxylique commercial **074**. Une estérification en présence d'une base, de chloroformate d'alkyle et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) a été effectuée⁹⁵. Cette réaction a permis d'obtenir le propiolate d'éthyle **075** et de benzyle **076** avec des rendements de 68 et 75%.

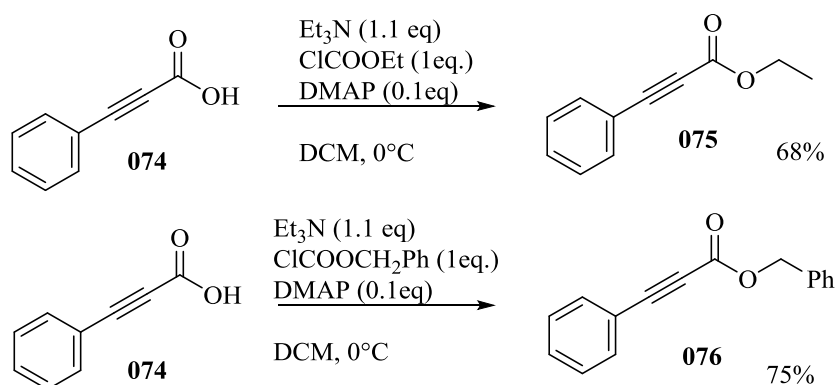


Schéma 100 : Estérification de l'acide carboxylique commercial **074**.

Une seconde estérification a été effectuée en présence d'acide et d'acétate de *tert*-butyle avec 63% de rendement.

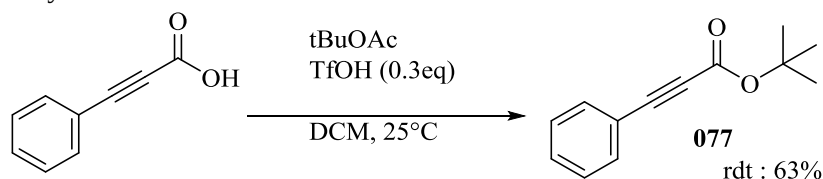


Schéma 101 : Synthèse du propiolate de *tert*-butyle **077**.

Au final, une petite banque comprenant 13 substrats a été synthétisée. Les rendements obtenus sont globalement bons. Ces substrats seront utilisés dans l'exemplification de la réaction de silylcupration catalytique.

2.3. Etendue de la réaction

2.3.1. Alkyles et (hétéro)arylpropiolates

Les premiers essais ont été effectués sur les alkylpropiolates permettant d'obtenir les vinylsilanes trisubstitués correspondants (Schéma 102 : **078**, **079** et **080**). Les rendements de la réaction obtenus sont excellents, de même que la sélectivité.

Ces résultats sont très encourageants, en comparaison avec la silylcupration catalytique au départ de disilanes effectuée dans le groupe de Gary Molander (Tableau 4, page 67)⁶². Cette dernière offre une faible stéréosélectivité et des rendements allant de 53 à 60% sur des alkylpropiolates proches de nos substrats.

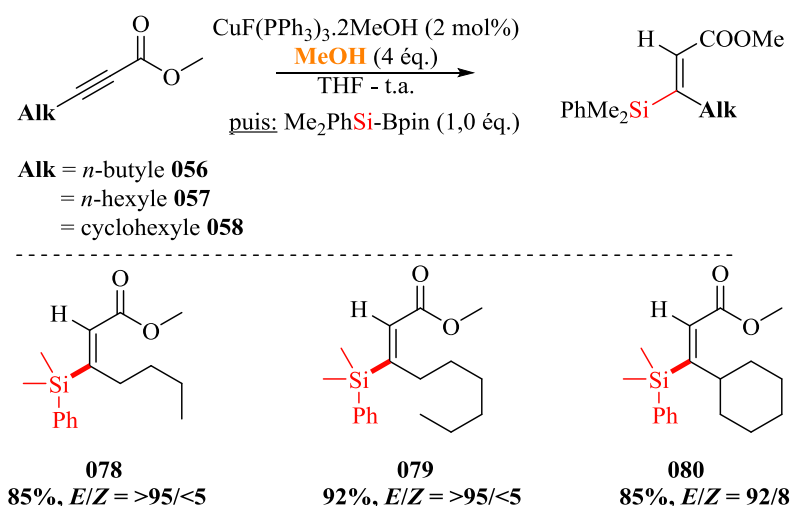


Schéma 102 : Silylcupration catalytique d'alkylpropiolates.

Les groupements aromatiques testés sont respectivement phényle, para-méthoxyphényle et para-nitrophényle (Schéma 103). Les rendements obtenus avec ces composés sont de bons à quantitatifs, et la sélectivité de la réaction permet de former un seul régio- et stéréoisomère.

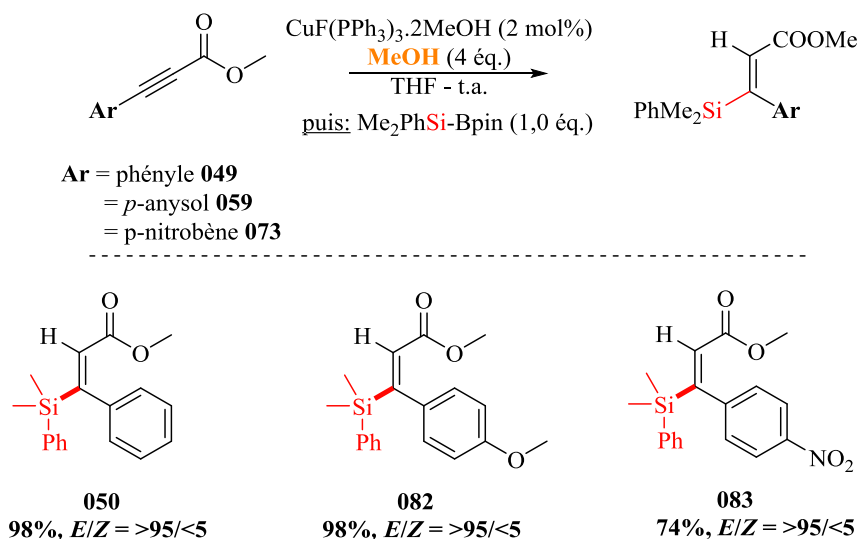


Schéma 103 : Silylcupration catalytique d'aryles et hétéroaryles propiolates.

Par contre, un seul composé hétéroaromatique a été testé ; l'ortho-pyridylpropiolate **060** (Schéma 104).

Ce composé a donné des résultats surprenants. En effet, le produit désiré **084** est obtenu avec seulement 15% de rendement. Deux autres produits sont observés, le produit **086** issu de la monoréduction de la triple liaison avec un rendement de 64% et celui issu de la double réduction **085** avec un rendement de 18% .

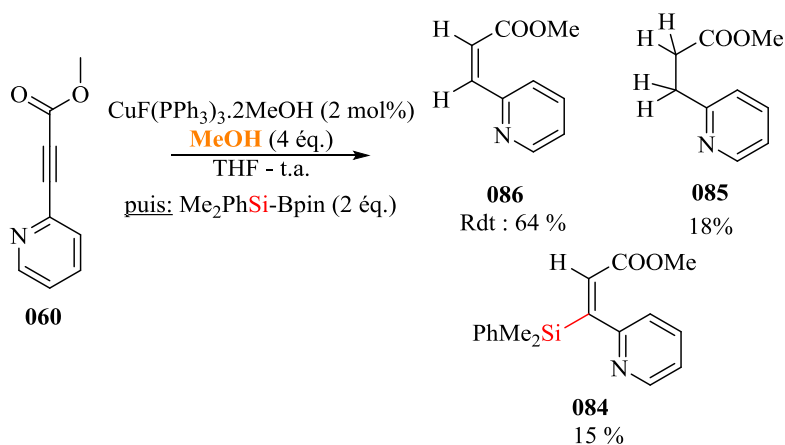


Schéma 104 : Silylcupration catalytique de l'orthopyridylpropiolate **060**.

Une proposition de mécanisme a pu être avancée pour expliquer la formation de ces produits. En effet, la présence sur ce substrat du groupement hétéroaromatique peut influencer l'approche du silylcuivreux. Le groupement 2-pyridyle va servir de groupement directeur et orienter différemment la silylcupration de la triple liaison (Schéma 105 A). Ceci devrait alors donner l'autre régioisomère, le vinylsilane **089**.

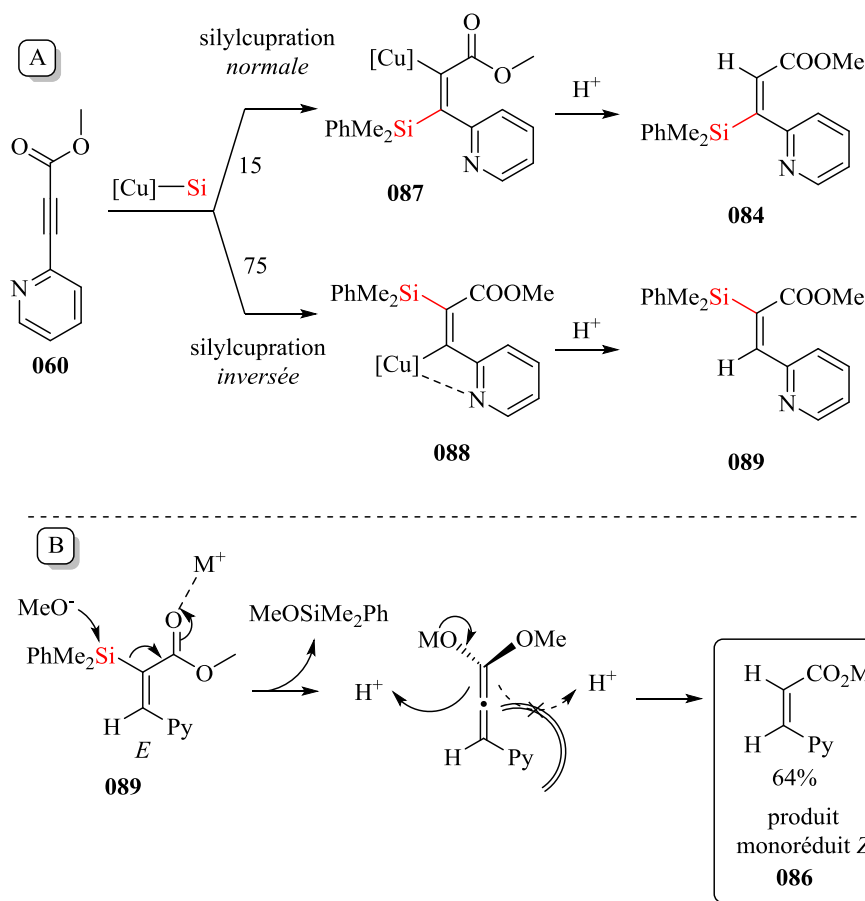


Schéma 105 : [A] Silylcupration inversée, orientée par le groupement 2-pyridyle.

[B] Protodésilylation de **089** en présence de méthanol et d'acide de Lewis.

Cependant, **089** n'est pas observé en fin de réaction mais il est fort probable qu'il ait subi une protodésilylation dû à la présence de méthanol et d'acide de Lewis en solution (Schéma 105B). Cette protodésilylation explique la formation du composé mono réduit **086**. La stéréochimie de **086** peut être expliquée par le mécanisme de protodésilylation passant par la formation d'un allénoate qui se reprotone du côté le moins encombré pour générer le produit mono réduit de stéréochimie Z (Schéma 105 B).

Le composé doublement réduit **085** est très probablement issu d'un second processus silylcupration/protodésilylation effectué sur le produit monoréduit **086**.

2.3.2. Propiolates fonctionnalisés

Après le cas particulier du 2-pyridyle propiolate **060** évoqué dans le paragraphe précédent, de nouveaux propiolates vont être testés. Ces derniers sont fonctionnalisés par divers groupements (éther benzylique, carbonate, et tosylamine). La silylcupration catalytique de ces substrats mène aux produits désirés **092**, **093** et **094** avec des rendements quasi quantitatifs, avec la formation d'un seul régio- et stéréoisomère (Schéma 106). Ceci montre une bonne compatibilité de cette réaction vis-à-vis d'éthers benzyliques, de tosylamines, mais également vis-à-vis de carbonates.

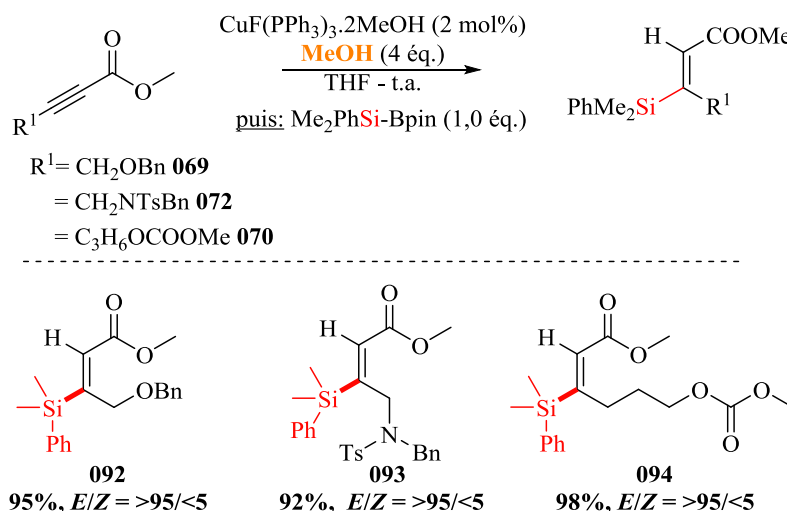


Schéma 106 : Silylcupration catalytique de propiolates fonctionnalisés.

2.3.3. Variation de l'ester

Un dernier test va être effectué en variant la partie ester des propiolates. Divers substrats ont été préalablement synthétisés et sont testés dans la réaction de silylcupration catalytique. Les résultats sur les esters éthylique **095**, *tert*-

butylique **096** et benzylique **097** sont très convaincants. Les rendements obtenus sont excellents et les conditions de réaction permettent encore une fois d'obtenir un seul stéréo- et régioisomère (Schéma 107).

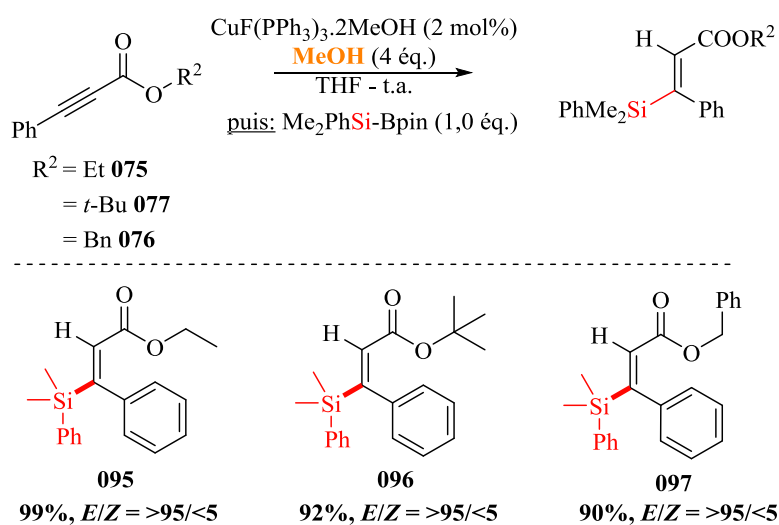


Schéma 107 : Silylcupration catalytique de propiolates d'éthyle, de *tert*-butyle et de benzyle.

2.4. Silylcupration catalytique de propiolate, conclusions

Les travaux présentés ci-dessus sur la silylcupration catalytique de propiolates ont débuté avec une version régiosélective mais non stéréosélective.

En étudiant de plus près cette réaction, les différents isomères ont pu être identifiés et caractérisés. Les conditions de la réaction ont été optimisées et la variation de l'ordre d'addition des différents réactifs a permis d'obtenir une version stéréosélective de celle-ci.

Synthèse de vinylsilane trisubstitué au départ de propiolates

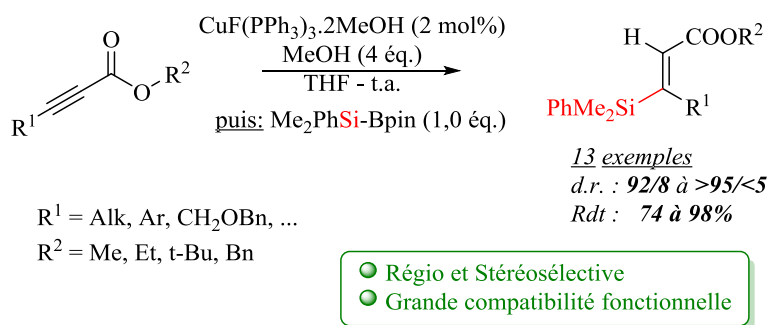


Schéma 108 : Récapitulatif silylcupration de propiolates.

Par la suite, une large gamme de substrats a été synthétisée et ces derniers ont tous été testés.

- L'orthopyridylpropiolate **060** est le seul exemple qui a donné un résultat inattendu. En effet, la présence de l'hétéroaromatique a probablement inversé la régiosélectivité d'addition.
- Par contre, **les treize autres exemples** ont tous donné le vinyle silane tri-substitué avec une grande régio- et stéréosélectivité allant d'un rapport (*E/Z*) de 92/8 à un rapport supérieur à 95/5. Les rendements isolés obtenus sont également excellents, allant de 74 à 98% (Schéma 108).

3. Les ynamides

3.1. Structure et réactivité

Outre la silylcupration de propiolates présentée dans la partie précédente, nous allons nous tourner à présent vers un autre type de substrat, les ynamides. L'intérêt pour ces substrats a explosé durant la dernière décennie. Leur réactivité et leur stabilité sont deux atouts majeurs de ces substrats. Ils offrent les avantages d'une forte polarisation induite par l'atome d'azote mais cet effet est tempéré par le groupement électrocapteur qui leur confère donc une meilleure stabilité que leurs homologues ynamines^{96, 97}.

Les ynamides peuvent avoir deux types de réactivités distinctes par rapport à la réaction d'addition (Schéma 109). La première est conférée par le pouvoir

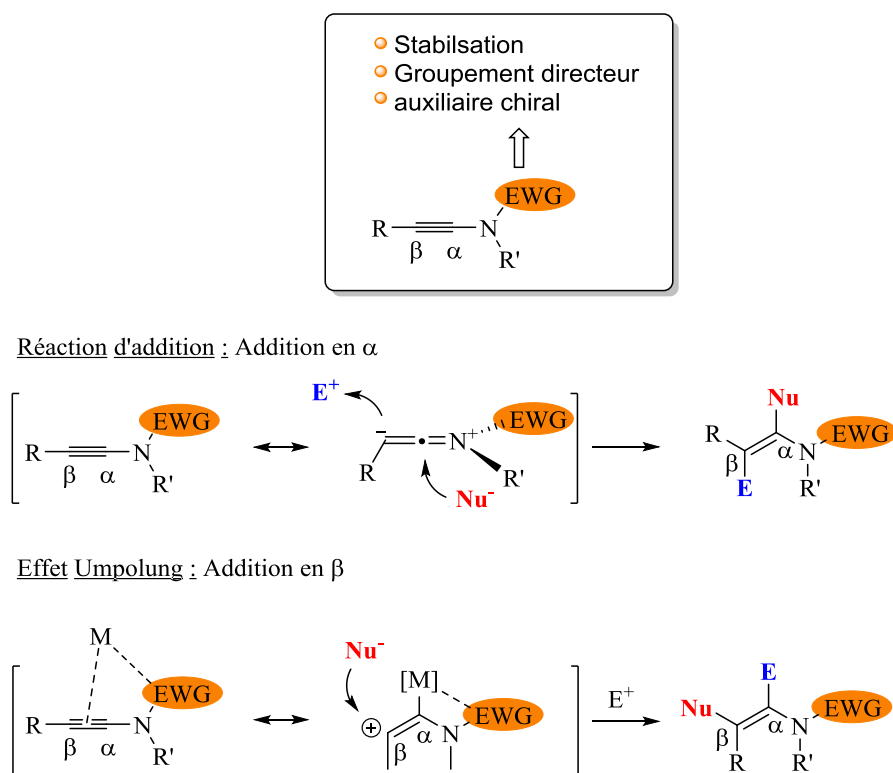


Schéma 109 : Réactivité d'addition sur un ynamide^{96, 97}.

Les ynamides

électrodonneur de l'atome d'azote ce qui va entraîner l'addition du nucléophile en alpha de l'azote et de l'électrophile en beta de l'azote.

Mais une addition de type Umpolung (inversion de la polarité) peut avoir lieu via un processus de catalyse métallique. Permettant d'accéder facilement à l'autre régioisomère.

C'est la stratégie utilisée par Ilan Marek pour ses réactions de carbométallation régiocontrôlée d'ynamides (Schéma 110)³⁵. La chélation de l'espèce organométallique sur le carbonyle permet de contrôler la régiosélectivité d'addition du carbone nucléophile sur la position beta. Cela mène à l'intermédiaire alpha métallé qui peut par la suite être capté par divers électrophiles.

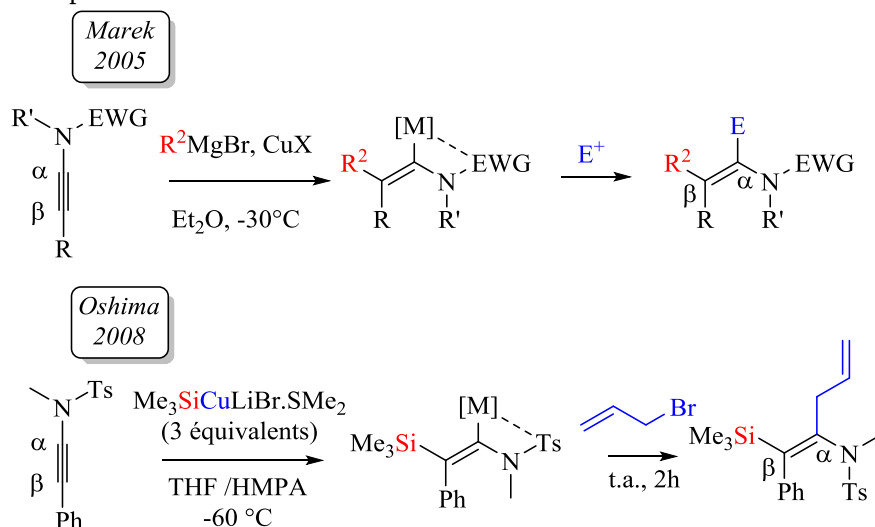


Schéma 110 : Cupration régio contrôlée d'ynamide.

Comme mentionné précédemment (partie I paragraphe 2.1.4 page 56), Oshima et Yorimitsu ont reporté une stratégie similaire de silylcupration stœchiométrique d'ynamide (Schéma 110)⁵¹.

Les ynamides peuvent subir une série d'autres modifications qui sont reprise globalement sur le Schéma 111. On y retrouve bien sûr, les additions en alpha et en beta, mais aussi des réactions de métathèse cyclisante, de fonctionnalisations

d'ynamides terminaux, réactions de réductions et d'oxydations, des cycloisomérisations, etc...

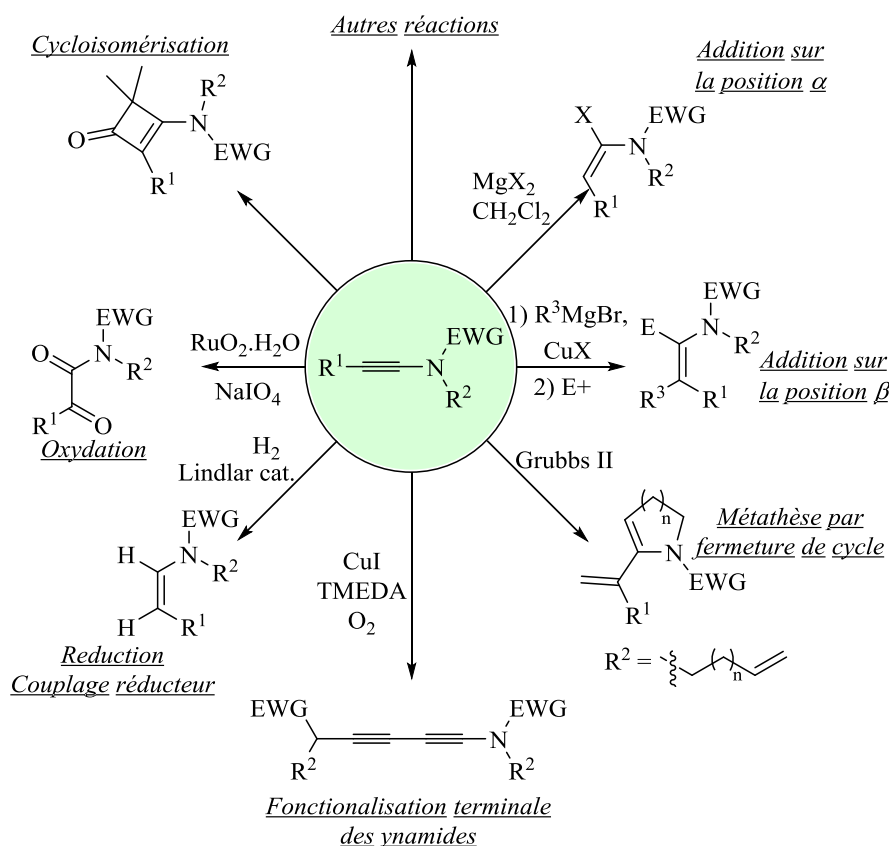


Schéma 111 : Réaction sur les ynamides.

Jusqu'à présent, aucun exemple de silylcupration catalytique n'est décrit sur ce type de substrat et seul l'exemple de Oshima décrit une silylcupration stoechiométrique.

L'addition de silylborane et d'un catalyseur de cuivre sur un ynamide devrait, dans un premier temps, mener à la formation du silylcuivreux. Celui-ci pourra ensuite s'additionner régiosélectivement sur l'ynamide par coordination du cuivre et, enfin, mener à l'énamide silylé trisubstitué après hydrolyse. C'est cette

Les ynamides

nouvelle réaction qui sera étudiée et optimisée dans la partie consacrée aux ynamides (Schéma 112).

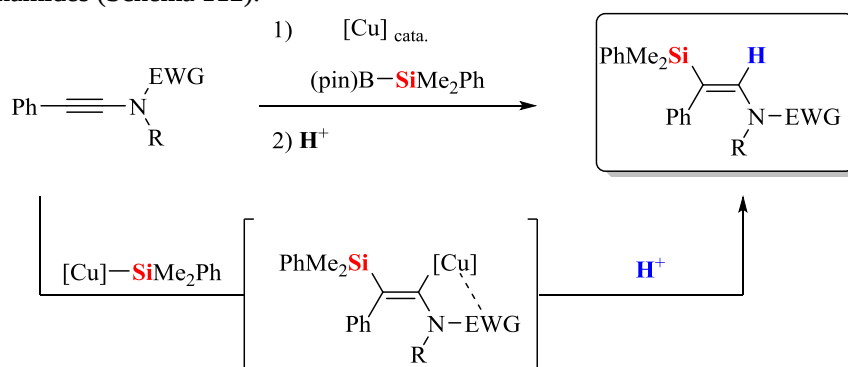


Schéma 112 : Synthèses d'énamides silylés trisubstitués.

3.2. Étude sur les substrats modèles

Deux ynamides vont être utilisés comme substrats modèles, la tosylamine **102** et l'oxalolidinone **104** (Schéma 113). Tout comme avec les propiolates, il faudra dans un premier temps identifier le ou les différents isomères, les caractériser et ensuite optimiser les conditions de réaction.

3.2.1. Stéréochimie et régiochimie du produit majoritaire

Les premiers essais sur les ynamides ont très vite été concluants. La réaction est propre et un produit majoritaire est facilement isolé.

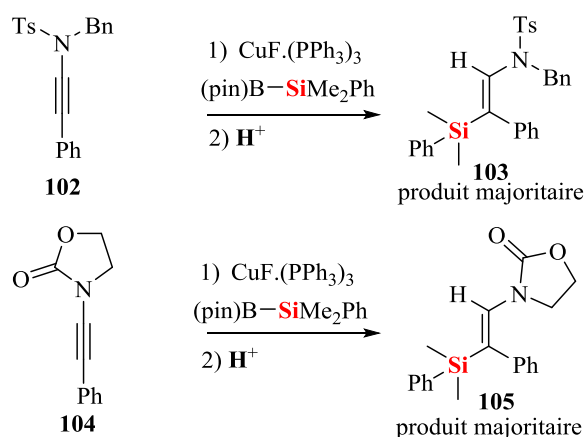


Schéma 113 : Substrats modèles utilisés pour la silylcupration catalytique d'ynamides.

3.2.1.1. Détermination de la régio- et stéréochimie par Noesy

La détermination de la régio- et stéréochimie des produits obtenus a pu être établie par NOESY.

Sur le Schéma 114 sont reprises les corrélations NOE de la molécule **103**. On y observe une corrélation entre le proton vinylique H_A et le proton H_D du méthylsilane. Le proton vinylique H_A est également en corrélation avec le proton benzylique H_E . Ce spectre NOESY permet d'élucider la stéréochimie de la double liaison, **103** possède donc une stéréochimie *E*.

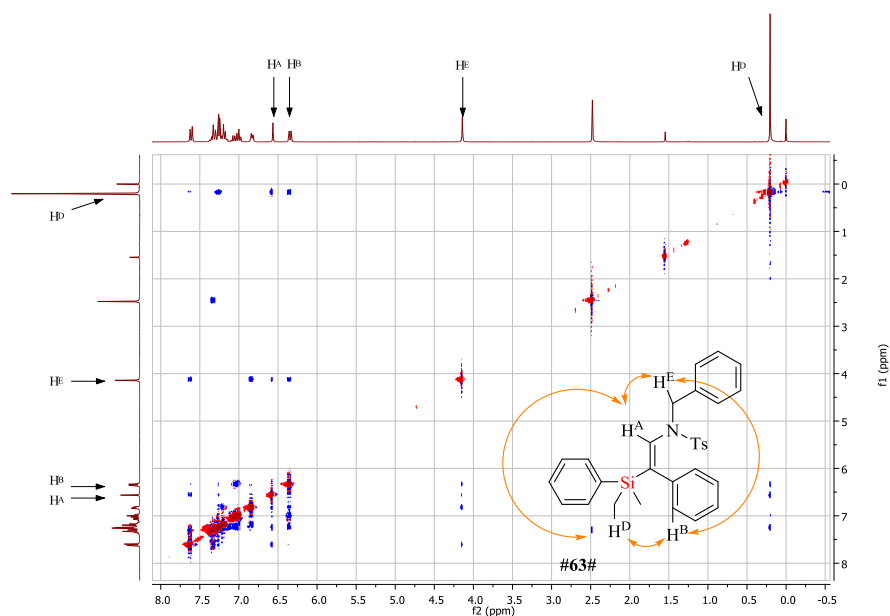


Schéma 114 : Corrélation NOE sur la molécule 103

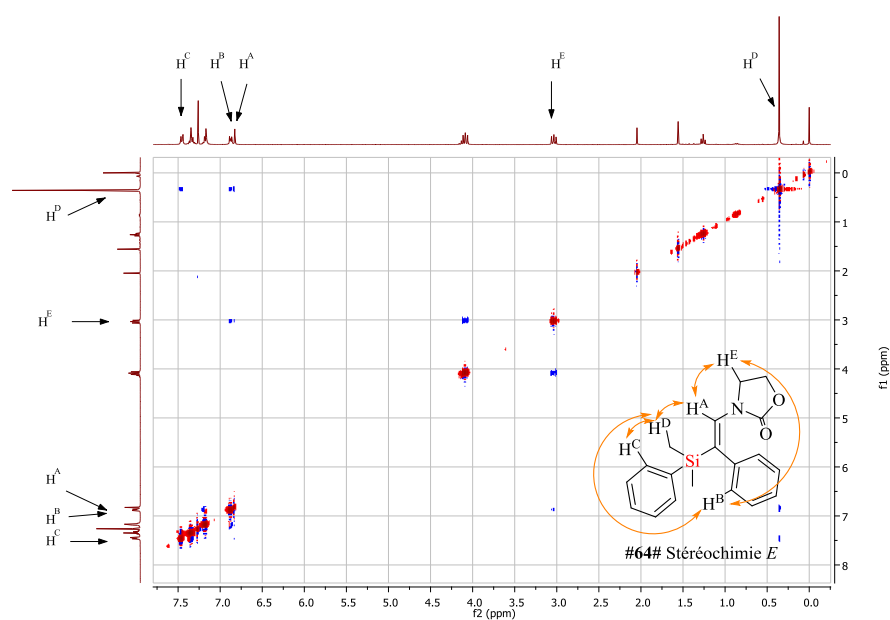


Schéma 115 : Corrélation NOE sur la molécule 105

Sur le Schéma 115 sont reprises les corrélations NOE permettant de déterminer la stéréochimie de **105**. Le proton vinylique H_A et le proton H_D du méthylsilane sont en corrélation, de plus, le proton vinylique H_A est également en corrélation avec le proton H_E de l'oxazolidinone. Grace à ce spectre NOESY, la stéréochimie de la double liaison a pu être déterminée comme étant de stéréochimie *E*.

3.2.1.2. Diffraction des rayons X

Nous avons également pu confirmer la stéréochimie de **105** par diffraction des rayons X.

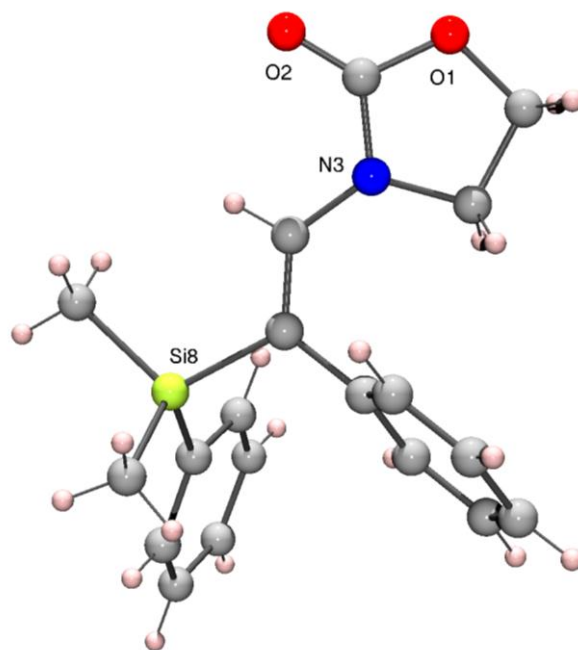


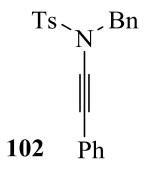
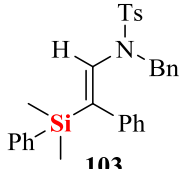
Schéma 116 : Diffraction des rayons X de **105**.

L'addition du silicium sur la position beta de l'ynamide est donc bien observée. C'est le groupement directeur situé sur l'ynamide qui oriente l'approche du cuivre en alpha. Nous pouvons déduire que l'addition de ce silylcuivreux est *syn* car le vinylcuivre ainsi formé est reprotéoné sans isomérisation de la double liaison.

3.2.2. Optimisation de la réaction

La réaction a été rapidement optimisée en modifiant d'une part les solvants, et, d'autre part, les sources de cuivre. Le chlorure de cuivre(I), en présence de NaOtBu et stabilisé par un ligand diphosphine, a été testé comme catalyseur (Tableau 12 Entrée 1-3).

Tableau 12 : Variation du solvant et du catalyseur.

 102 Cuivre cat. $\text{Me}_2\text{PhSi-Bpin}$ (1,1 éq.) MeOH (1.5 éq.) Solvant - t.a. 16h.  103			
Entrée	Catalyseur (Mol%)	Solvant	Rendement ^[a] (%)
1	CuCl - NaOt-Bu - BINAP 5 - 5,5 - 5,5 mol%	Toluène	10 ^[b]
2	CuCl - NaOt-Bu - BINAP 5 - 5,5 - 5,5 mol%	THF	30 ^[b]
3	CuCl - NaOt-Bu - BINAP 5 - 5,5 - 5,5 mol%	MeOH	31 ^[b]
4	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH 2mol%	Toluène	89^[b]
5	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH 2mol%	THF	98^[b]
6	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH 2mol%	MeOH	98^[b]
7	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH 2mol%	DMF	48 ^[b]
8	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH 2mol%	THF	68 ^[c]

[a] Rendement en produit isolé [b] réaction effectuée sous schlenk. [c] réaction effectuée en ballon avec 1,5 équivalents de silylborane

La réaction donne de faibles rendements mais une grande quantité du produit de départ n'ayant pas réagi a pu être récupérée. Ce catalyseur n'a dès lors plus été utilisé sur les ynamides mais il serait intéressant d'augmenter la température ou

de changer l'agent activant afin d'en observer les effets sur le rendement de la réaction. Cependant, comme le montrent les entrées 4 à 8, l'utilisation du précatalyseur $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ permet d'obtenir de très bons rendements, aussi bien dans le toluène que dans le méthanol ou dans le THF. Par contre, le rendement chute jusque 48% lorsqu'on utilise de la DMF (Entrée 7).

- Note : Initialement, la réaction était effectuée en ballon sous atmosphère inerte avec 1,5 équivalents de silylborane (Tableau 12 Entrée 8) le brut de réaction était traité par filtration sur pad de silice afin de retirer l'excès de silylborane et certain sous-produits. Ensuite une longue colonne chromatographique était nécessaire afin d'obtenir le produit propre. Dans ces conditions, un rendement isolé plus faible était obtenu (68%). Ceci peut-être expliqué par une augmentation des sous-produits de réaction dû à l'excès du pro-nucléophile silylé utilisé, ce qui impliquait des problèmes lors de la purification. En effet, une dégradation partielle des produits de réaction est observée après colonne chromatographique. Le produit de protodésilylation est isolé après colonne en quantité variable mais non négligeable, alors qu'il n'est pas présent sur la RMN du brut réactionnel.

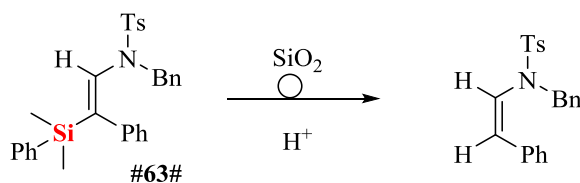


Schéma 117 : Dégradation partielle du vinylsilane sur colonne chromatographique.

Pour pallier ce problème, la quantité de silylborane a été diminuée à 1,1 équivalents et la réaction a été effectuée dans une verrerie de type « Schlenk » (Entrée 1-7). Afin de traiter la réaction, une rapide filtration sur pad de silice permet d'obtenir un brut réactionnel plus propre (Schéma 118).

- Note : Le chloroforme deutéré utilisé pour les analyses RMN doit être

Les ynamides

fraichement neutralisé par filtration sur alumine basique pour éviter les protodésylations en solution.

L'obtention de rendements quantitatifs avec $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3$ (Entrée 5-6) a mis fin à l'optimisation de cette réaction. Un screening des substrats va pouvoir être envisagé afin d'étudier l'étendue de celle-ci. Mais avant cela, tournons-nous vers la synthèse des ynamides.

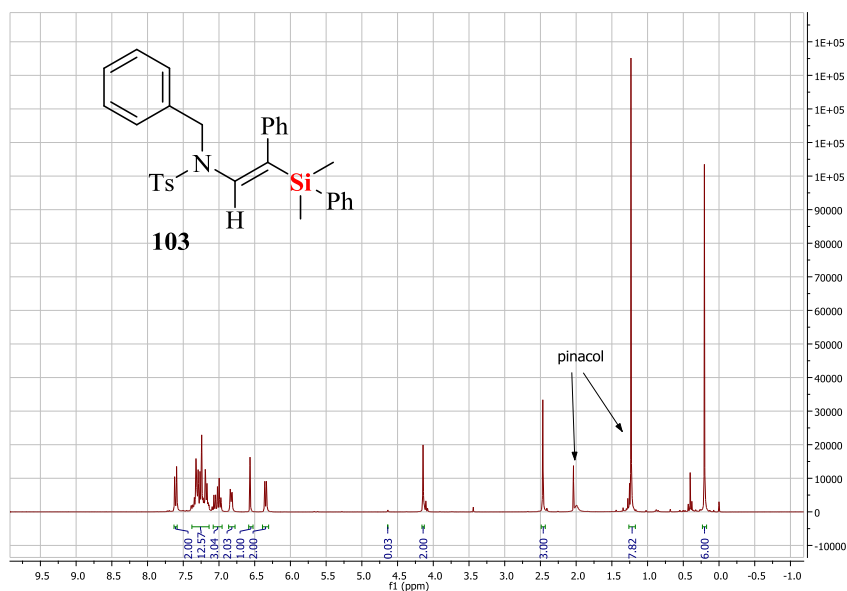


Schéma 118 : RMN du brut de la réaction dans le THF cfr : Tableau 12, Entrée 5.

3.3. Synthèse de la banque d'ynamides

La synthèse des ynamides a été effectuée par Kevin Jouvin de l'équipe du professeur Gwilherm Evano⁹⁷⁻¹⁰⁰. La synthèse de ces substrats est issue d'un couplage au cuivre entre un 1,1 dibromo-1-alcène et un azote nucléophile. Cette méthodologie est très efficace et permet une grande variabilité pour les groupements R.

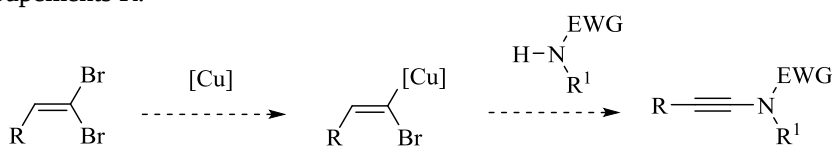


Schéma 119 : Synthèses des ynamides.

3.3.1. La réaction de couplage cuprocatalysée

Le choix de la base est essentiel dans cette réaction. L'utilisation de K_2CO_3 donne une faible conversion tandis que K_3PO_4 fournit majoritairement le produit de double couplage **106**. Cependant, lorsque l'on utilise Cs_2CO_3 dans le dioxane, un excellent rendement pour l'ynamide **107** est obtenu (Schéma 120).

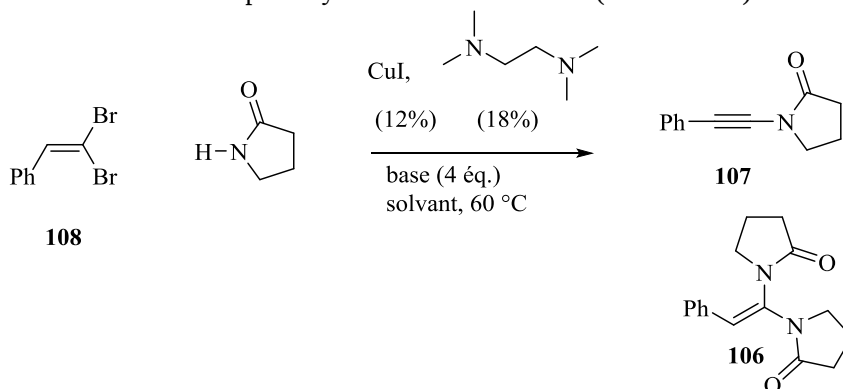


Schéma 120 : Importance de la base pour la synthèse des ynamides.

Un mécanisme simplifié a été proposé pour cette réaction (Schéma 121). L'étape clé de ce mécanisme repose sur l'addition oxydante du complexe de cuivre **109** à travers la liaison carbone-brome *trans* du dibromure **110**. Ensuite, l'élimination réductrice mène à la formation de l' α -bromo-énamide **114** et

permet de régénérer le catalyseur (CuBr). Cette énamide subit alors une déhydrobromination dans les conditions de réaction pour former le produit désiré **113**.

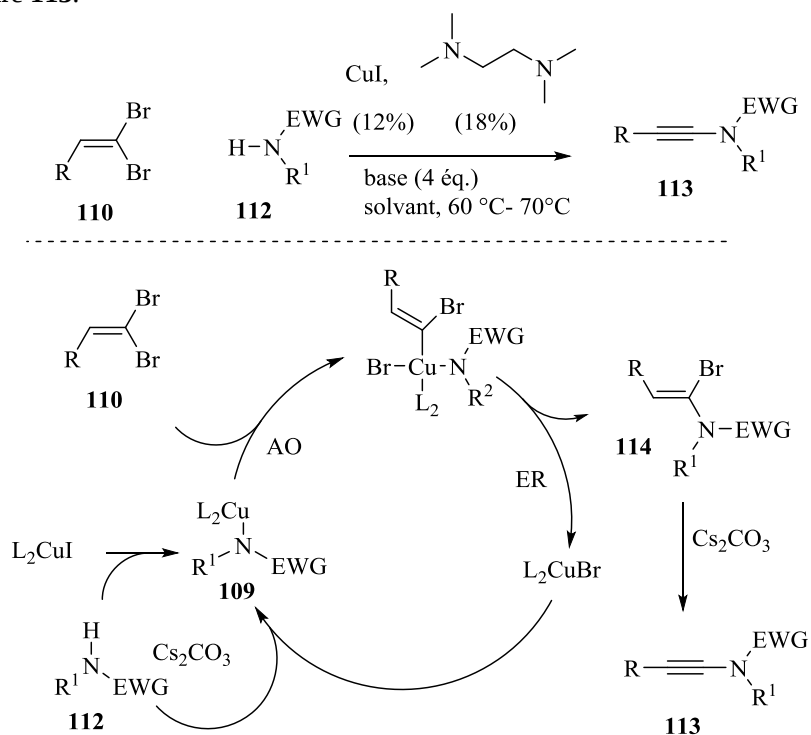


Schéma 121 : Mécanisme proposé pour la synthèse des ynamides.

L'intermédiaire **114** a pu être observé et isolé sous certaines conditions. En effet, lors du couplage de la 1,1-dibromodéc-1-ène et de la pyrrolidinone dans le dioxane (Schéma 122) l'intermédiaire (Z)-α-bromo énamide **115** a pu être observé. La stéréochimie de ce composé a pu être déterminée par corrélation NOE. En augmentant légèrement la température jusqu'à 70 °C et en présence de Cs₂CO₃ dans la DMF, l'énamide subit la déhydrobromination pour former l'ynamide d'intérêt.

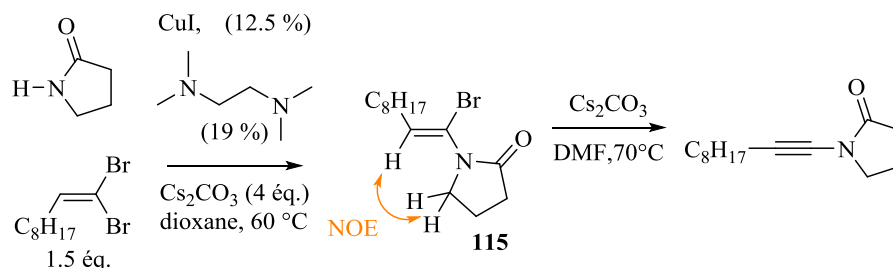


Schéma 122 : Mise en évidence du mécanisme de la réaction.

3.3.2. Etendue de la réaction

Cette réaction permet d'obtenir une large gamme de substrats, en effet, plus de 44 exemples ont été effectués avec des rendements allant de 25 à 97%. Les variations se font aussi bien au niveau du groupement R^1 du 1,1-dibromo-1-alcène qu'au niveau des substituants de l'amine nucléophile. Une série d'ynamides sera sélectionnée dans la grande variabilité des substrats disponibles.

Dans un premier temps, la partie amine nucléophile va être modulée. L'utilisation de plusieurs tosylamines, d'une oxazolidinone et d'une amide va permettre la synthèse de cinq substrats. Les rendements obtenus pour ces synthèses sont très bons, variant entre 80% et 93% (Schéma 123).

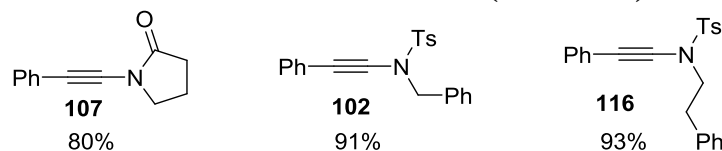


Schéma 123 : Variation de la partie amine nucléophile pour la synthèse d'ynamides.

Dans un second temps, c'est la partie R^1 du 1,1-dibromo-1-alcène qui est modulée afin de modifier l'autre côté de la triple liaison. Aussi bien des groupements aromatiques riches que pauvres en électrons seront utilisés, ainsi qu'un groupement alkyle, un groupement hétéroaromatique et un groupement silylé (Schéma 124). Les rendements obtenus sont également bons et varient entre 67 et 97%.

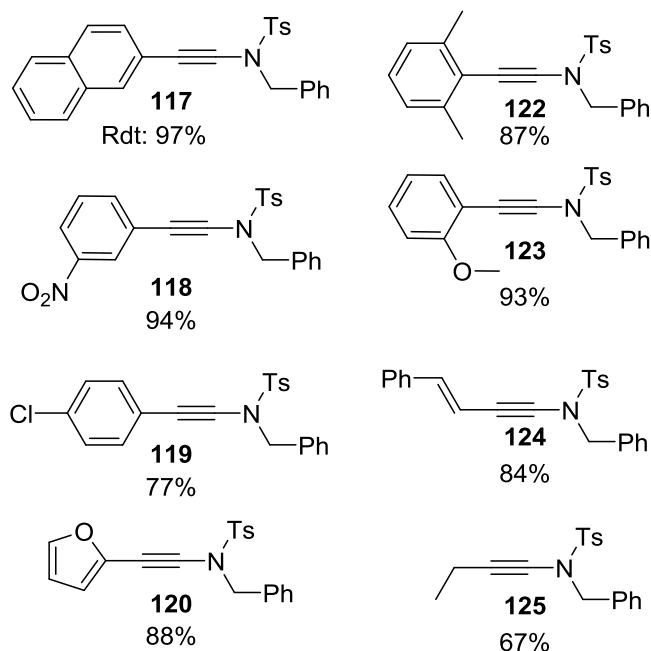


Schéma 124 : Ynamides synthétisés pour la silylcupration catalytique.

Une seconde méthodologie développée également par le laboratoire de Gwilherm Evano permet d'obtenir d'autres ynamides. Celle-ci repose sur le couplage d'un alcyne trifluoroborate de potassium **128** avec un groupement azote nucléophile **112** catalysé par du cuivre (Schéma 125)¹⁰⁰.

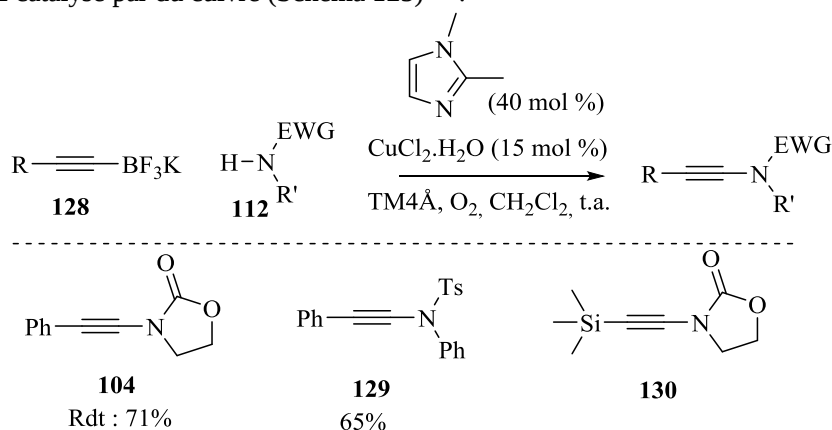


Schéma 125 : Synthèse d'ynamide au départ d'alcyne trifluoroborate de potassium.

3.4. Etendue de la réaction de silylcupration catalytique

3.4.1. Variation de la partie amine

Les premiers essais ont été effectués sur les ynamides dont la partie azotée est modulée. Il est à noter qu'initialement, la réaction était effectuée en ballon sous atmosphère inerte, avec 1,5 équivalents de silylborane. Les rendements isolés obtenus sous ces conditions sont mis entre parenthèse dans le Schéma 126.

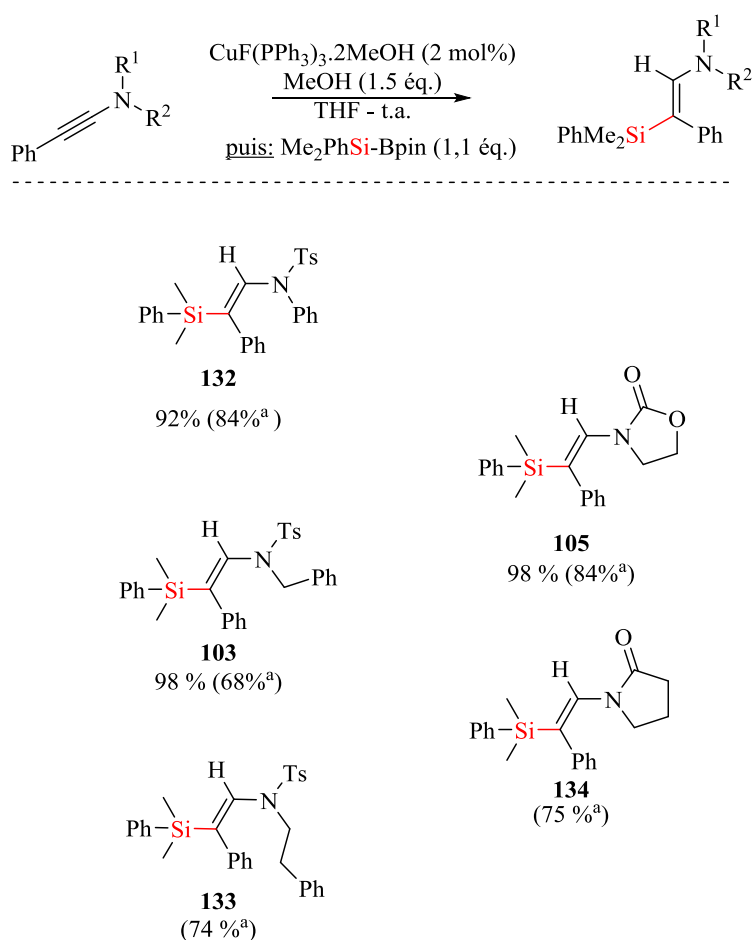


Schéma 126 : Silylcupration catalytique d'ynamides : variation de la partie azotée.

[a] : Réaction effectuée en ballon avec 1.5 équivalents de silylborane.

Les ynamides

Ces conditions entraînaient dans certains cas la protodésilylation des vinylsilanes formés. Malgré tout, les produits de réaction sont obtenus avec une excellente sélectivité et de bons rendements allant de 68 à 84%.

Par la suite, la réaction a été relancée en Schlenk sur trois substrats, avec une quantité plus faible de silyborane (1.1 équivalents). Dans ces cas-ci, les réactions sont quasi quantitatives et la sélectivité toujours aussi bonne (rendement isolé hors des parenthèses sur le Schéma 126.)

3.4.2. Variation de la partie R¹ des benzylosylamides

Les premières réactions sont effectuées sur les substrats portant les groupements naphthyle, 2,6-diméthylphényle et un groupement styrénique (Schéma 127).

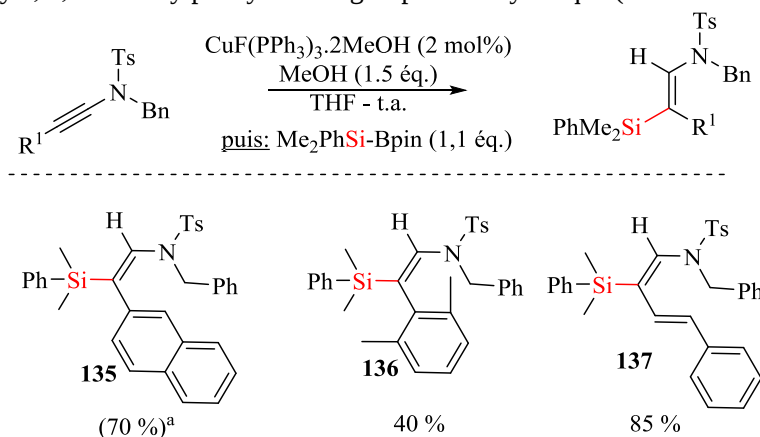


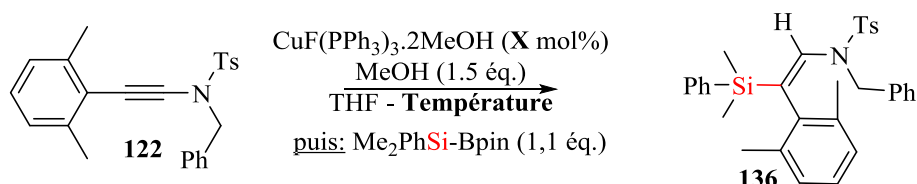
Schéma 127 : Silylcupration catalytique d'ynamides [a] : Réaction effectuée en ballon avec 1.5 équivalents de silylborane.

Les réactions donnent de bons rendements avec les substituants naphyle et styrénique, mais celui-ci diminue avec le 2,6-diméthylphényle. Cette chute de rendement est accompagnée de la récupération de 51% d'ynamide de départ n'ayant pas réagi. Ceci semble indiquer que l'ynamide 2,6-diméthylphényle **122** est moins réactif, ce qui est probablement dû à la gêne stérique provoquée par les deux groupements méthyle.

Deux expériences complémentaires ont été effectuées afin d'améliorer le rendement de la réaction (Tableau 13). La première est l'augmentation de la

température jusqu'au reflux du THF (Entrée 1), ce qui n'a permis que d'améliorer très légèrement le rendement (42%). Par contre, l'utilisation de 10 mol% de catalyseur de cuivre a permis d'augmenter ceux-ci jusqu'à 60% (Entrée 2). D'autres pistes d'optimisation sont proposées, comme par exemple l'ajout de silylborane sur une plus longue durée, ou bien l'augmentation de la concentration. Ces tests n'ont pas pu être réalisés, faute de temps.

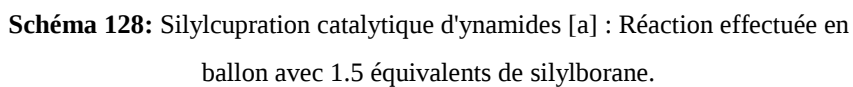
Tableau 13 : Courte optimisation pour la synthèse de **136**.



Entrée	Quantité de catalyseur	Température	Ynamide de départ	Rendement 136
1	2 mol %	66°C	45%	42%
2	10mol%	t.a.-	39%	60%

Une seconde série de substrats a ensuite été testée. Ces derniers comportent des groupements aromatiques substitués (2-méthoxybenzène, 3-nitrobenzène et 4-chlorobenzène), un groupement hétéroaromatique (le groupement furanyle) et un groupement alkyle (Schéma 128). A l'exception du 3-nitrobenzène, tous les substrats testés ont permis d'obtenir de bons rendements et une bonne sélectivité.

Ces exemples montrent l'étendue de la réaction de silylcupration catalytique développée au cours de cette thèse. Elle est compatible avec des groupements aromatiques pauvres et riches en électrons, mais également avec un hétéroaromatique et un groupement alkyle.



136

3.5. Utilisation d'autres pronucléophiles

Après avoir testé cette réaction de silylcupration sur une grande variété d'ynamides avec le réactif de Suginome. D'autres pronucléophiles vont être testés.

3.5.1. Bisboronate

Le bisboronate est connu dans la chimie du cuivre (I) comme étant un bon pronucléophile. Par analogie au silylborane, le bisboronate peut également faire une métathèse sigma avec des complexes de cuivre (I) pour générer cette fois une espèce cuivre-bore nucléophile.

Transmétallation par métathèse σ

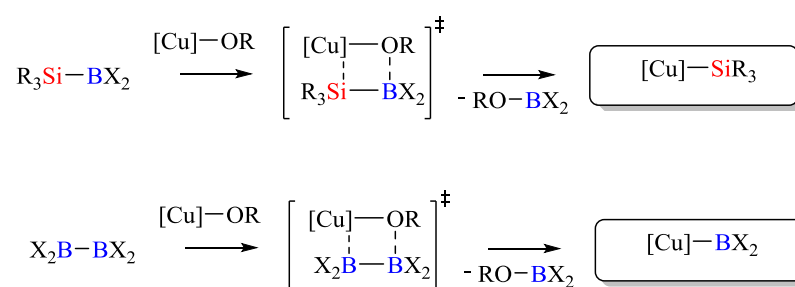


Schéma 130 : Métathèse sigma avec le bisboronate.

L'idée de base se repose sur le même principe que la silylcupration catalytique précédemment développée, cette fois non plus pour synthétiser des vinylsilanes, mais bien des vinylboranes.

Une méthodologie similaire avait déjà été développée par Jaesook Yun sur les propiolates¹⁰¹, sur des triple liaisons terminales¹⁰¹ et sur des triples liaisons internes^{102, 103}.

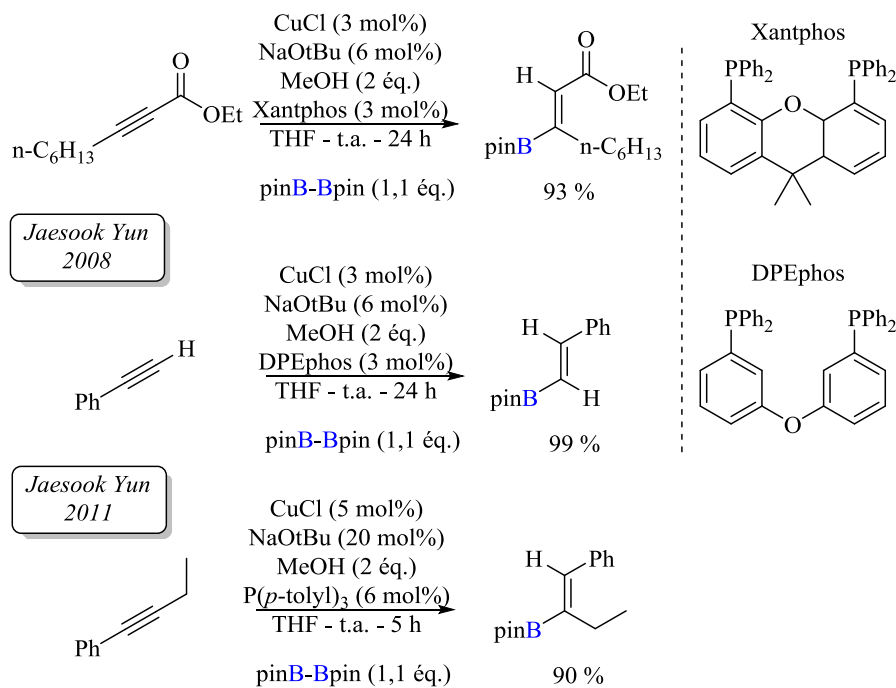


Schéma 131 : Borylcupration de triples liaisons.

Une réaction test a été effectuée avec les mêmes conditions expérimentales que pour la silylcupration catalytique précédemment développée. Malheureusement, aucun produit de borylcupration **145** n'a pu être observé. Seul le produit réduit stéréosélectivement **146** est obtenu avec un rendement de 92%.

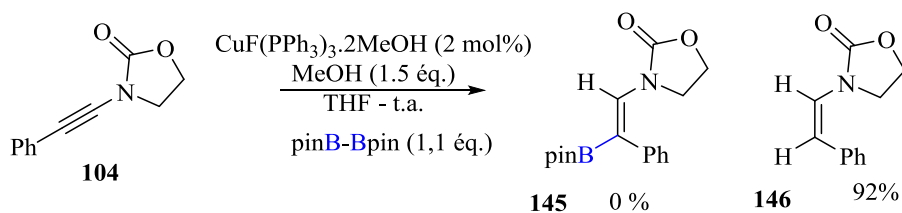


Schéma 132 : Réduction stéréosélective d'ynamides

Deux ans et demi après avoir effectué cet unique test, un article de Hongjun Zhu est publié sur la réduction chémosélective d'ynamides, utilisant un catalyseur de cuivre ainsi que du bisboronate¹⁰⁴.

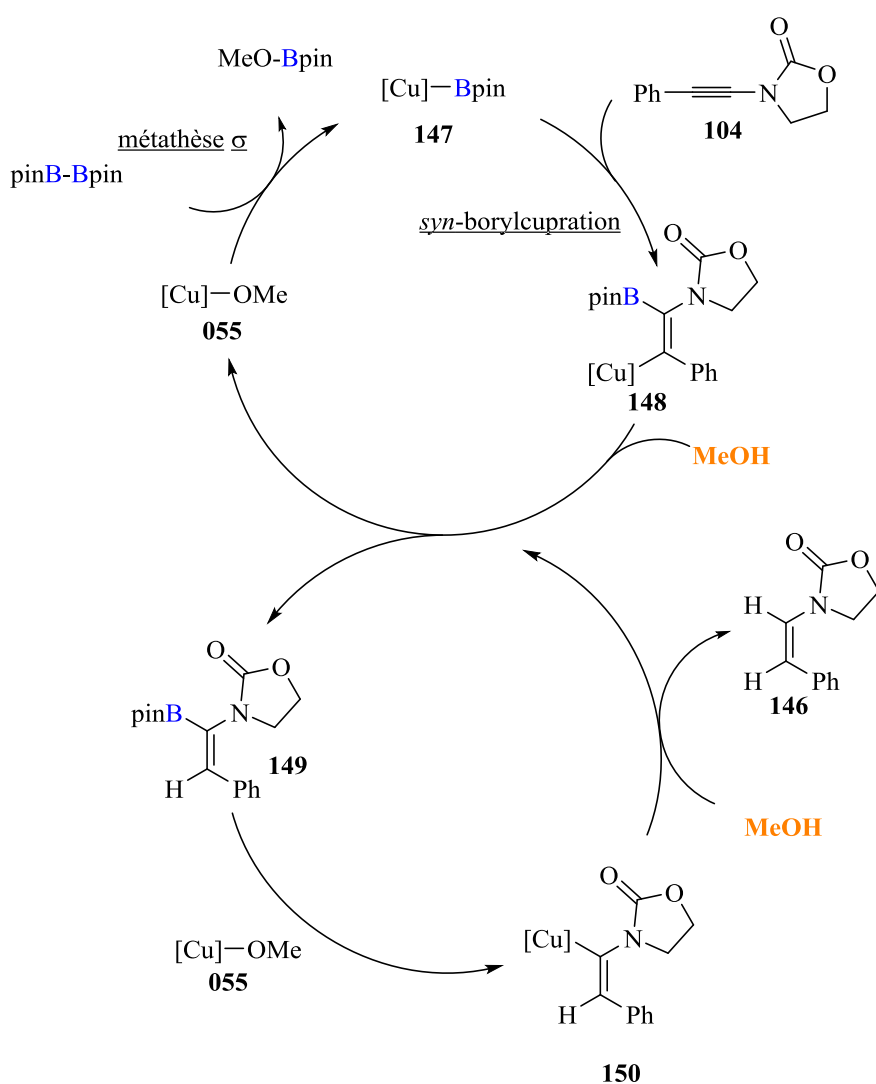
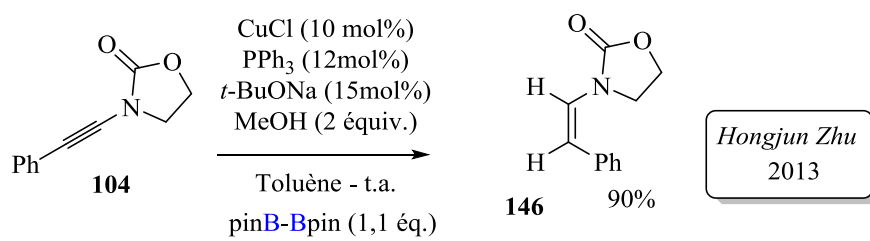


Schéma 133 : Réduction régio- et stéréosélective d'ynamides¹⁰⁴.

Le mécanisme proposé est initié par la métathèse sigma avec formation du catalyseur cuivre-bore **147**. Celui-ci va ensuite s'additionner sur l'ynamide avec le groupement borylé en alpha de l'amide.

- Cette addition est de régiochimie inverse à celle observée pour la silylcupration catalytique. Hongjun Zhu justifie la régiochimie obtenue par l'effet électrodonneur de l'atome d'azote.

La suite du mécanisme proposé est l'hydrolyse du vinylcuivre **148** en présence de méthanol pour former l' α -alcénylboronate **149**. Une transmétallation avec l'alcolate de cuivre, suivie d'une protonation, conduit à la formation du produit stéréosélectivement réduit **146**.

Le mécanisme proposé est surprenant et critiquable, particulièrement pour l'étape de *syn*-borylcupration.

Dans cet article, la réduction stéréospécifique d'ynamides est étendue à une vingtaine d'exemples montrant l'efficacité de la méthodologie.

3.5.2. Utilisation d'un autre silylborane

Deux exemples concluants ont été menés avec l'utilisation d'un autre silylborane : le triéthylsilylborane. Ce substrat semble être légèrement moins réactif que le diméthylphénylsilylborane car le rendement obtenu sous des conditions de réaction identiques est passé de 68% à 56 % pour la tosylamine et de 84% à 61% pour l'ynamide oxazolidine (Schéma 134). La réaction avec le triéthylsilylborane n'a pas été testée en condition « Schlenk » et donc, d'après les précédentes observations, peut très certainement être encore améliorée.

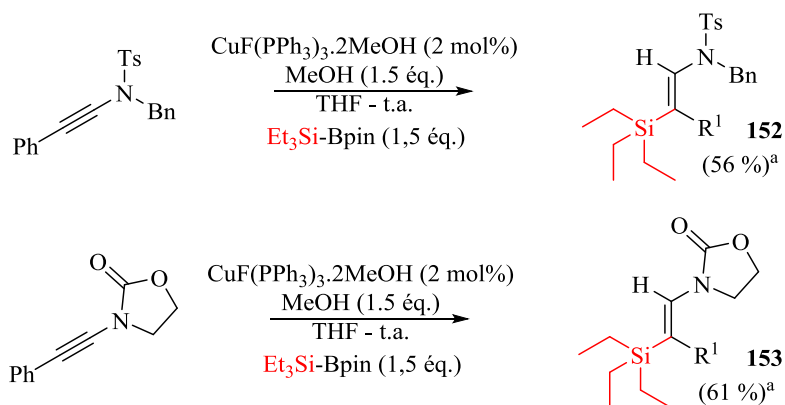


Schéma 134 : Silylcupuration d'ynamides au départ du Et₃SiBpin.

La stéréochimie de **153** a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Schéma 135).

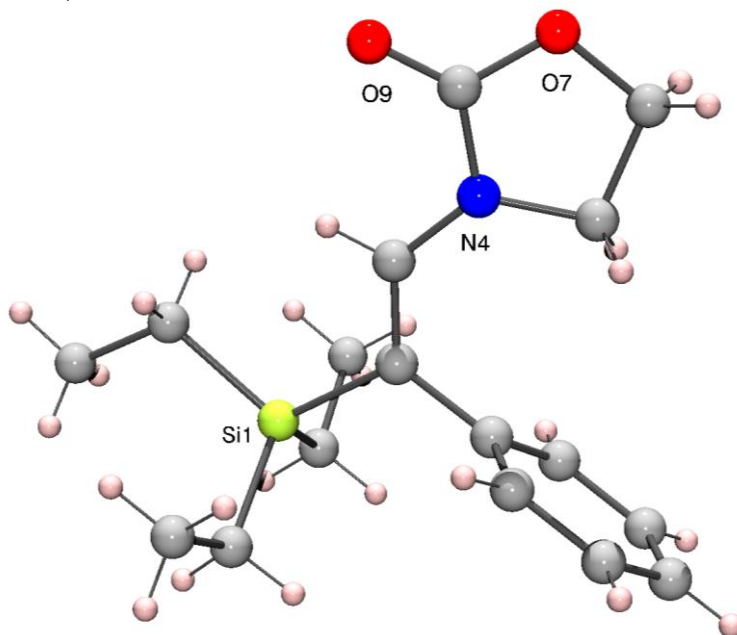


Schéma 135 : Diffraction des rayons X de **153**.

Par la suite, il serait intéressant de poursuivre le développement de cette réaction en testant une plus large gamme de silylboranes en vue d'obtenir une variété de vinylsilanes plus ou moins activés.

Un récent article de Sugimoto propose des synthèses facilement accessibles de silylboranes fonctionnalisés sur le silicium au départ du diméthylphénylpinacolborane (Schéma 136)^{105, 106}.

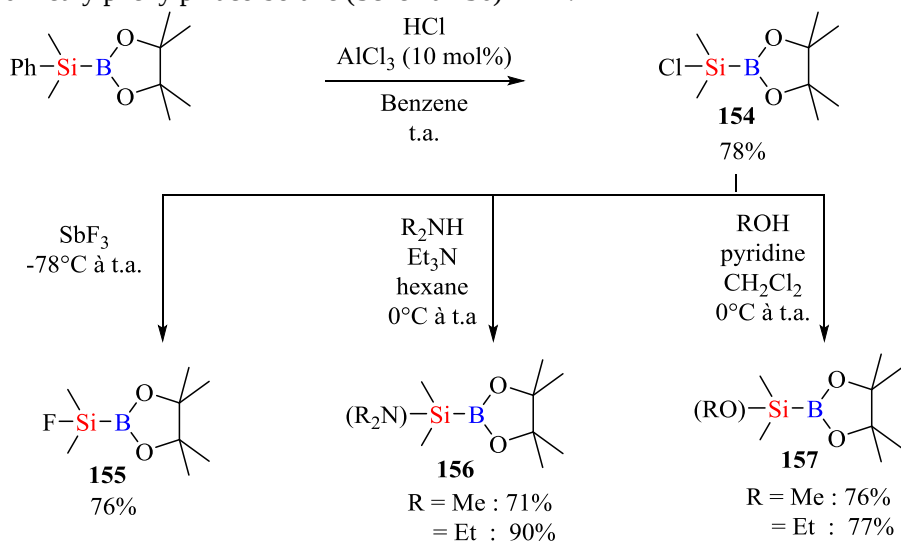


Schéma 136 : Synthèse d'esters silylboroniques fonctionnalisés sur le silicium.

3.6. Silylcupration catalytique d'ynamides, conclusions

La silylcupration catalytique d'ynamides a été développée au cours de cette thèse. Cette réaction est régio- et stéréosélective, elle donne le produit d'addition *syn* où le silicium s'additionne en gamma de la partie azotée de l'ynamide.

Synthèse de vinylsilane trisubstitué au départ d'ynamide

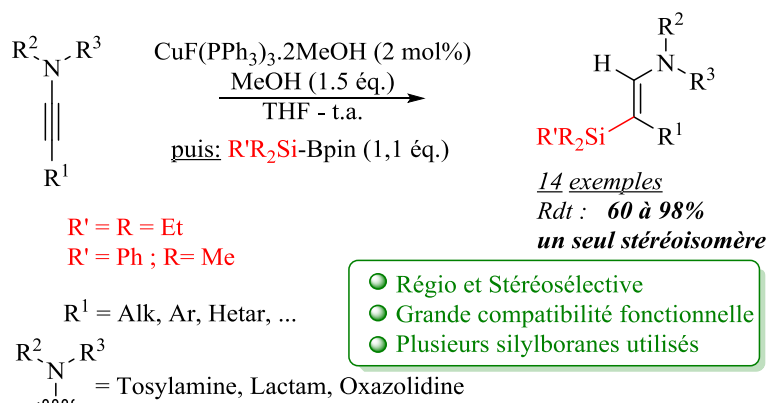


Schéma 137 : Récapitulatif de silylcupration d'ynamides.

Des conditions optimum de réaction ont pu être développées, permettant d'obtenir un seul stéréoisomère avec de bons rendements. Une quinzaine d'exemples ont pu être réalisés, où 14 exemples ont donné de bons résultats. Différents paramètres ont été modifiés, soit les différentes parties de l'ynamide (R¹, R² et R³), soit en utilisant un autre silylborane.

3.6.1. Silylboration catalysée par le palladium

Jusqu'à présent, aucun exemple de silylcupration catalytique n'avait été décrit sur ce type de substrats. Cependant, un exemple très intéressant de silylboration d'ynamides catalysée au palladium a vu le jour fin de l'année 2012 (Schéma 138)¹⁰⁷.

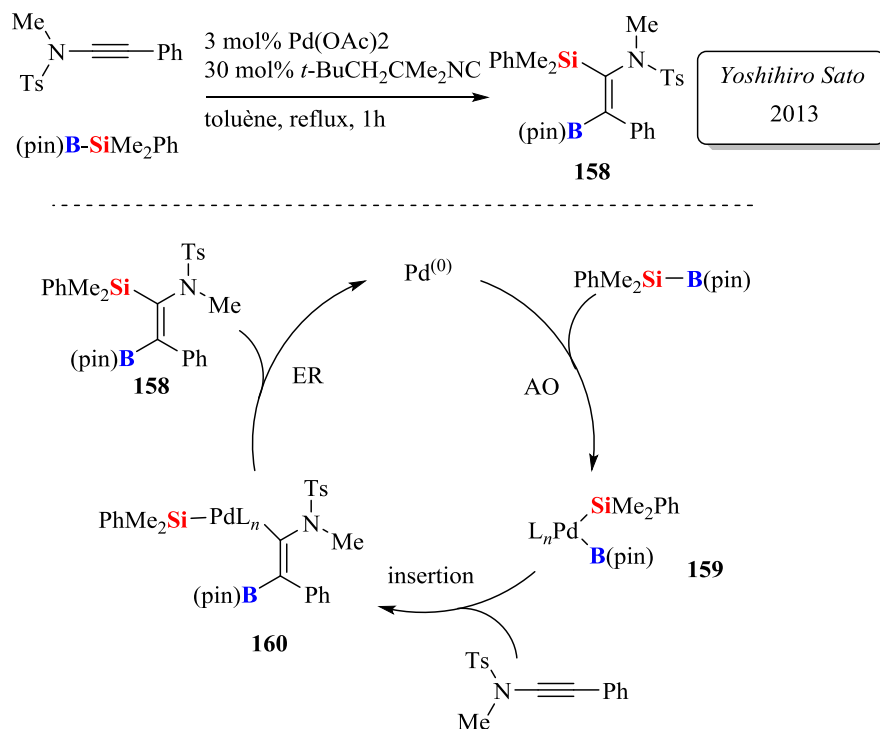
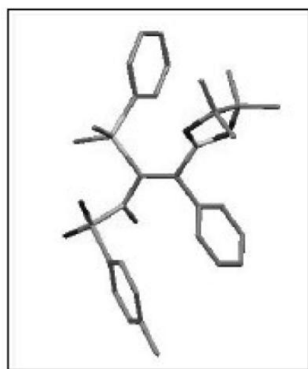


Schéma 138 : Silylboration d'ynamides catalysée par du palladium¹⁰⁷.

Le groupe de Yoshihiro Sato a montré que l'on pouvait obtenir à partir des ynamides des adduits tri- et tétra-substitués, avec une très bonne sélectivité, en présence de complexes de palladium et du réactif de Suginome. Il est déjà connu que le palladium(0) catalyse la silylboration d'alcynes¹⁰⁶. Dans ce cas, le mécanisme proposé est le suivant : premièrement, une addition oxydante du palladium sur le silylborane forme le complexe **159** de palladium (II). Ensuite, il y a insertion de la triple liaison à travers la liaison sigma palladium-bore de ce complexe. Une élimination réductrice va ensuite libérer l'énamide **158** et permettre de régénérer le catalyseur (palladium (0)). Le produit formé est obtenu comme un seul régio- et stéréoisomère avec un rendement de 89%. La structure de **158** est confirmée par analyse de diffractions des rayons X.



Structure déterminée
par diffraction des
rayons-X de **158**

Schéma 139 : Structure déterminée par diffraction des rayons X.

Les résultats présentés par Yoshihiro Sato sont complémentaires aux résultats obtenus au cours de ces travaux de recherche. En effet, en changeant la nature du catalyseur, l'un ou l'autre régioisomère peut être obtenu. (Schéma 140)

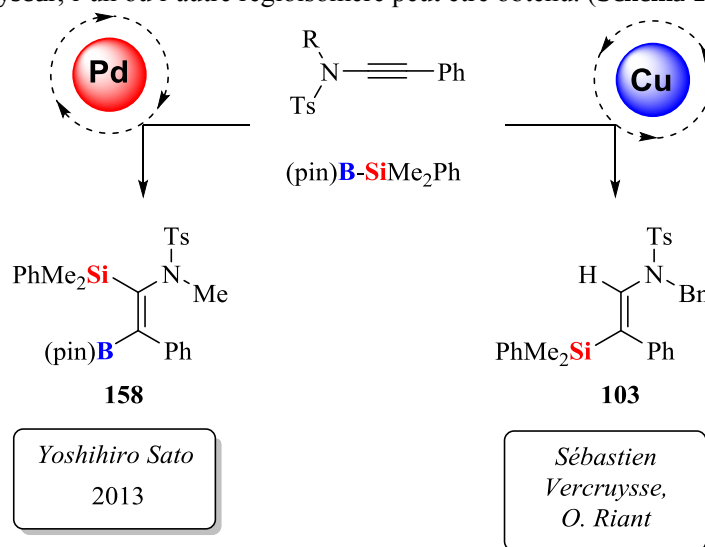


Schéma 140 : Régiochimie d'addition dépendante du catalyseur.

4. Valorisation des vinylsilanes et perspectives

De nombreux alcènes silylés trisubstitués ont été synthétisés au cours de ce chapitre. Dans cette partie seront repris quelques valorisations et propositions d'applications des énamides silylés. Les valorisations des produits synthétisés au départ de propiolates se trouvent dans le chapitre III (paragraphe 4 page 218).

4.1. Réactivité générale des vinylsilanes¹⁰⁸

La réactivité des vinylsilanes en fait des partenaires particulièrement intéressants en chimie organique de synthèse. Il est à noter qu'il existe des particularités propres aux vinylsilanes qui les distinguent des autres organosilanes.

Chez les allylsilanes par exemple, le silicium est en rotation libre par rapport au plan de l'oléfine, par opposition aux vinylsilanes, où la structure est rigide et imposée, dans laquelle la liaison carbone-silicium est bloquée perpendiculairement aux orbitales p de la double liaison. Les contraintes géométriques modèrent donc la réactivité de ces espèces. En effet, pour stabiliser un carbocation, l'orbitale carbone-silicium doit être coplanaire à l'orbitale p vacante de ce dernier (Schéma 141)¹⁰⁹.

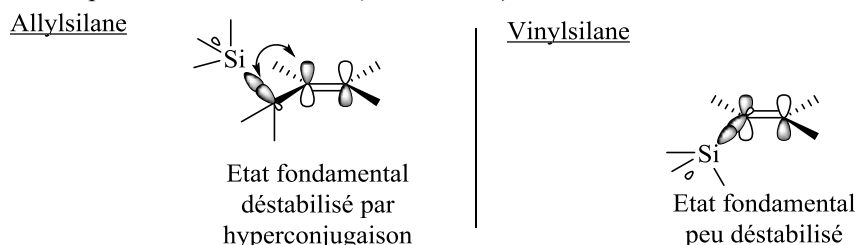


Schéma 141 : Différence de réactivité des vinylsilanes par rapport aux allylsilanes.

4.2. Capture électrophile

4.2.1. Aspect théorique

La faible réactivité des vinylsilanes (par rapport aux allylsilanes) vis-à-vis d'électrophiles est donc principalement due aux contraintes géométriques du vinylsilane. A l'état fondamental, le silicium ne génère pas d'hyperconjugaison. Néanmoins, lorsque la réaction débute et que la liaison carbone-silicium

abandonne sa structure plane, elle peut aider à stabiliser le carbocation naissant. De cette manière, les résultats observés sont fortement régiosélectifs et les réactions se produisent plus facilement que dans le cas d'oléfines non activées. Les vinylsilanes réagissent avec des électrophiles afin de mener à une substitution, avec un site d'attaque déterminé par la position du groupement silylé (Schéma 142).

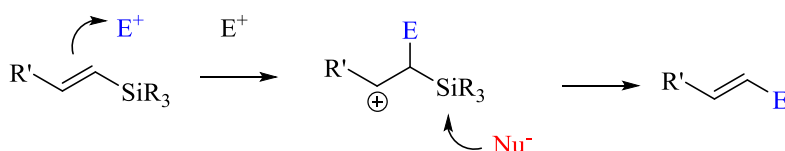
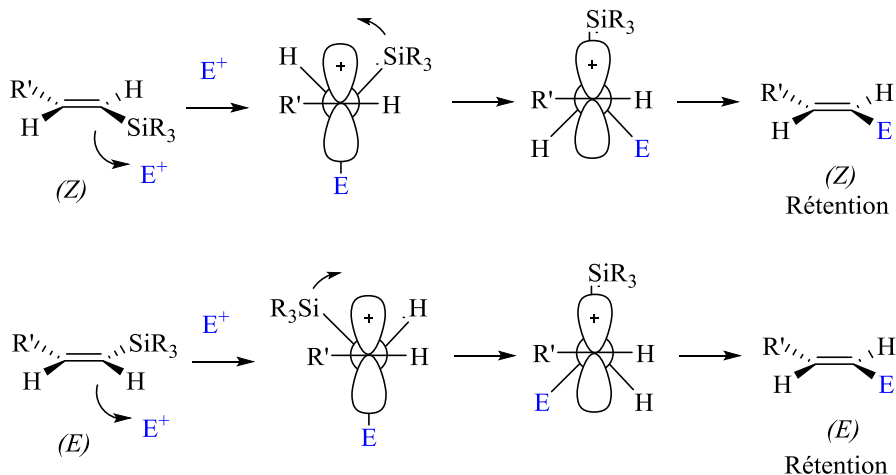


Schéma 142 : Régiosélectivité d'attaque.

D'autre part, la clé de la chimie des vinylsilanes réside dans la stéréospécificité des réactions de substitution électrophile. Habituellement, le vinylsilane de stéréochimie (*E*) donne le produit de substitution de géométrie (*E*), alors que le vinylsilane (*Z*) donnera le produit de substitution (*Z*).



- Principe de Hine
- Éviter les interactions éclipsées

Schéma 143 : Principe du moindre mouvement.

La raison de cette excellente stéréospécificité est liée à l'effet β du silicium. Pour permettre l'hyperconjugaison, il est nécessaire que la liaison Si-C et l'orbitale p vacante du carbocation soient coplanaire. Une fois l'électrophile additionné, une rotation sera nécessaire afin d'atteindre l'alignement des orbitales d'intérêt. Le sens de rotation est déterminé par le principe de moindre mouvement (*principe de Hine*)¹¹⁰, ce qui entraînera donc une rétention de configuration^{109, 111}.

4.2.2. La protodésilylation

Le proton est l'un des électrophiles les plus utilisés dans la chimie des vinylsilanes. La protodésilylation d'un vinylsilane se fait habituellement avec rétention de la configuration. Les agents habituellement utilisés sont HCl, HBr, HI ou I₂/H₂O dans le benzène. Pour les substrats sensibles aux acides, l'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfonique est recommandée¹¹¹.

Le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) peut également être utilisé pour la protodésilylation de vinylsilanes. Une grande stéréospécificité de réaction a été obtenue par Oshima sur les deux isomères du vinylsilane (**(Z)**-162 et (**(E)**-162 (Schéma 144)¹¹².

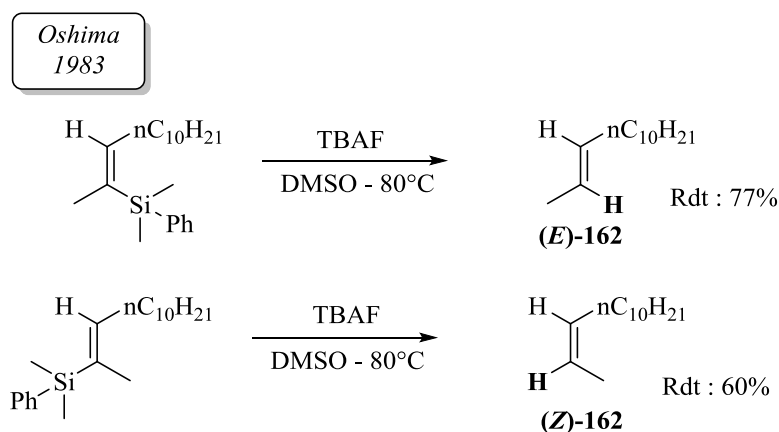


Schéma 144 : Protodésilylation de vinylsilanes décrite par Oshima¹¹².

Des conditions légèrement modifiées à celles développées par Oshima ont permis d'obtenir avec de bons rendements les produits de protodésilylations (Schéma 145).

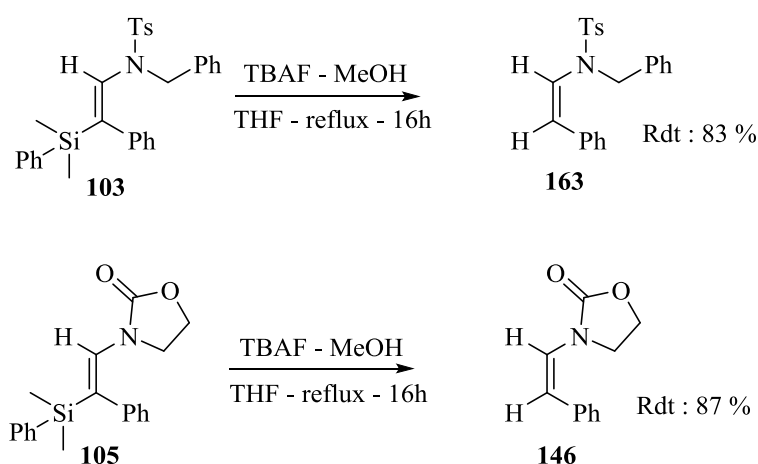


Schéma 145 : Protodésilylation des vinylsilanes synthétisés.

4.2.3. Acylation de vinylsilanes

4.2.3.1. Acylation de type *Friedel-Crafts*

Les chlorures d'acyle sont de très bons électrophiles carbonés pour les vinylsilanes. Les réactions sont habituellement effectuées avec du chlorure d'aluminium à 0°C dans le dichlorométhane, mais d'autres températures, entre -78°C et température ambiante sont communes. Le chlorure de titane(IV) et le chlorure d'étain sont également de bons acides de Lewis pour cette réaction. La réaction est stéréospécifique avec une rétention de configuration (Schéma 146), à moins qu'il y ait isomérisation subséquente de la double liaison, catalysée par l'acide de Lewis, ou, par l'addition suivie de l'élimination d'HCl. La formation *in situ* d'HCl est la principale cause de formation de sous-produits.

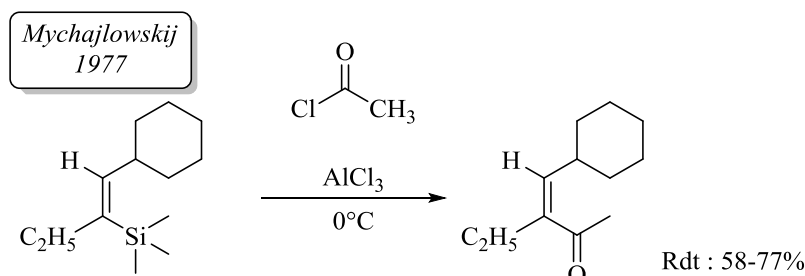


Schéma 146 : Capture par un chlorure d'acyle.

Plusieurs essais ont été effectués avec deux énamides silylés qui avait été synthétisés en plus grosse quantité **152** et **105**.

Tableau 14 : Acylation à l'aide d' AlCl_3

Entrée	AlCl_3 (Mol%)	Température (°C)	Rendement (%)	
			164	165
1	1.2	-78	/	Produit majoritaire ^a
2	1.2	-30	28	65%
3	4	-30	25	70%

[a] Rendement non calculé

Dans le Tableau 14 sont repris les résultats obtenus au départ du triéthylvinylsilane **152**. Les réactions sont effectuées dans le dichlorométhane à -78°C et à -30°C (Entrées 1 et 2). Les meilleurs rendements obtenus sont de 28% à -30°C. Les principaux sous-produits observés sont les produits de protodésilylation **165**. L'augmentation du nombre de moles d'acide de Lewis n'a pas permis d'obtenir de meilleurs rendements. Afin d'augmenter encore les rendements, il serait judicieux d'effectuer la réaction à des températures plus élevées.

Le Tableau 15 reprend les résultats obtenus avec le TiCl_4 comme acide de Lewis, et l'énamide silylé **105**.

Tableau 15 : Acylation à l'aide de TiCl_4

Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)	
			166	167
1 ^b	DCM	-78 → t.a.	Trace	Majoritaire ^a
2	DCM	ta	Trace	Majoritaire ^a
3	DCM	0	~7%	Majoritaire ^a
4 ^c	DCM	-78	45	48

[a] Rendement non calculé [b] Le vinylsilane est additionné à température ambiante [c] Le lot de TiCl_4 était différent pour cette manipulation.

L'utilisation du dichlorométhane comme solvant permet d'obtenir au minimum des traces de produits désirés. Mais la température va également jouer un rôle important, l'ajout de l'énamide silylé à température ambiante sur l'ion acylium, préformé à -78°C (Entrée 4), ne permet pas d'obtenir plus que des traces du produit acylé. Effectuer toute la réaction à température ambiante ne permet pas non plus d'augmenter le rendement (Entrée 5). Par contre, la diminution de la température va, elle, permettre de former le produit acylé avec un rendement isolé de 45% à -78°C (Entrée 7).

La réaction n'a pas été davantage optimisée mais, de toute évidence, la température du milieu réactionnel est un facteur crucial. Il semblerait que la formation de l'ion acylium et que l'addition du vinylsilane doivent se faire à très basse température (-78°C). Le temps de réaction devrait également être optimisé pour éviter la formation de produits de dégradation.

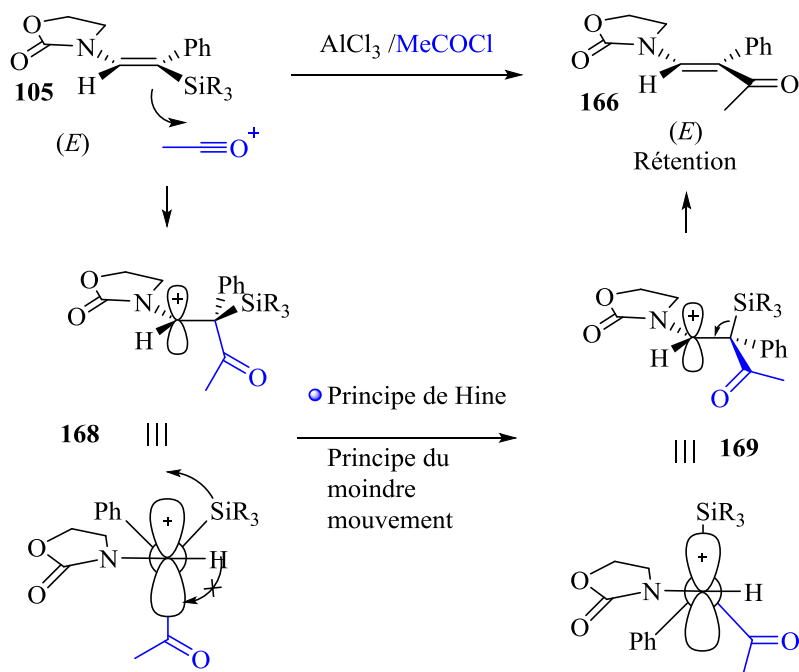


Schéma 147 : Mécanisme expliquant la stéréosélectivité de la réaction.

Les réactions d'acylation de vinylsilanes sont connues pour être stéréospécifiques, le Schéma 147 explique la stéréospécificité de la réaction. Le vinylsilane **105** va attaquer l'ion acylium formé *in situ* au départ du chlorure d'acyle et de l'acide de Lewis. L'attaque est régiosélective pour former le carbocation en bêta du silicium et donner l'intermédiaire **168**.

Note : L'attaque représentée sur le Schéma 147 se fait par la face du bas, la face *Si*. Ce choix a été fait arbitrairement, le raisonnement est le même si l'attaque se fait par la face du haut, la face *Ré*.

Pour permettre une meilleure stabilisation du carbocation en bêta du silicium, l'intermédiaire **168** va changer de conformation. Il faut que la liaison σ (Si-C) soit coplanaire à l'orbitale p vacante du carbocation. Le sens de rotation, selon le principe du moindre mouvement, est anti horaire pour mener à l'intermédiaire **169**. L'élimination subséquente du silicium entraîne donc bien la rétention de configuration.

La structure du composé **166** a pu être confirmée par diffraction des rayons X (Schéma 148). La réaction d'acylation est donc bien stéréospécifique avec une rétention de configuration.

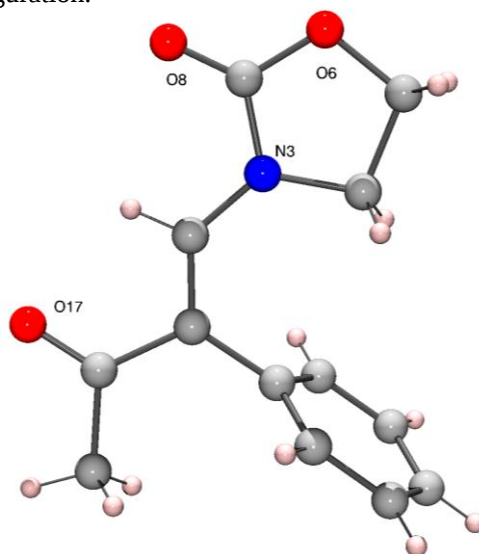


Schéma 148 : Structure de diffraction des rayons X de **166**.

4.2.3.2. Acylation de Narasaka rhodo-catalysée

Une autre méthode d'acylation de vinylsilanes a récemment été développée par Narasaka en 2004. Elle ne nécessite plus la présence de plus d'un équivalent d'acide de Lewis mais propose un système catalytique à base de rhodium(I).

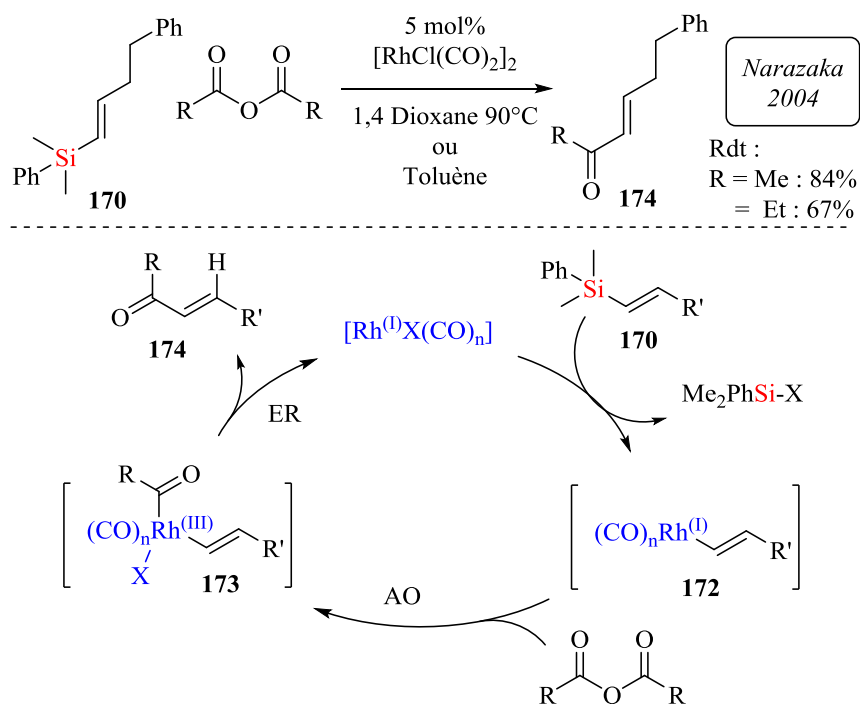
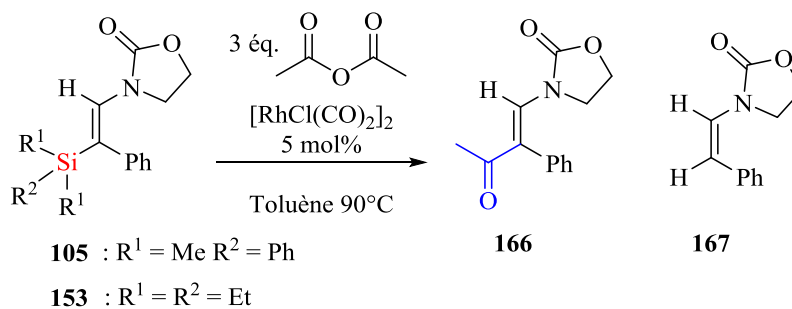


Schéma 149 : Cycle catalytique proposé par Narazaka.

Le mécanisme proposé est représenté sur le Schéma 149. Il débute par une transmétalement du dérivé organosilylé avec le complexe de rhodium (I) pour former l'intermédiaire **172**. Ensuite, l'addition oxydante de l'anhydride sur cet intermédiaire mène au complexe de Rhodium (III) **173**. L'élimination réductrice permet de former le produit acylé **174** et de régénérer le catalyseur de rhodium. A l'heure actuelle, cette approche n'a été étendue qu'à des composés silylés non fonctionnalisés et à peu d'agents d'acylation. C'est la raison pour laquelle nous avons tenté de l'appliquer à nos substrats.

L'approche proposée par Narasaka a donc été effectuée sur deux énamides silylés **105** et **153** (Tableau 16). Ces deux substrats devraient mener à la formation du même produit, le produit acylé déjà synthétisé **166**. Malheureusement, seul le produit protodésilylé est observé.

Tableau 16 : Acylation rhodocatalysée



Entrée	Enamide silylée	Conversion ^[a] (%)		Produit de départ
		166	167	
1	105	/	53	47
2	153	/	32	68

[a] Conversion effectuée sur le brut de la RMN ^1H

4.2.4. Halogénéation du vinylsilane

De manière générale, la stéréosélectivité des réactions d'halogénodésilylation sont plus compliquées et peuvent mener à la rétention ou à l'inversion de la stéréochimie, en fonction des conditions utilisées. En effet la première étape est toujours l'addition sur l'électrophile, mais, avec les halogènes, on formera l'ion halonium **175** (Schéma 150 et Schéma 151).

- Soit celui-ci s'ouvre pour former le carbocation et le principe du moindre mouvement est d'application. Le carbocation est stabilisé par hyperconjugaison puis le silicium est éliminé, on aura alors **rétention de configuration** (Schéma 150).
- Soit celui-ci se fait attaquer en antipériplanaire par l'ion halogénure nucléophile afin de donner le produit de double addition *anti* **176**. Une désilylhalogénéation selon processus antipériplanaire va mener à l'oléfine avec une **inversion de la configuration** (Schéma 151).

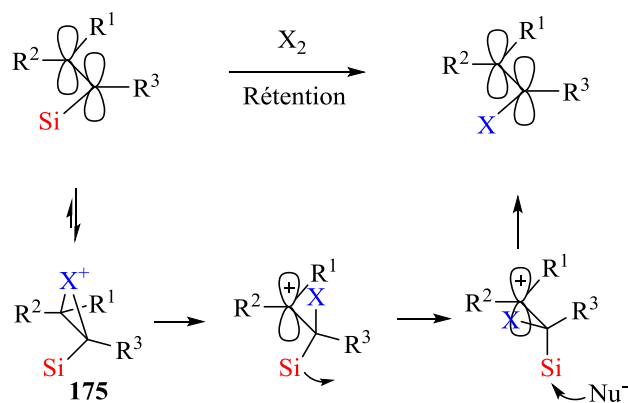


Schéma 150 : Halogénodésilylation avec rétention de configuration.

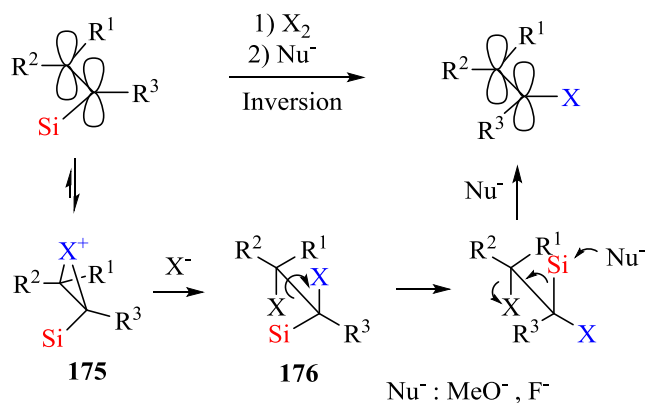
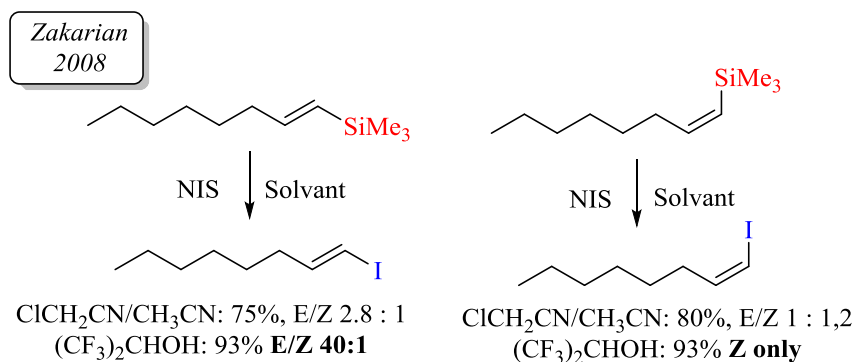


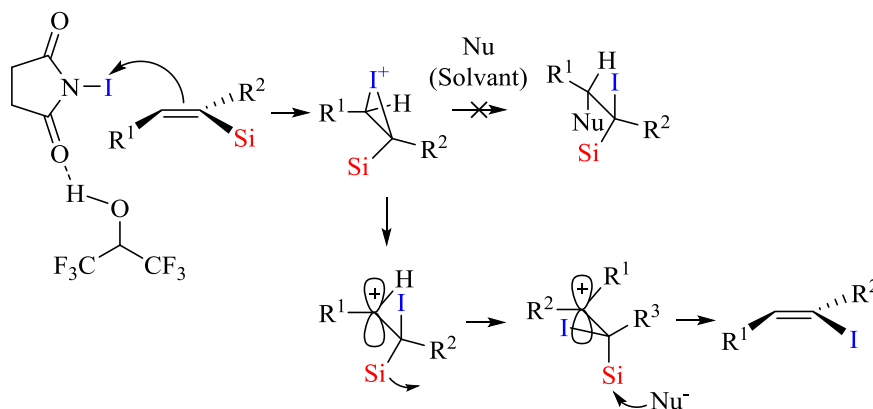
Schéma 151 : Halogénodésilylation avec inversion de configuration.

Dans le cadre de ces travaux de recherche, nous avons voulu substituer le silicium par un groupement iodé, qui pourrait être facilement fonctionnalisable par un couplage pallado-catalysé.

Les travaux récents effectués par Zakarian sur l'iododésilylation stéréosélective de vinylsilanes permet normalement d'obtenir une rétention de la stéréochimie ¹¹³.

**Schéma 152** : Rétention de configuration avec NIS dans l'HFIP.

Le mécanisme proposé est représenté sur le Schéma 153. La N-Iodosuccinimide (NIS) est utilisée comme source d'iode positif et l'hexafluoroisopropanol (HFIP) est utilisé comme solvant, jouant probablement un rôle dans l'activation du NIS. De plus l'HFIP est un solvant de forte polarité et de faible caractère nucléophile qui permet d'obtenir une bonne stéréosélectivité (Schéma 152).

**Schéma 153** : Activation du NIS par l'HFIP.

L'utilisation de ces conditions réactionnelles sur l'énamide **152** a permis d'obtenir un seul stéréoisomère avec un excellent rendement de 80% (Schéma 154). De manière surprenante, l'analyse par diffraction de rayons X a révélé que le produit obtenu était de configuration Z, il y a donc eu une inversion de configuration (Schéma 155).

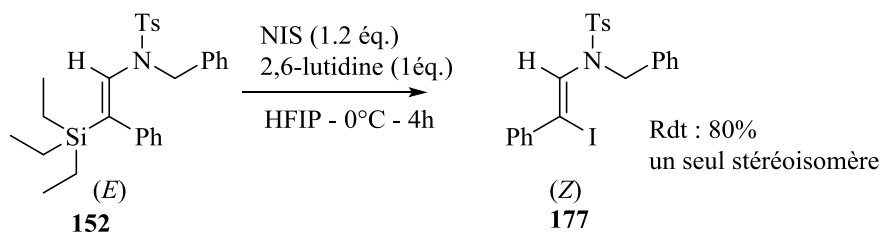


Schéma 154 : Réaction d'iododésilylation.

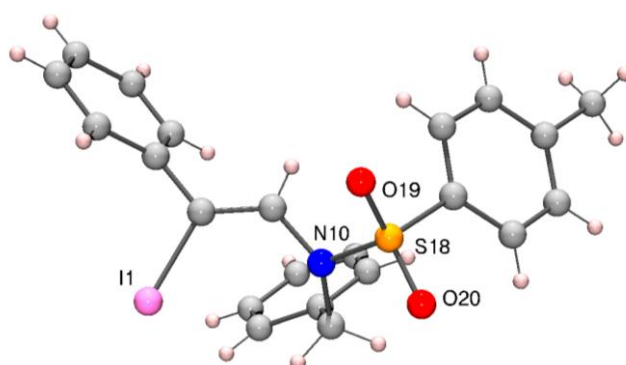


Schéma 155 : Structure de diffraction des rayons X de **177**.

Pour expliquer cette inversion de configuration, nous proposons le mécanisme suivant (Schéma 156), où un nucléophile vient ouvrir l'épi-iodonium. Ce nucléophile peut être soit la succinimide déprotonée, soit le solvant HFIP déprotoné. Il s'ensuit une élimination antipériplanaire pour former l'oléfine Z. Notons qu'un autre exemple dans la littérature reprenant les conditions de Zakarian montre également une inversion de sélectivité¹¹⁴.

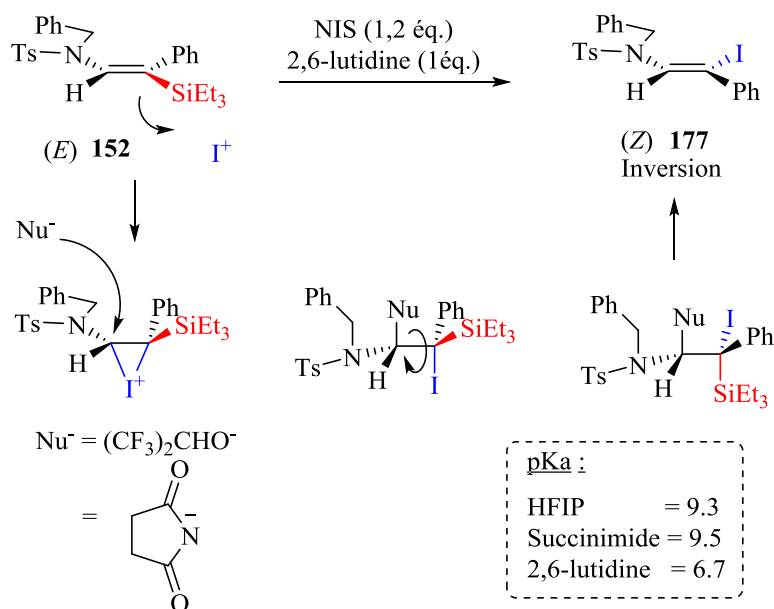


Schéma 156 : Proposition de mécanisme expliquant l'inversion de stéréochimie observée.

Cette iododésilylation avec inversion de sélectivité ouvre de nouvelles perspectives. En effet, après inversion de la stéréochimie de la double liaison, le vinyliode ainsi formé peut être fonctionnalisé efficacement par des couplages palladocatalysés de type Suzuki, Stille, etc.

En outre, un couplage direct de type Hiyama/ Hiyama-Denmark permettrait de former l'autre stéréoisomère (Schéma 157).

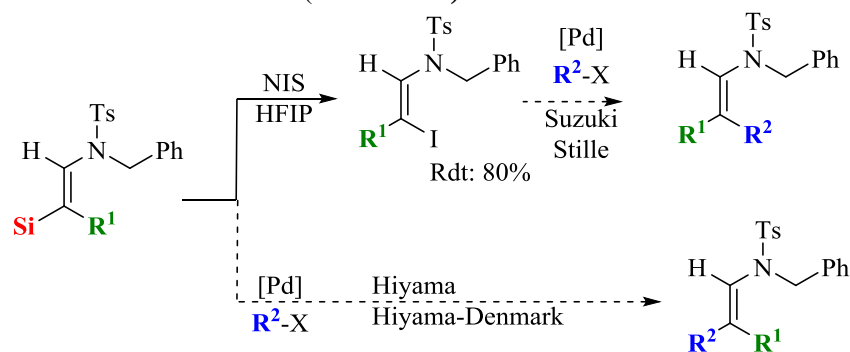


Schéma 157 : Perspectives de fonctionnalisation.

Il est connu dans la littérature que les vinylsilanes de type diméthylphényle sont robustes par rapport au couplage palladocatalysé. Néanmoins, plusieurs exemples de Paolo Zani¹¹⁵ et de James C. Anderson^{116, 117} montrent qu'il est possible de les fonctionnaliser.

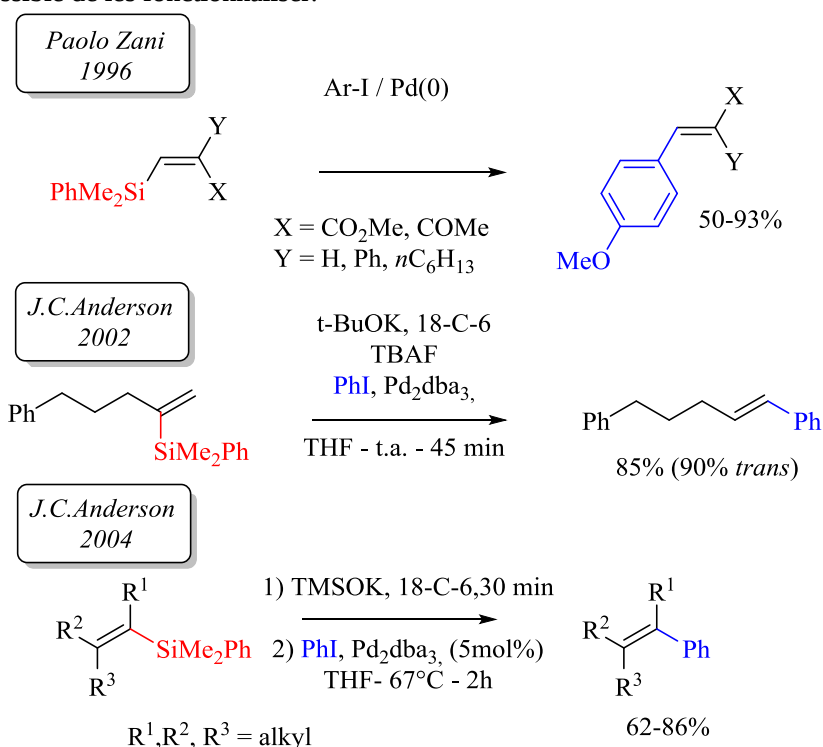


Schéma 158 : Couplage palla-docatalysé du diméthylphénylvinylsilane¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Une solution serait de changer de groupement silylé en utilisant d'autres silylborenes comme suggéré dans le paragraphe 3.5.2 (partie II page 140). Pour plus d'informations sur les couplages palladocatalysés la revue de David R. Spring¹¹⁸ et celle de Hiyama¹¹⁹ sont à conseiller.

4.2.5. Borodésilylation

Cette réaction permet de substituer le silicium par un bore qui, lui, sera plus réactif pour un couplage pallado-catalysé^{39, 120-122}. Comme évoqué dans la partie I (paragraphe 1.4.4.3 page 50), Yoshida utilise ce type de réaction pour la

dernière étape de la synthèse du Tamoxifen³⁹. Cette méthode est donc applicable aux oléfines polysubstituées.

D'autre part, Knochel a montré un exemple de borodésilylation à base de diméthylphénylvinylsilane (Schéma 159)¹²².

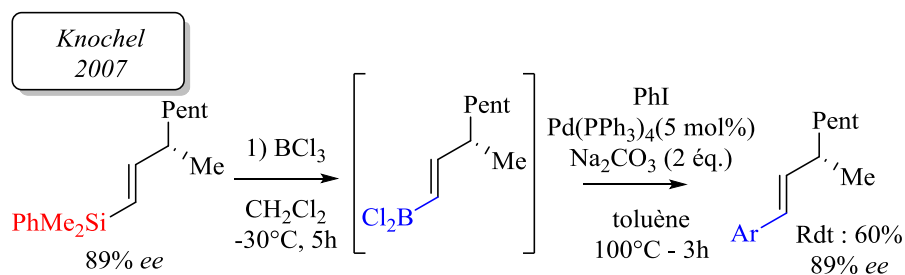


Schéma 159 : Borodésilylation du diméthylphénylsilane¹²².

La transposition de cette méthodologie à notre vinylénamide **152** a été faite (Schéma 160) mais n'a donné que le produit de réduction avec 18% de rendement et le produit de départ a pu être récupéré.

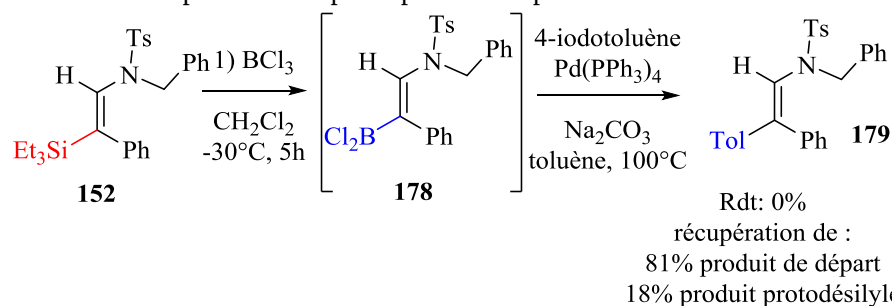


Schéma 160 : Borodésilylation de **152**.

L'utilisation de **105** possédant cette fois-ci le diméthylphénylsilane et non le triéthyle n'a pas été faite, ne possédant plus l'énamide silylé en quantité suffisante (Schéma 161).

Si la réaction monotope ne fonctionne pas sur le **105**, il serait intéressant de tester la borodésilylation en isolant le vinylborane **181** formé¹²².

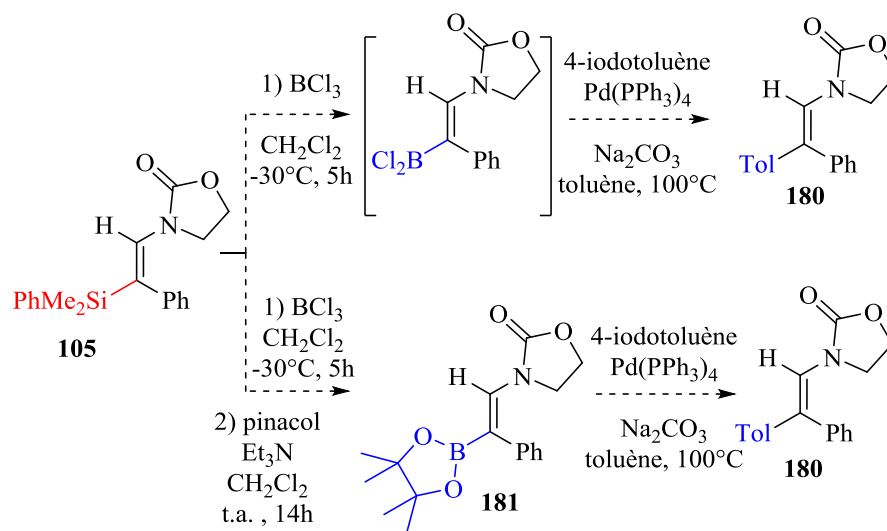


Schéma 161 : Perspective de borodésilylation.

4.1. Eventail de possibilités

Pour conclure cette partie de valorisation des énamides silylés, le Schéma 162 reprend les résultats obtenus et quelques perspectives de valorisation.

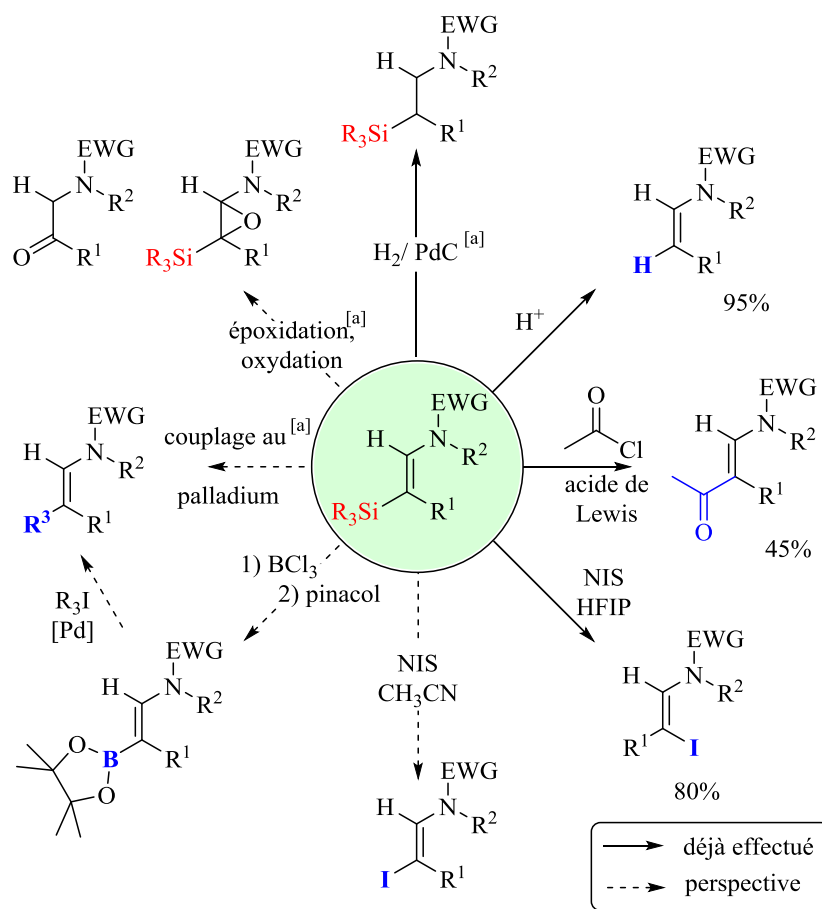


Schéma 162 : Eventail de possibilités de valorisation des énamides silylés. [a]

Essais réalisés par Kevin Jouvin sur l'ynamide **105**

La **protodésilylation** a été effectuée avec succès avec de très bons rendements et une rétention de sélectivité. La désilylation suivie d'une deutération n'a pas été entreprise mais permettrait d'obtenir l'énamide réduite marquée spécifiquement à la position désirée. Cette approche combinée aux résultats de

silylcupration/deutération du chapitre III (paragraphe 2.1 page 171) mènerait au marquage isotopique sélectif du produit réduit (Schéma 163).

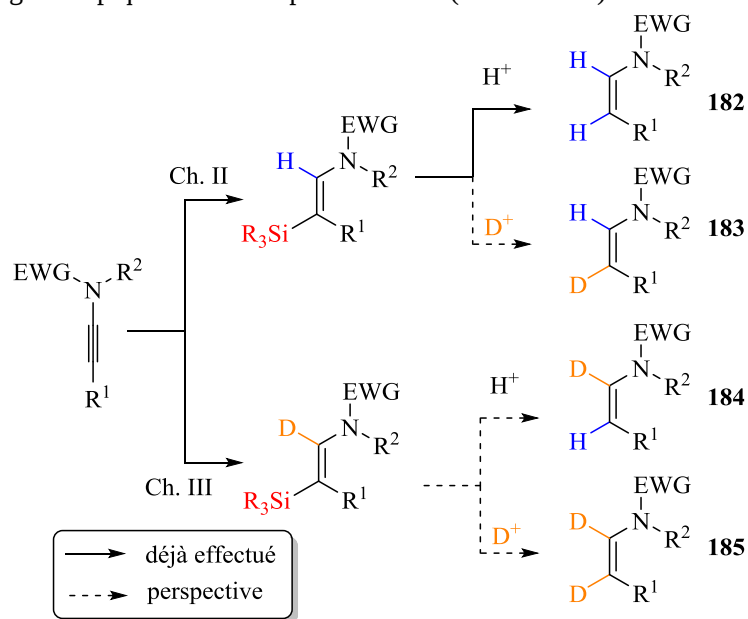


Schéma 163 : Marquage isotopique d'énamides réduites.

L'**acylation** permet d'obtenir la cétone alpha, bêta insaturée avec un rendement modeste de 45%. D'autres acyle silanes pourront être envisagés, par exemple pour effectuer une réaction d'acylation suivie d'une réaction de Nazarov et donner le produit cyclique correspondant **187**^{111, 123}.

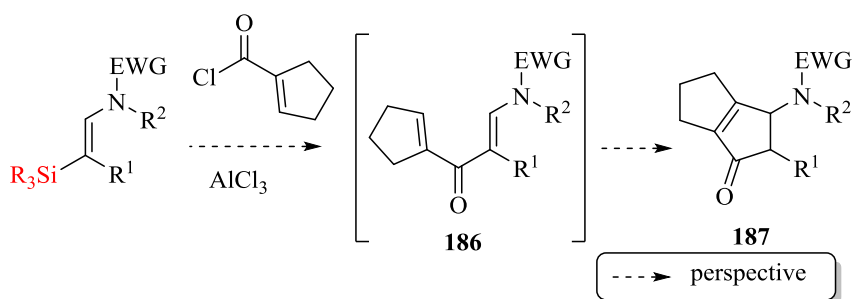


Schéma 164 : Perspective : Acylation/Nazarov.

L'**iododésilylation** a donné d'excellents résultats avec un rendement de 80 % et une inversion surprenante de la stéréosélectivité. Il serait intéressant de tester d'autres conditions pour essayer d'obtenir l'autre stéréoisomère.

Un seul essai de **borodésilylation** a été testé et n'a pas donné le résultat escompté, mais l'utilisation d'un autre organosilane serait sans doute plus judicieux.

Un essai de **couplage palladocatalysé** a été tenté par Kevin Jouvin mais le seul produit obtenu était le produit réduit. La transformation du diméthylphénylsilane en silanol ou l'utilisation d'autres organosilanes plus actifs peuvent être des pistes pour favoriser cette réaction. Dans le cas contraire, le produit iododésilylé permettra certainement d'effectuer ce couplage.

L'**oxydation de Tamao-Fleming** ou l'**époxydation** du vinylsilane est une valorisation qui peut être envisagée.

Et finalement, la **réduction** de l'énamide silylée par une hydrogénation catalysée au palladium sur charbon a été effectuée par Kevin Jouvin et permet d'obtenir le produit réduit.

5. Récapitulatif: Synthèse des alcènes silylés trisubstitués

5.1. Récapitulatif

Une nouvelle méthodologie de silylcupration catalytique a été développée au cours de cette thèse. Elle permet la synthèse régio- et stéréosélective d'alcènes silylés trisubstitués. Elle repose sur l'utilisation de silylboranes comme précurseurs de silicium nucléophile. Celui-ci, en présence d'un catalyseur de cuivre, va former un silylcuivreux qui s'additionne doucement et sélectivement sur l'alcyne activée. L'hydrolyse du vinylcuivreux va mener à la formation des produits d'intérêts avec de très bons rendements. De nombreux exemples ont été effectués pour décrire l'étendue de cette réaction, aussi bien sur les ynamides que sur les propiolates (Schéma 165).

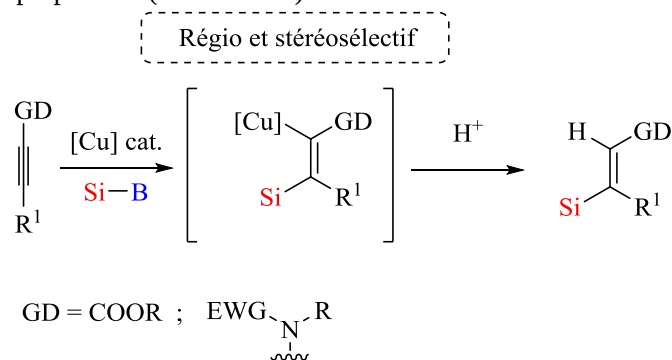


Schéma 165 : Récapitulatif de la synthèse d'alcènes silylés trisubstitués.

Quelques exemples et valorisations des produits obtenus ont également été décrits au cours de ce chapitre.

5.2. Perspectives

Une des principales perspectives serait d'étendre les réactions de silylcupration à d'autres silylboranes afin d'obtenir des vinylsilanes plus facilement fonctionnalisables directement à travers les couplages de Hiyama-Denmark et l'oxydation de Tamao-Fleming (Schéma 166).

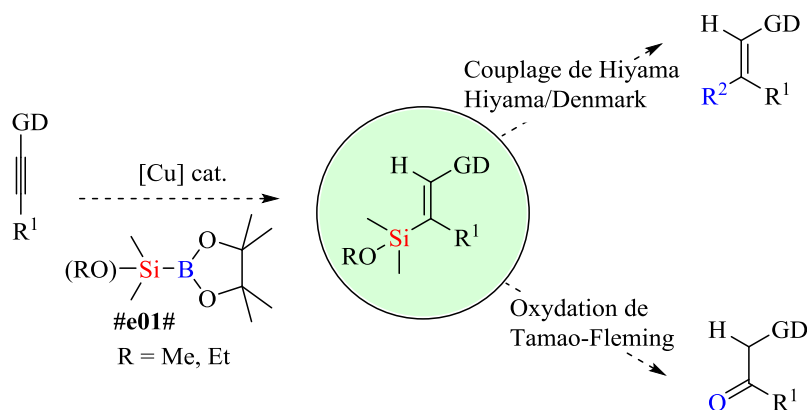
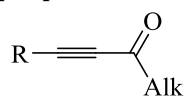


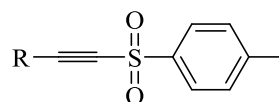
Schéma 166 : Utilisation de silyboranes plus facilement fonctionnalisables.

Une autre perspective est bien entendu d'étendre cette réaction à une variété plus large de triples liaisons activées. Comme par exemple des :

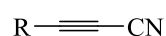
- alcynylcétones **188**,
- cyanoalcyne **189**,
- alcynylsulfone **190**,
- priopiolamide **191**.



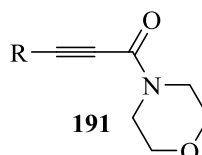
188



190



189



191

Schéma 167 : Proposition d'autres substrats pour la silylcupration catalytique.

Finalement, un défi supplémentaire serait de capturer le vinylcuivreux formé *in situ* par un électrophile pour former des alcènes silylés tétrasubstitués. Cette perspective est réalisée et détaillée dans la troisième partie de cette thèse.

Partie III : Synthèse d'alcènes silylés tétrasubstitués

1. Objectifs

Le second objectif de cette thèse est le développement d'une méthodologie permettant de synthétiser des alcènes silylés tétrasubstitués à l'aide d'une catalyse au cuivre. L'idée de base est de venir capturer le vinylcuivreux formé *in situ* par divers électrophiles afin d'obtenir des oléfines plus substituées et généralement moins faciles d'accès (Schéma 168).

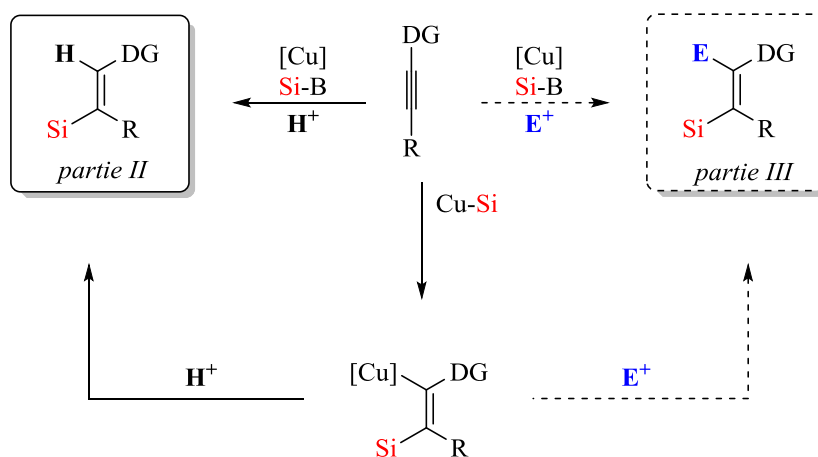


Schéma 168 : Synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués.

2. Premiers pas vers la capture du vinylcuivreux

2.1. Capture par du méthanol deutéré

Le premier essai de capture électrophile est réalisé en présence de quatre équivalents de méthanol deutéré. Les rendements et la sélectivité obtenus en produits deutérés sont excellents (Schéma 169). Le taux de deutération est de 81% pour **193** et de 87% pour **194**. Ce taux pourrait encore augmenter légèrement en utilisant un catalyseur de type CuF(PPh₃)₃.2MeOD et en séchant parfaitement les réactifs utilisés afin de retirer toute trace d'eau.

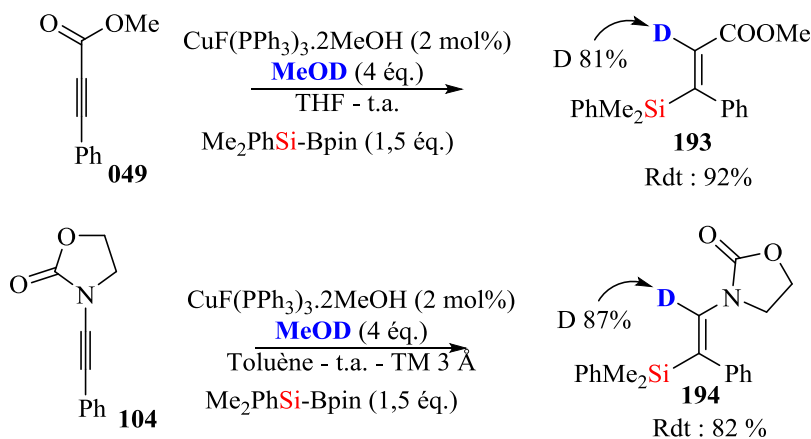


Schéma 169 : Capture du vinylcuivreux par du méthanol d-4.

2.2. Capture par un aldéhyde

L'idée ici est de capturer le vinylcuivreux par un aldéhyde, ce qui mènerait au produit de couplage **195** (Schéma 170). Mais cette réaction pourrait se complexifier. En effet, en écrivant le mécanisme de la réaction, on s'aperçoit que celle-ci passe par un intermédiaire alcoolate de cuivre. On peut dès lors imaginer un réarrangement de type Brook, avec une migration [1,4] du silicium à partir du carbone sp^2 vers l'oxygène, menant *in fine* à la formation de l'adduit **196**.

Les premiers essais ont été effectués avec le propiolate comme substrat de départ. Les tentatives de capture du vinylcuivreux **053** par un aldéhyde sont reprises dans le Tableau 17. Changer l'ordre d'addition des réactifs ou changer le solvant de réaction n'a pas permis d'obtenir les produits désirés **195** et/ou **196** (Entrées 1-3). De plus, l'utilisation d'une quantité catalytique de ZnF_2 pour effectuer une transmétallation avec le vinylcuivreux et ainsi faciliter la capture électrophile n'a pas donné de résultats (Entrée 4). Finalement, l'utilisation d'un acide de Lewis de type BF_3 étherate afin d'activer l'aldéhyde n'a pas non plus permis l'obtention de l'oléfine tétrasubstituée (Entrée 5). Les principaux produits observés dans ces réactions sont les produits issus de la protonation du vinylcuivreux **053**.

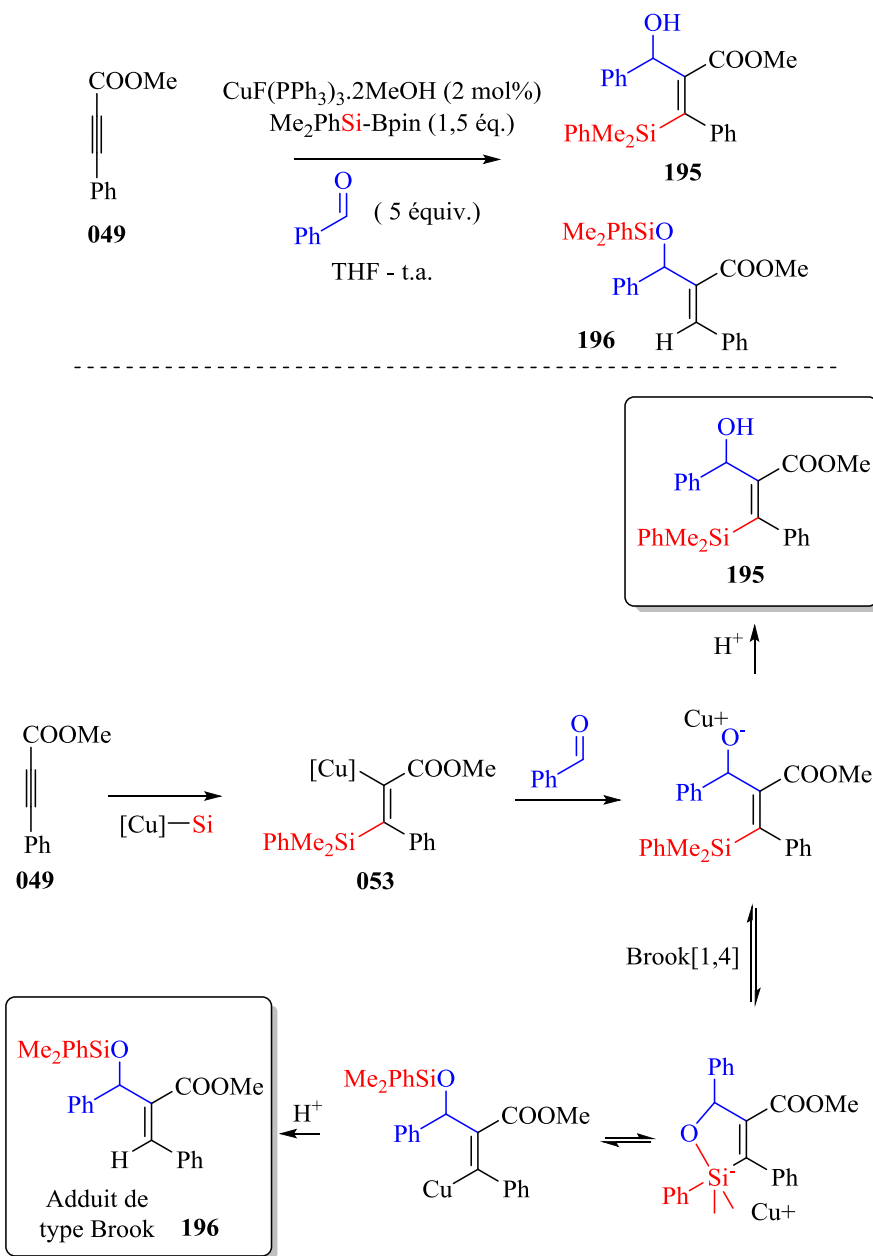
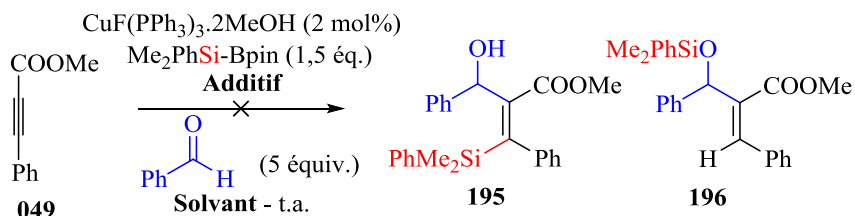

 Schéma 170 : Tentatives de capture du vinylcuivre **053** par un aldéhyde.

Tableau 17 : Capture du vinyne par le benzaldéhyde sur les propiolates.



Entrée	Solvant	Additif	Conversion (%)	
			195	196
1	THF	-	0	0
2	THF ^a	-	0	0
3	Toluène	-	0	0
4	Toluène	ZnF ₂ (40mol%)	0	0
5	Toluène	BF ₃ .Et ₂ O (1.1 équiv.)	0	0

[a] L'ordre d'addition est changé, le benzaldéhyde est ajouté en dernier.

Les essais au départ des propiolates furent infructueux. Quant à la transposition de cette réaction aux ynamides, elle mènerait soit au produit du couplage avec le benzaldéhyde directement reprotoné **197**, soit au produit issu d'un réarrangement de Brook [1,4] **198**. Les essais pour cette réaction sont repris dans le Tableau 18. Deux catalyseurs de cuivre ont été testés, le $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ et un complexe de cuivre NHC IPrCuF **048**. Mais même avec une activation de l'aldéhyde par un acide de Lewis (Entrée 2 et 4), les produits désirés **197** et **198** n'ont pas été obtenus.

Tableau 18 : Capture du vinyle cuivre par le benzaldéhyde sur les ynamides

Entrée	Catalyseur de cuivre	Solvant	Additif	Conversion (%)	
				197	198
1	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	THF	-	0	0
2	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	THF	BF ₃ .Et ₂ O (1.1 équiv.)	0	0
2	IPrCuF (5 mol%)	THF	-	0	0
3	IPrCuF (5 mol%)	THF	BF ₃ .Et ₂ O (1.1 équiv.)	0	0

Les vinylcuivreux sont connus pour être peu réactifs. Ilan Marek a montré qu'il était nécessaire d'ajouter un acide de Lewis pour activer l'aldéhyde ou d'effectuer une transmétallation au magnésium ou au zinc pour substituer les vinylcuivreux par un aldéhyde^{34, 124, 125}. Dans notre cas, ni l'utilisation d'un acide de Lewis ni la transmétallation au zinc n'a porté ses fruits.

Un dernier essai a été réalisé non plus par silylcupration catalytique mais, cette fois, en système stœchiométrique. Pour ce faire, le complexe cuivre-silicium est formé à basse température au départ du silyllithien additionné sur l'iodure de cuivre (I) (Schéma 171). Malheureusement, bien que les silylcuprates soient plus réactifs que leurs homologues neutres, l'utilisation de ce complexe de cuivre sur un ynamide à basse température, suivie de l'addition de benzaldéhyde, n'a pas permis d'obtenir le vinyle silane tétrasubstitué **197**, ni même l'adduit de type Brook **198**. Les seuls produits observés sont le produit trisubstitué **105** mais également l'alpha-hydroxysilane **199**.

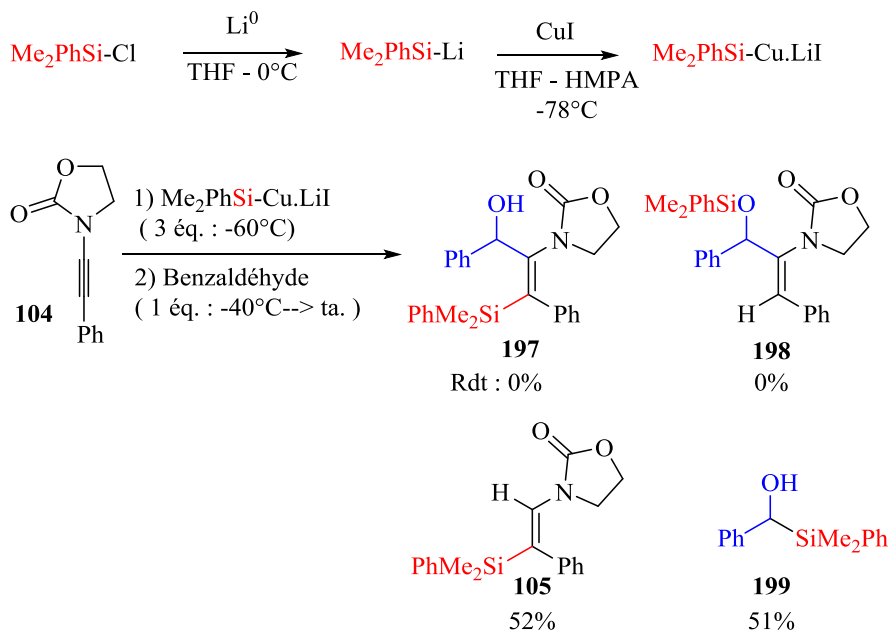


Schéma 171 : Silylcupration stœchiométrique.

2.3. Capture par du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl)

L'idée ici est de capturer le vinylcuivreux par un groupement silylé électrophile de manière à synthétiser des divinylsilanes fonctionnalisables **200** (Schéma 172).

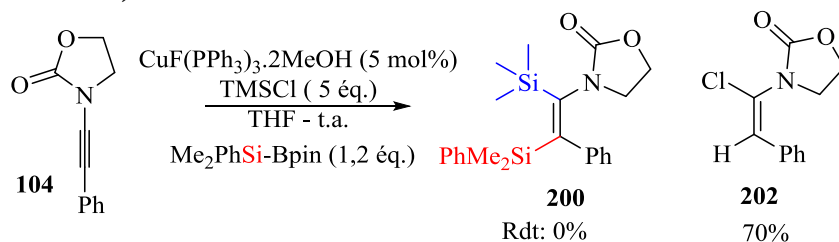


Schéma 172 : Synthèse de divinylsilanes par capture au TMSCl.

Cette réaction a donné la formation très propre d'un seul produit majoritaire, le **202**. Après avoir relancé la réaction en absence de silylborane et de cuivre, un rendement quantitatif a pu être obtenue. Un mécanisme de réaction est proposé dans le Schéma 173. La première étape serait la formation d'acide *in situ* par

réaction entre le TMSCl et le méthanol. Ensuite, une hydrohalogénéation peut avoir lieu pour former l' α -haloénamide **202**.

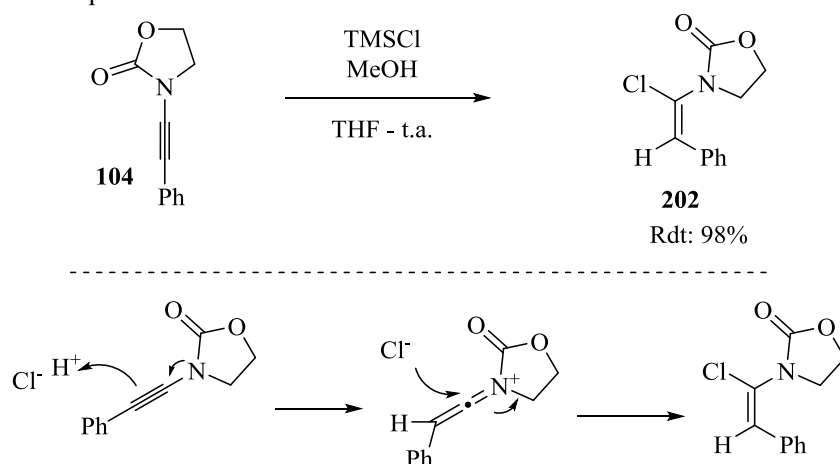


Schéma 173 : Réaction d'hydrochloration de l'ynamide.

En recherchant des précédents de ce type de réaction dans la littérature, deux articles se sont révélés être intéressants.

En 2000, Zhendong Jin décrit un protocole de synthèse hautement sélectif permettant la synthèse d'éthers vinyliques α -halogénés utilisant l'HX généré *in situ* à partir du TMSX et de méthanol (Schéma 174)¹²⁶.

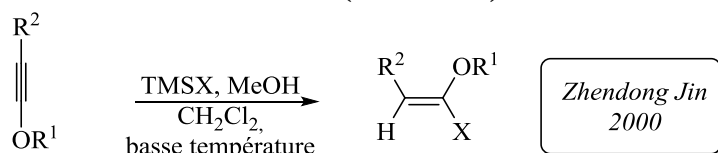


Schéma 174 : Addition sélective de HX sur des triples liaisons¹²⁶.

Ensuite, en 2003, Hsung, voulant effectuer une réaction de cycloaddition [2+2] de l'ynamide et de la cyclohexénone (Schéma 174), obtient le produit α -haloénamide avec un rendement de 60%¹²⁷. En optimisant ensuite la réaction d' α -halogénéation d'ynamides, il obtient des rendements allant de 64 à 99% avec une très bonne sélectivité.

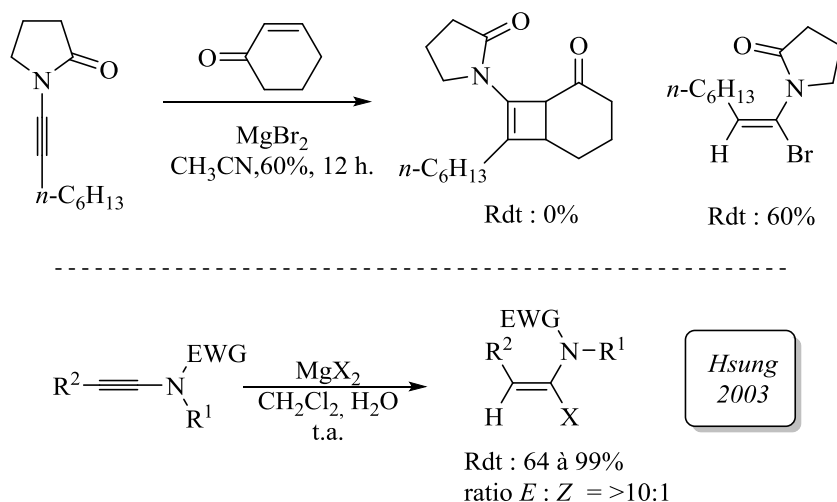


Schéma 175 : Réaction d'alpha-halogénéation d'ynamides ¹²⁷.

Au vu des résultats préexistants dans la littérature, nous n'avons pas poursuivi les essais du TMSCl comme électrophile.

2.4. Capture par un groupement allyle

La capture par un groupement allyle a également été testée. Les résultats obtenus au départ des propiolates sont repris dans le Tableau 19. Deux groupements allyles électrophiles ont été testés, l'allyle méthylcarbonate et le bromure d'allyle, mais ces derniers n'ont pas donné les résultats escomptés (Entrées 1 et 2). L'utilisation du toluène à la place du THF comme solvant n'as pas permis l'obtention du produit escompté. (Entrée 3). En présence de catalyseurs de cuivre, $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ ou $\text{IMesCu}^{\text{dbm}}$, les composés d'allylation n'ont pas été obtenus (Entrée 3 et 4). Finalement, l'utilisation de ZnF_2 pour effectuer la transmétaallation avec le vinylcuivre et permettre ensuite l'allylation n'a pas non plus fonctionné (Entrée 5). Tous ces tests ont été réalisés deux fois en changeant l'ordre d'addition des réactifs. Une première fois en additionnant le groupement allyle électrophile en dernier et une seconde fois en additionnant le silylborane en dernier. Cela s'est révélé être inefficace.

Tableau 19 : Capture du vinyle cuivre par un groupement allyle (les propiolates).

Entrée	Catalyseur de cuivre	Solvant	Allyle : X=	Additif	Rendement (%)
1	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	THF	- OCOOMe	-	0
2	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	THF	-Br	-	0
3	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	Toluène	- OCOOMe	-	0
4	IMesCudbm (5 mol%)	Toluène	- OCOOMe	-	0
5	IMesCudbm (5 mol%)	Toluène	- OCOOMe	ZnF ₂ (40 mol%)	0

Pour chacune des entrées, deux ordres d'addition sont testés : allyle électrophile en dernier ou bien silylborane en dernier.

Après un premier échec d'allylation des vinyliques cuivreux au départ des propiolates, quelques essais ont également été effectués avec les ynamides (Tableau 20). Un premier essai a été effectué à température ambiante et avec comme catalyseur de cuivre le CuF(PPh₃)₃, mais uniquement le produit issu de la protonation du vinylcuivreux est observé (Entrée 1). Un second test a été effectué en changeant le catalyseur de cuivre (IMesCudbm) et en changeant la température. La réaction est effectuée à basse température afin de stabiliser l'intermédiaire vinyle cuivreux et d'éviter sa protonation (Entrée 2). Malheureusement, cela n'a pas donné les résultats escomptés. Finalement, un test en quantité stœchiométrique de cuivre avec le complexe IMesCuF est effectué en monotope, avec l'ajout du bromure d'allyle après 60 minutes de réaction à -10°C (Entrée 3). Le but de ce test est de former stœchiométriquement

Premiers pas vers la capture du vinylcuivreux

le complexe NHC-vinylcuivreux et de le faire réagir avec le bromure d'allyle. Cette réaction a donné comme seul produit le produit de protonation.

Note : L'échantillon de IMesCuF utilisé est très probablement issu d'un lot de IMesCuF contaminé par du HF formant un complexe IMesCuF.HF. Cette contamination peut être à l'origine de la reprotonation du vinylcuivreux. Il serait intéressant de relancer la réaction mais ce test n'a pas été effectué, faute de temps.

Tableau 20 : Capture du vinyle cuivre par un groupement allyle (les ynamides).

Reaction scheme: Ynamide **104** (Ph-C≡C-NHC(=O)O) reacts with an allyl halide (CH₂=CH-CH₂-X) in the presence of a copper catalyst [Cu] and an additive Me₂PhSi-Bpin (1.5 eq.) in THF at temperature T (°C) to form product **204** (Ph-C(=C(Ph)-CH=CH₂)-NHC(=O)O).

Entrée	Catalyseur de cuivre	Additif	Allyle : X=	Température	Rendement (%)
1	CuF(PPh ₃) ₃ .2MeOH (2 mol%)	-	- OCOOMe	t.a.	0
2	IMesCu ^{dbm} (5 mol%)	NaOtBu (5 mol%)	-Br	-78°C	0
3	IMesCuF ^a (1 équiv.)	-	- Br	-10°C	0

[a] L'échantillon de IMesCuF était très probablement contaminé par du HF formant un complexe IMesCuF.HF.

Un dernier essai en conditions stoechiométriques a été tenté avec le complexe cuivre-silicium formé à basse température au départ de silyllithien additionné sur du bromure de cuivre (I) (Schéma 176). Le rendement obtenu dans ces conditions est de 35%, le reste du mélange réactionnel est principalement le produit **105** issu de la protonation du vinylcuivreux.

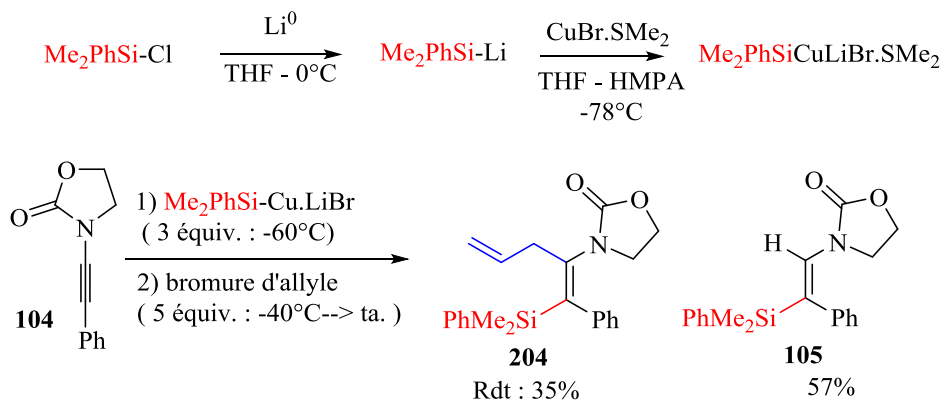


Schéma 176 : Essai de capture électrophile.

Après ces nombreux essais d'allylation effectués en vain de manière catalytique au départ du silylborane nous sommes tout de même parvenus à nos fins. La réaction effectuée au départ du silyllithien, a donné le produit désiré mais avec un faible rendement. Cette stratégie est fortement similaire à celle proposée par Oshima (Schéma 47 page 58) et n'a pas été optimisée davantage.

Par contre, une nouvelle stratégie va être mise au point, basée sur l'activation du groupement allyle par un complexe de palladium (0). En effet, le complexe π -allyle palladium formé sera plus électrophile et pourra se coupler avec le vinylcuivreux formé *in situ*. Cette technique non encore optimisée donnera un rendement légèrement supérieur atteignant 42% (Schéma 215, page 225).

3. La catalyse double

3.1. Brève introduction

Il existe différents types de catalyse double (*Dual catalysis*) dans la littérature, mais notre intérêt se portera seulement sur le concept de **catalyse double dite coopérative** (*Cooperative Dual catalysis*).

3.1.1. Catalyse double coopérative⁸⁴

La **catalyse double coopérative** est un processus de catalyse où les deux catalyseurs vont séparément et sélectivement activer deux substrats. Ensuite, les deux intermédiaires ainsi formés vont réagir ensemble pour donner le produit de la réaction et généralement régénérer les catalyseurs (Schéma 177)¹²⁸⁻¹³¹.

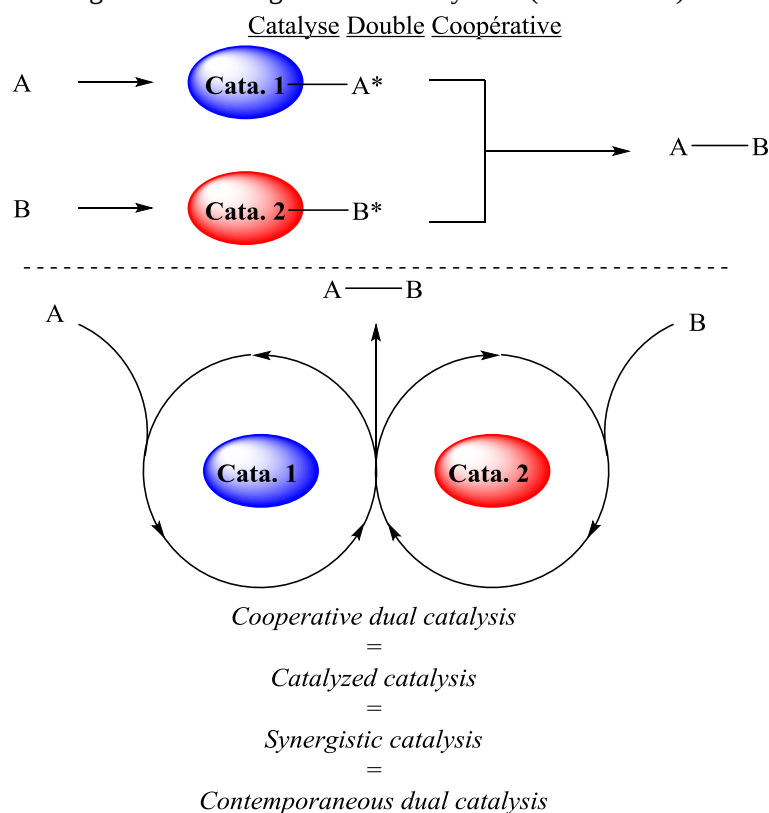


Schéma 177 : Catalyse double coopérative.

La principale difficulté de ce type de processus catalytique est de trouver des catalyseurs compatibles et sélectifs pour chacun des substrats¹²⁸⁻¹³¹.

Plusieurs noms distincts ont été attribués par différents auteurs pour décrire ce même processus. Bien que de nouveaux noms soient utilisés pour décrire ce type de réactions, ce n'est pas pour autant que le processus est nouveau. En regardant le mécanisme de celui-ci, on peut bien entendu faire un rapprochement avec le couplage de Sonogashira-Hagihara découvert en 1975 (Schéma 178). Néanmoins, les réactions de catalyse double coopérative sont peu décrites dans la littérature. Généralement, les principaux problèmes rencontrés sont la limitation de réactions secondaires et des difficultés de trouver deux catalyseurs compatibles.

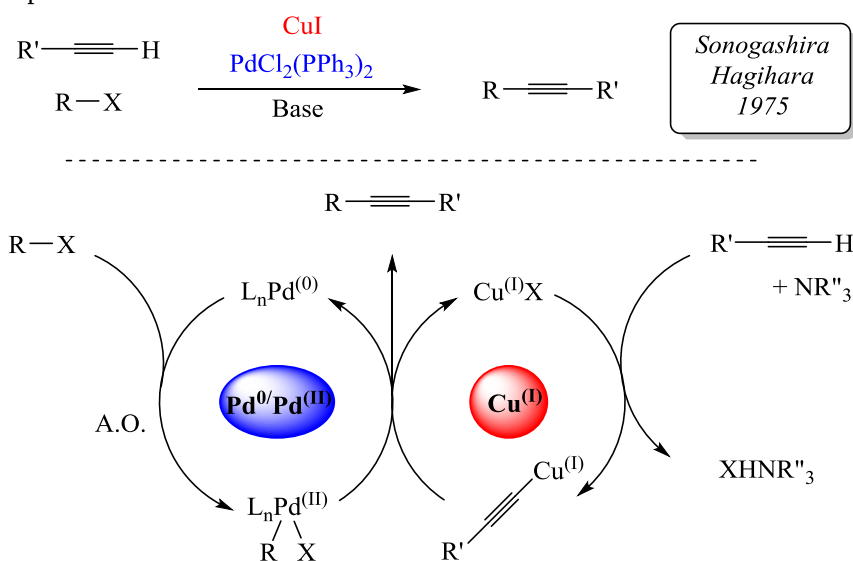


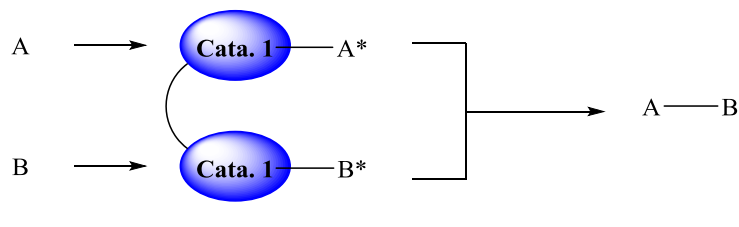
Schéma 178 : Couplage de Sonogashira-Hagihara.

3.1.2. Les autres processus de catalyse double

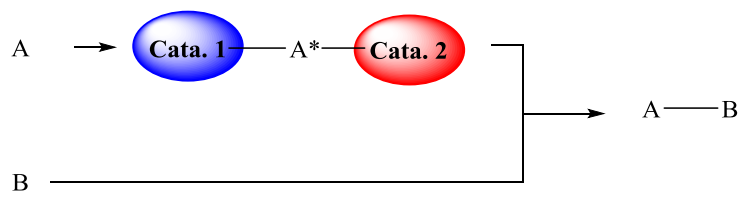
Il existe d'autres types de catalyse double qui sont repris sur le Schéma 179.

- 1) On parlera de **catalyse bifonctionnelle**¹³² (*bifunctional catalysis*) quand les deux substrats sont activés séparément par des groupements fonctionnels distincts d'un même catalyseur.

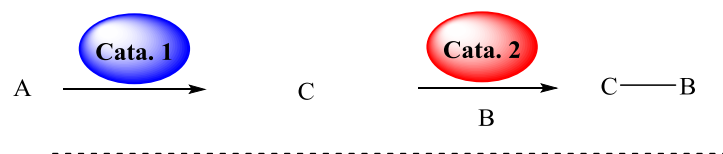
1) Catalyse bifonctionnelle



2) Catalyse par double activation



3) Catalyse séquentielle



4) Catalyse régénérative

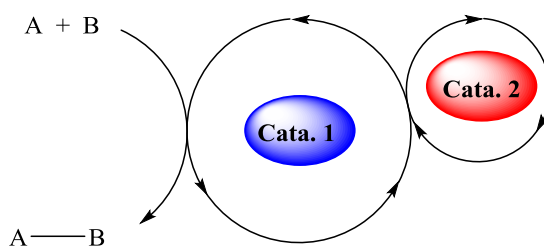


Schéma 179 : D'autres types de catalyse double.

- 2) La **catalyse par double activation** ¹³³⁻¹³⁷ (*double activation catalysis*) fait référence à un processus où les deux catalyseurs vont activer le même substrat.
- 3) Un processus de **catalyse séquentielle** ¹³⁸⁻¹⁴³ (*sequential catalysis*)

consiste en une succession de deux transformations chimiques où la première transformation est catalysée par un catalyseur formant un intermédiaire qui pourra subir la seconde transformation, catalysée par l'autre catalyseur.

- 4) Finalement, la **catalyse régénérative**¹³⁰ (*restorative catalysis*) où l'un des catalyseurs permet de générer la réaction d'intérêt et où l'autre catalyseur sert à régénérer le premier catalyseur.

3.2. Catalyse double développée au sein du laboratoire

Lors de ma thèse, Fady Nahra a développé au sein de notre laboratoire un système de catalyse double coopérative reposant sur une réduction 1,4 catalysée par du cuivre, couplée à une allylation énantiosélective à l'aide de palladium (0)

84, 144

Le mécanisme proposé pour cette réaction est présenté sur le Schéma 180.

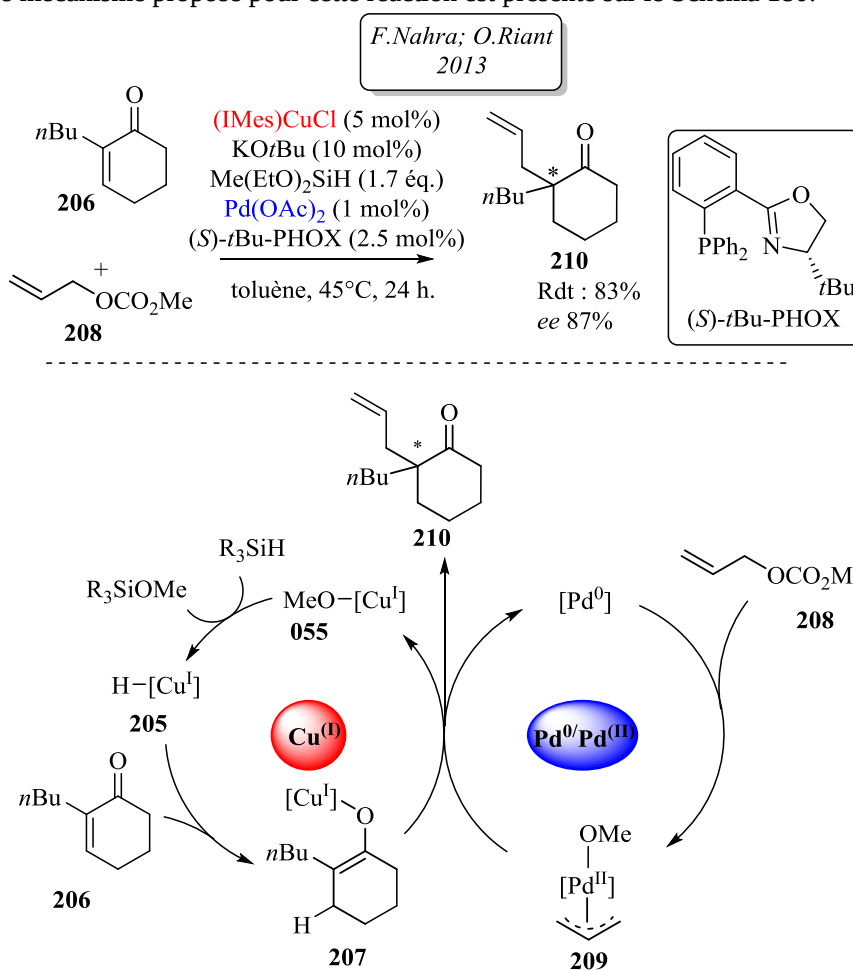


Schéma 180 : Catalyse double coopérative développée par Fady Nahra ¹⁴⁴.

Il y a, d'une part, le cycle catalytique du cuivre, où la première étape est la formation de l'hydrure de cuivre **205**. Celui-ci se forme par métathèse sigma

entre le silane et l'alcoolate de cuivre (I) **055**. L'addition 1,4 de cet hydruure sur l'accepteur de Michael **206** mène à l'énolate de cuivre **207**.

D'autre part, le cycle catalytique au palladium commence par l'addition oxydante de l'allyle carbonate **208** sur le palladium (0) pour former un complexe π -allylpalladium **209**.

Une fois les deux substrats activés (**207** et **209**) ils vont pouvoir réagir ensemble pour donner le produit de la réaction **210** et régénérer les deux catalyseurs.

3.3. Silylcupration et catalyse double ¹⁴⁵

3.3.1. Premiers pas

3.3.1.1. La combinaison de deux stratégies

La formation d'oléfines tétrasubstituées par une silylcupration catalytique suivie d'une capture électrophile n'est pas chose aisée. Comme présenté dans le paragraphe 2.4 de la partie III (page 178), de nombreux essais ont été effectués pour capturer le vinylcuivreux, notamment par un groupement allylique, mais cela n'a pas porté ses fruits.

Une solution peut toutefois être envisagée, en combinant la **silylcupration catalytique** développée dans la partie II de cette thèse à la **catalyse double coopérative** développée par Fady Nahra au sein de notre laboratoire ^{84, 144} (Schéma 181).

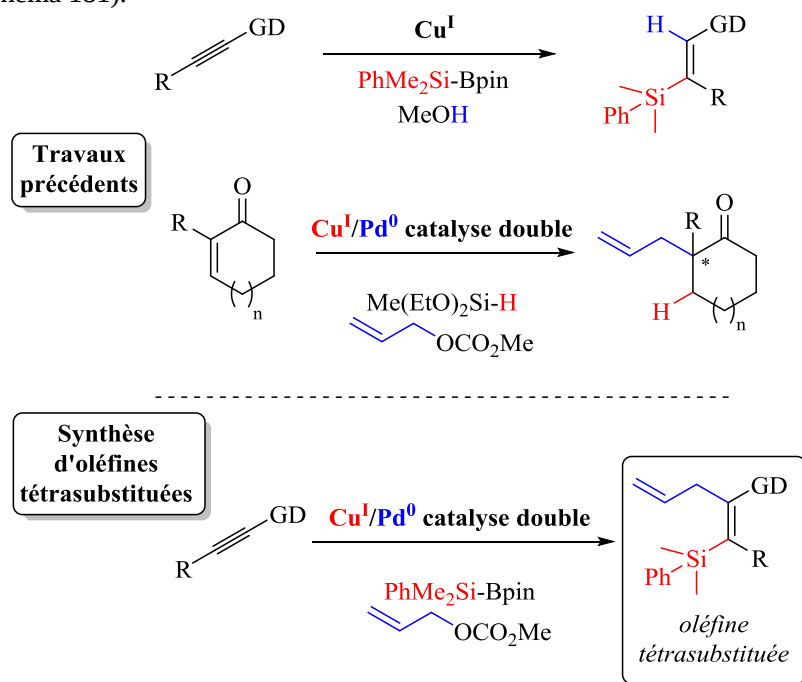


Schéma 181 : Combinaison de la silylcupration catalytique et de la catalyse double coopérative.

Un premier test est effectué sur le phénylpropiolate de méthyle **049** en utilisant les conditions optimisées pour la catalyse double (Schéma 182). Cette réaction a permis d'obtenir deux stéréoisomères allylés dans des proportions 9 :1. Ce rapport de stéréoisomères a été déterminé sur base du spectre RMN du brut de la réaction.

Le rendement isolé de la réaction n'a pas pu être déterminé directement dû à un problème de séparation des différents stéréoisomères. Chacun des produits allylés co-éluait avec un des produits protonés. Ceci pose aussi problème pour déterminer la sélectivité de la réaction et attribuer chacun des stéréoisomères.

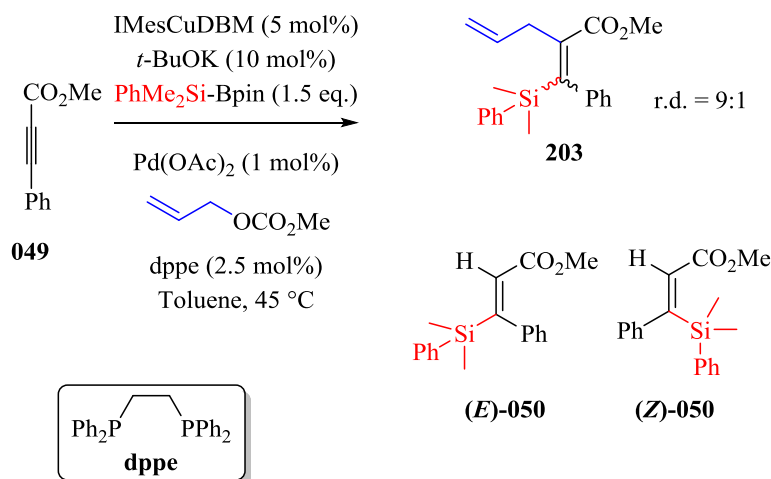


Schéma 182 : Premier test de silylcupration et catalyse double coopérative.

3.3.1.2. Détermination des stéréoisomères

Pour déterminer chacun des stéréoisomères, il est nécessaire d'obtenir un échantillon pur de chacun des produits formés.

La séparation des différents isomères a posé beaucoup de problèmes. De nombreux éluants ont été testés, mais ils n'ont jamais permis d'obtenir un échantillon pur. Finalement, une séparation par colonne chromatographique suivie d'une HPLC semi-préparative en phase inverse a permis d'obtenir les produits purs. Les analyses RMN NOESY ont alors aidé à déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de la double liaison des deux isomères allylés.

Sur le spectre NOESY du **produit majoritaire 203**, on distingue plusieurs corrélations NOE (Schéma 183 et Schéma 184). Une première est observée entre les protons allyliques H_a et les protons du groupement phényle H_b ; ensuite, ces protons aromatiques H_b corréleront avec les protons H_c des deux méthyles liés au silicium. Ces deux corrélations permettent de définir la géométrie du produit majoritaire, c'est l'**isomère Z**.

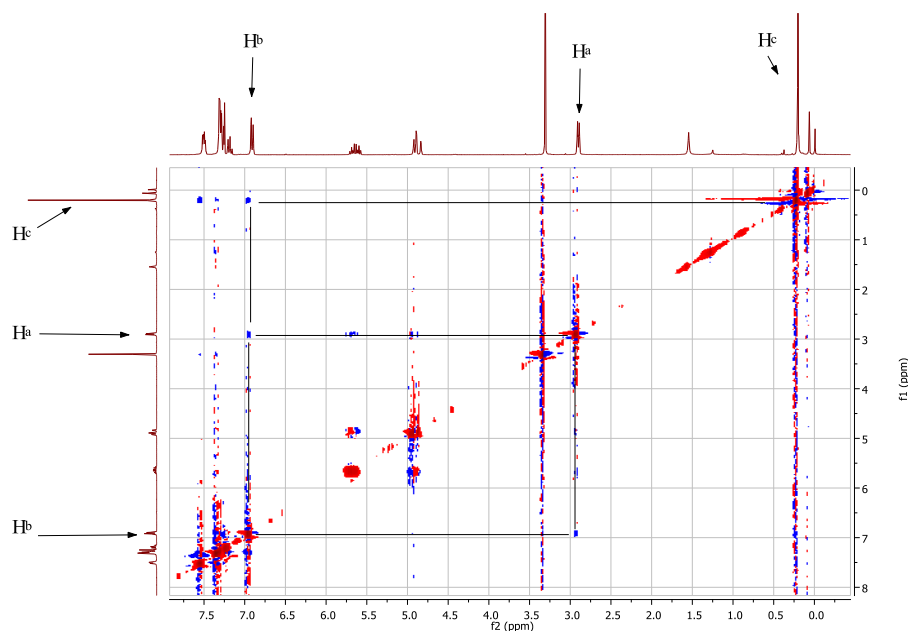


Schéma 183 : Spectre NOESY de l'isomère majoritaire **203**.

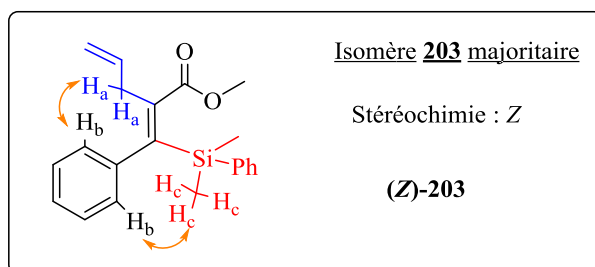


Schéma 184 : Attribution de la stéréochimie de la double liaison.

L'attribution de la stéréochimie de l'**isomère minoritaire** s'est aussi effectuée grâce à l'analyse NOESY (Schéma 185 et Schéma 186). Ici, les protons allyliques H_a corrélient avec les protons H_c des deux méthyles liés au silicium, mais aussi avec les protons H_b du phényle lié au silicium. Ces deux corrélations permettent d'affirmer que les groupements allyle et diméthylphénylsilyle sont en cis l'un par rapport à l'autre, le stéréoisomère minoritaire est donc l'**isomère E**.

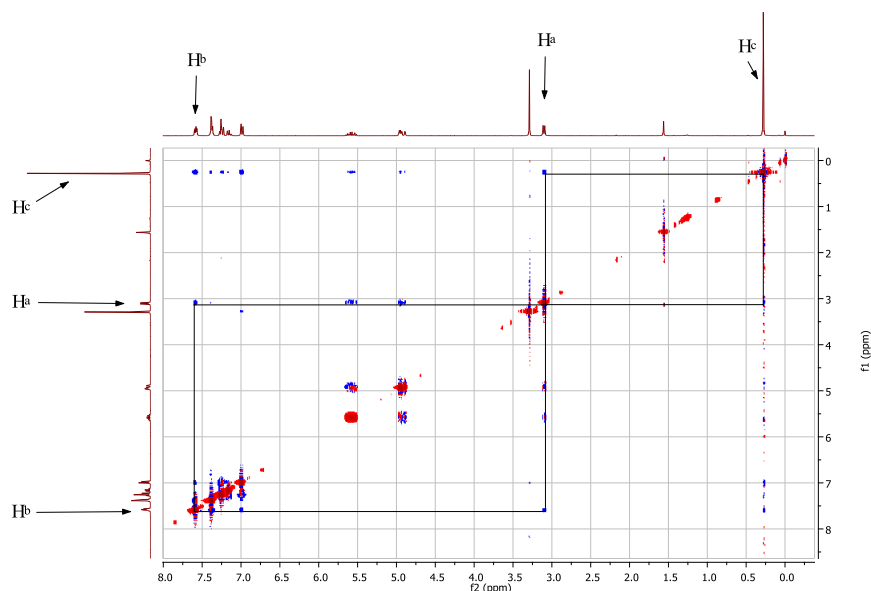


Schéma 185 : Spectre NOESY de l'isomère minoritaire 203.

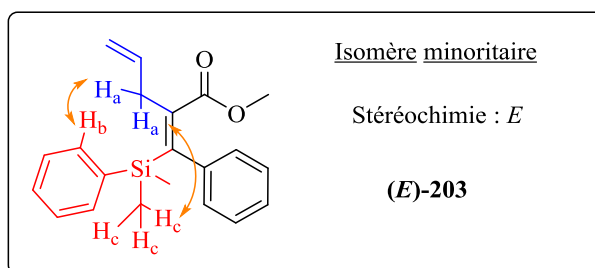


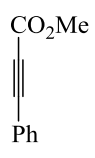
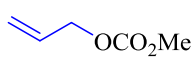
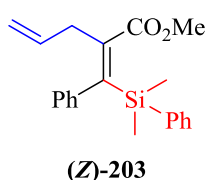
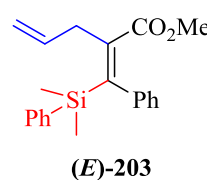
Schéma 186 : Attribution de la stéréochimie de la double liaison.

3.3.2. Optimisation de la réaction.

3.3.2.1. Température et solvant de la réaction

Une fois les différents stéréoisomères identifiés et caractérisés, l'optimisation de la **température** de réaction et du **solvant** a été effectuée (Tableau 21).

Tableau 21 : Optimisation du solvant et de la température de réaction.

 049	IMesCuDBM (5 mol%) <i>t</i> -BuOK (10 mol%) PhMe₂Si -Bpin (1.5 eq.) Pd(OAc) ₂ (1 mol%)  dppe (2.5 mol%) Solvant, Température(°C)			
	 (Z)-203  (E)-203			
Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E
1	Toluène	t.a.	5	67:33
2	Toluène	45	75	90:10
3	Toluène	65	77	90:10
4	THF	45	48	80:20
5	CH₂Cl₂	45	80	88:12
6	CH ₃ CN	45	57	89:11
7	1,4-dioxane	45	44	85:15
8	DCE	45	47	75:25

[a] Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction.

Les variations de **température** montrent qu'il est nécessaire de chauffer légèrement la réaction à 45°C pour obtenir de bons rendements (Entrées 1-3).

Par la suite, six différents **solvants** de réaction ont été testés (Entrées 3-8). On observe que les meilleurs résultats sont obtenus avec le dichlorométhane (Entrée 5). Un rendement de 80% de **203** et un rapport *Z:E* de 88:12 sont obtenus.

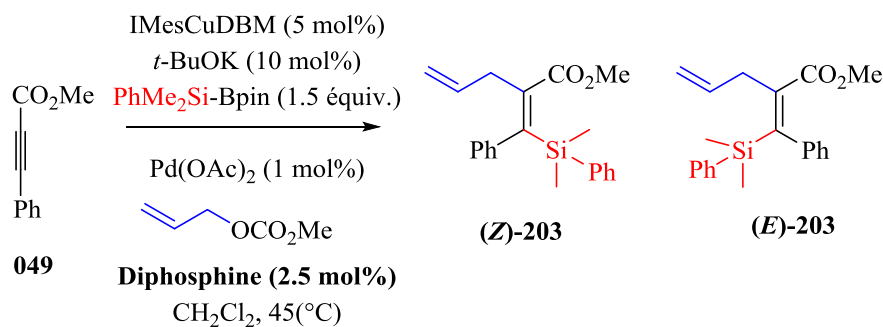
3.3.2.2. *Influence de la nature de la phosphine*

La seconde étape de cette optimisation est de regarder si la **nature de la phosphine** utilisée comme ligand pour le palladium a une influence sur le rendement et sur la sélectivité de la réaction. Le Schéma 187 reprend les résultats obtenus pour huit diphosphines.

Les quatre premières diphosphines font varier le nombre de carbone entre les deux phosphines. Le meilleur résultat est obtenu avec la **dppe**. Par la suite, deux diphosphines à base de ferrocène sont testées, la **dppf** et la **dtpf**, les rendements obtenus atteignent 86%, mais cette augmentation de rendement s'effectue au détriment de la sélectivité, qui chute jusqu'à un rapport *Z:E* de 70:30. Finalement, la **dppBz** et le **ligand de Trost** n'ont pas permis d'améliorer les résultats.

Un second criblage de ligand va être effectué, mais, cette fois-ci, sur deux monophosphines et un ligand bidenté mixte **DL-XXX** synthétisé au laboratoire par Dominique Lambin (Schéma 188). Les deux monophosphines utilisées permettent d'obtenir une excellente sélectivité, tandis que le ligand mixte **DL-XXX** ne permet pas d'améliorer ces résultats.

Finalement, c'est la **triphenylphosphine** qui permet d'obtenir le meilleur résultat. Un rendement de 79% et un rapport *Z:E* de 91:9 est obtenu. C'est ce ligand qui sera gardé pour la suite de l'optimisation.



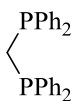
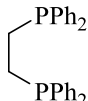
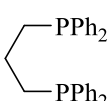
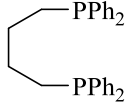
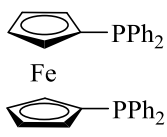
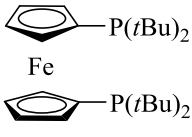
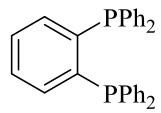
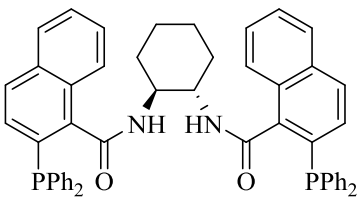
 dppm $\text{Rdt}^a = 29\%$ $Z:E^b = 84:16$	 dppe $\text{Rdt}^a = 80\%$ $Z:E^b = 88:12$	 dppp $\text{Rdt}^a = 55\%$ $Z:E^b = 85:15$
 dppb $\text{Rdt}^a = 45\%$ $Z:E^b = 83:17$	 dppf $\text{Rdt}^a = 85\%$ $Z:E^b = 76:24$	 dtpf $\text{Rdt}^a = 86\%$ $Z:E^b = 70:30$
 dppBz $\text{Rdt}^a = 59\%$ $Z:E^b = 83:17$	 (S,S)-DACH-naphthyle Ligand de Trost $\text{Rdt}^a = 17\%$ $Z:E^b = 74:26$	

Schéma 187 : Influence de la nature de la diphosphine sur le rendement et sur la sélectivité de la réaction. [a] Rendement déterminé par RMN ^1H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ^1H sur le brut de réaction.

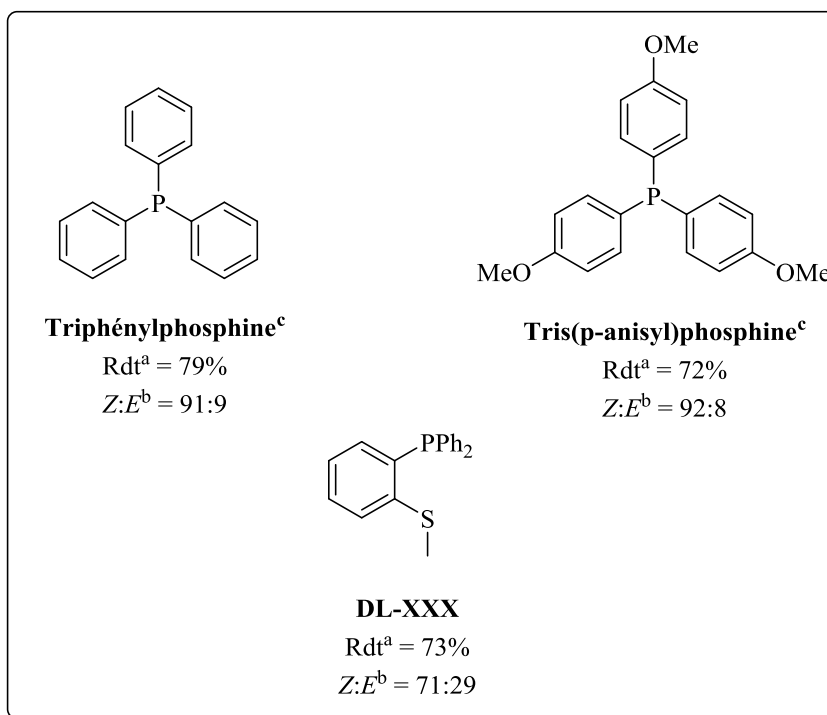
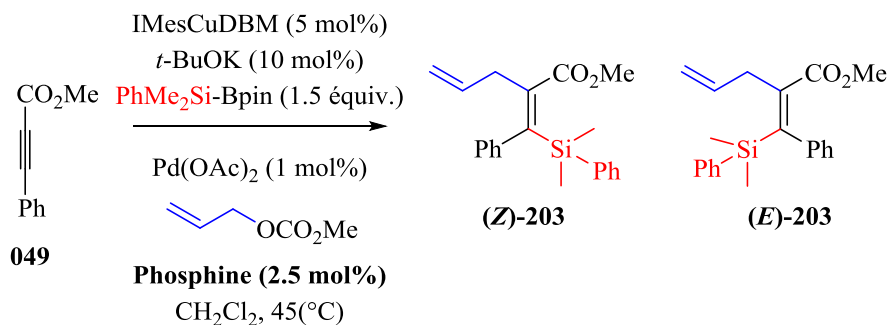
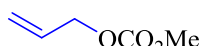
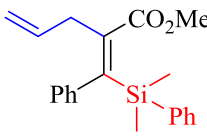
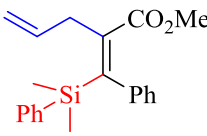


Schéma 188 : Influence de la nature de la monophosphine sur le rendement et sur la sélectivité de la réaction. [a] Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction. [c] 3.5mol% de monophosphine sont utilisés pour la réaction.

3.3.2.3. Influence du ratio cuivre / palladium

La **quantité relative des deux catalyseurs** peut avoir une influence sur la sélectivité de la réaction et sur son rendement. Dans le Tableau 22, les quantités de cuivre et de palladium sont modifiées. On observe que l'augmentation de la quantité de palladium à 5 mol %, en gardant la même quantité de cuivre n'influence ni le rendement, ni la sélectivité de la réaction (Entrées 1-2). Par contre, la diminution de la quantité de cuivre à 2mol % va faire chuter le rendement de la réaction (Entrées 2-3). Cette chute de rendement est accompagnée de la récupération d'une grande quantité du phénylpropiolate de méthyle **049** de départ.

Tableau 22 : Ratio cuivre/palladium.

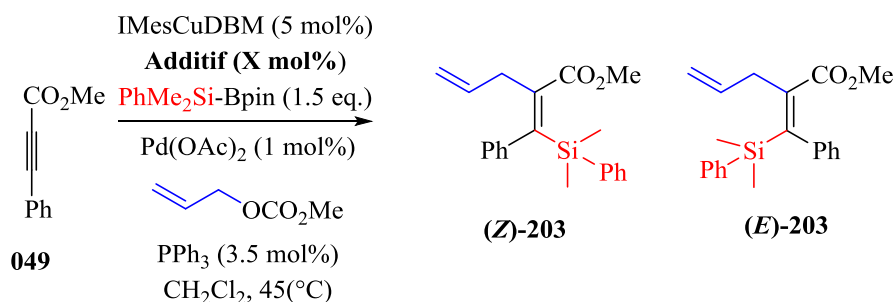
 049	IMesCuDBM (X mol%) <i>t</i> -BuOK (X mol%) PhMe₂Si -Bpin (1.5 eq.) Pd(OAc) ₂ (X mol%)  OCO ₂ Me PPh ₃ (X mol%) CH ₂ Cl ₂ , 45°C	 (Z)-203	 (E)-203															
	<table> <tr> <th>Entrée</th><th>Ratio [Cu]-[Pd] en mol%</th><th>Rendement^a 203 (%)</th><th>r.d.^b Z:E</th></tr> <tr> <td>1</td><td>[5] – [1]</td><td>79</td><td>91 : 9</td></tr> <tr> <td>2</td><td>[5] – [5]</td><td>77</td><td>92 : 8</td></tr> <tr> <td>3</td><td>[2] – [5]</td><td>29</td><td>85 : 15</td></tr> </table>	Entrée	Ratio [Cu]-[Pd] en mol%	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E	1	[5] – [1]	79	91 : 9	2	[5] – [5]	77	92 : 8	3	[2] – [5]	29	85 : 15	
Entrée	Ratio [Cu]-[Pd] en mol%	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E															
1	[5] – [1]	79	91 : 9															
2	[5] – [5]	77	92 : 8															
3	[2] – [5]	29	85 : 15															

[a] Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction. [c] 3.5 équivalents de PPh₃ par rapport à la quantité de palladium. [d] 2 équivalents de K⁺OtBu par rapport à la quantité de cuivre.

3.3.2.4. Influence de la quantité d'agent activant

Le rôle du *tert*-butanolate de potassium peut être multiple. Il peut activer le cuivre en formant un alcoolate de cuivre (IMesCuOt-Bu) au départ du complexe de cuivre IMesCuDBM. Ou bien le *tert*-butanolate peut également réagir sur l'atome de bore du silylboronate pour donner un ate-complexe et faciliter le transfert du silicium sur le cuivre. Dans le Tableau 23 sont repris les résultats en fonction de la quantité de *tert*-butanolate de potassium ajoutée (Entrées 1-4). Le meilleur résultat est obtenu avec 10 mol% de KOtBu. On remarque que sans additif le rendement et la sélectivité de la réaction sont plus faibles (Entrée 4). Un essai a également été effectué avec du *tert*-butanolate de sodium mais le résultat obtenu est moins bon (Entrée 5).

Tableau 23 : Optimisation de la quantité et de la nature de l'agent activant.



Entrée	Additif	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E
1	KOtBu - 30 mol%	71	87:13
2	KOtBu - 10 mol%	79	91:9
3	KOtBu - 5 mol%	72	92:8
4	Sans	64	80:20
5	NaOtBu - 30 mol%	46	90:10

[a] Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ¹H sur le brut de réaction.

3.3.2.5. Sources de cuivre et de palladium

Différentes **sources de palladium et de cuivre** ont été testées (Tableau 24). On remarque que la variation de la source de palladium n'améliore pas les rendements ou la sélectivité de la réaction (Entrées 1-3). Pour les sources de cuivre, le remplacement du ligand IMes par un ligand plus encombré IPr ne produit pas d'effet significatif sur la réaction (Entrée 4). Changer le contre-ion DBM par un Cl n'améliore pas non plus la réaction (Entrée 5). Cependant,

Tableau 24 : Sources de cuivre et de palladium.

Source de Cu (5 mol%) $t\text{-BuOK}$ (10 mol%) $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$ (1.5 eq.) Source de Pd (1 mol%) PPh_3 (3.5 mol%) CH_2Cl_2, 45°C				
049			(Z)-203	(E)-203
Entrée	Source de Cu	Source de Pd	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E
1	IMesCuDBM	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	79	91:9
2	IMesCuDBM	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	78	88:12
3 ^c	IMesCuDBM	Pd_2dba_3	68	87:13
4	IPrCuDBM	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	77	90:10
5	IMesCuCl	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	53	83:17
6 ^e	CuCl/PPh₃	Pd(OAc)₂	80	92:8

[a] Rendement déterminé par RMN ^1H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ^1H sur le brut de réaction. [c] 0.5 mol% de Pd_2dba_3 (1 mol% de Pd) est utilisé. [d] 1 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ est utilisé avec 1 mol% de PPh_3 . [e] 5 mol% de CuCl et un total de 23.5 mol% de PPh_3 est utilisé.

lorsque le chlorure de cuivre (I) est utilisé avec de la triphénylphosphine comme ligand, un rendement et une sélectivité similaire sont observés (Entrée 7). Mais l'avantage de ce dernier catalyseur est qu'il est commercialement disponible, offrant une version simplifiée et moins onéreuse pour la synthèse de ces produits.

La réaction de silylcupration/capture allylique a été optimisée pour de nombreux paramètres (solvant, température, phosphines, rapport des quantités de catalyseurs, additifs et sources de cuivre et de palladium). Finalement, un rendement de 80% et une sélectivité *Z:E* de 92:8 est obtenue.

3.3.3. Vers un système modulable

3.3.3.1. Inversion de la stéréochimie

Un résultat surprenant est apparu lors de la phase d'optimisation des ligands diphosphines. En effet, durant le criblage des ligands, une des manipulations a donné une sélectivité inversée à celle habituellement observée.

Cette manipulation avait pour but de voir l'impact de la **dppf** sur la sélectivité et le rendement de la réaction. A la vue du premier test, on pouvait penser avoir trouvé, enfin, un ligand pour inverser la sélectivité, car l'**isomère E** était cette fois-ci **majoritaire** (Schéma 189). Mais, en voulant répéter la réaction, nous ne sommes pas parvenus à reproduire ce résultat (Tableau 25 : Entrée 2).

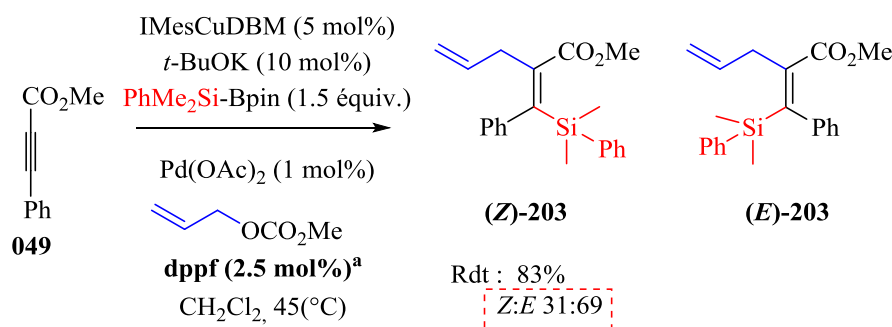


Schéma 189 : inversion de la stéréochimie. [a] un autre réactif a été utilisé à la place de la dppf

La catalyse double

En cherchant la cause de cette inversion de sélectivité, nous nous sommes rendu compte d'une erreur chanceuse de manipulation. En effet, lors du premier test, ce n'est pas la **dppf** qui a été utilisé comme ligand mais le complexe **dppfdichloropalladium (II)** (Tableau 25 Entrée 1).

Cette erreur chanceuse nous a fait réfléchir sur un paramètre qui n'avait jusqu'à pas été pris en compte. La **quantité de phosphine par rapport au palladium**. En observant les résultats, on remarque que, quand le palladium est en excès par rapport à la phosphine, l'isomère *E* est majoritaire (Entrée 1). Tandis que quand le palladium est en défaut, c'est l'isomère *Z* qui est majoritaire (Entrée 2). Un dernier test a été effectué avec le complexe de palladium dppf sans phosphine ajoutée et cette fois, la sélectivité de la réaction est presque de 1:1 (Entrée 3).

Tableau 25 : Inversion de la stéréochimie

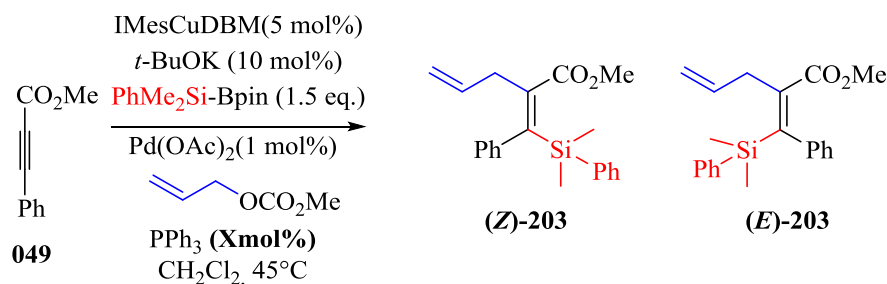
049	IMesCuDBM(5 mol%) <i>t</i>-BuOK (10 mol%) PhMe₂Si-Bpin (1.5 eq.) Source de Pd(1 mol%) Phosphine (Xmol%) CH₂Cl₂, 45°C				
Entrée	Source de Pd	Phosphine	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E	
1	Pd(OAc) ₂	dppf.PdCl ₂ .CH ₂ Cl ₂ 1.7 mol%	83	31:69	
2	Pd(OAc) ₂	dppf 3.5 mol%	85	74:26	
3	dppf.PdCl ₂ .CH ₂ Cl ₂	-	74	55:45	

[a] Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN ¹H sur le brut de

3.3.3.2. Variation de la quantité de phosphines par rapport au palladium

Pour faire varier la quantité de phosphine par rapport au palladium, il est nécessaire de reprendre comme source de cuivre le complexe IMesCuDBM afin de ne pas devoir ajouter de phosphine supplémentaire dans le milieu réactionnel. Le Tableau 26 reprend les résultats où la quantité de phosphine est diminuée petit à petit (Entrées 1-4). On observe une inversion de la sélectivité de la réaction. Sans triphénylphosphine, un rendement de 86% et un rapport *Z:E* de 28:72 est observé. Finalement, lorsque 5 mol% d'acétate de palladium sont utilisées, une inversion complète de la sélectivité est observée et l'isomère **(E)-203** est obtenu avec un ratio 4:96 (Entrée 5).

Tableau 26 : Variation du rapport phosphine-palladium.



Entrée	Quantité de phosphine (mol%)	Rendement ^a 203 (%)	r.d. ^b Z:E
1	3.5	79	91:9
2	1	83	70:30
3	0.5	84	38:62
4	0	86	28:72
5 ^c	0	82	4:96

a) Rendement déterminé par RMN ¹H à l'aide du 1,4-dinitrobenzène comme standard interne. [b] Rapport des deux stéréoisomères déterminé par RMN¹H sur le brut de réaction. [c] 5 mol% de Pd(OAc)₂ sont utilisées.

3.3.3.3. Bilan

Il est à présent possible, avec cette seconde méthode (méthode B), d'obtenir l'autre stéréoisomère avec un bon rendement et une excellente sélectivité.

Cette nouvelle méthode combinée à la première offre un système modulable qui permet de synthétiser sélectivement chacun des deux stéréoisomères tétrasubstitués.

La **méthode A** permet d'obtenir le stéréoisomère où le groupement allylique et le silicium sont en **trans** l'un par rapport à l'autre.

Tandis que la **méthode B**, sans phosphine, permet d'obtenir le stéréoisomère où le groupement allyle et le silicium sont en **cis** l'un par rapport à l'autre.

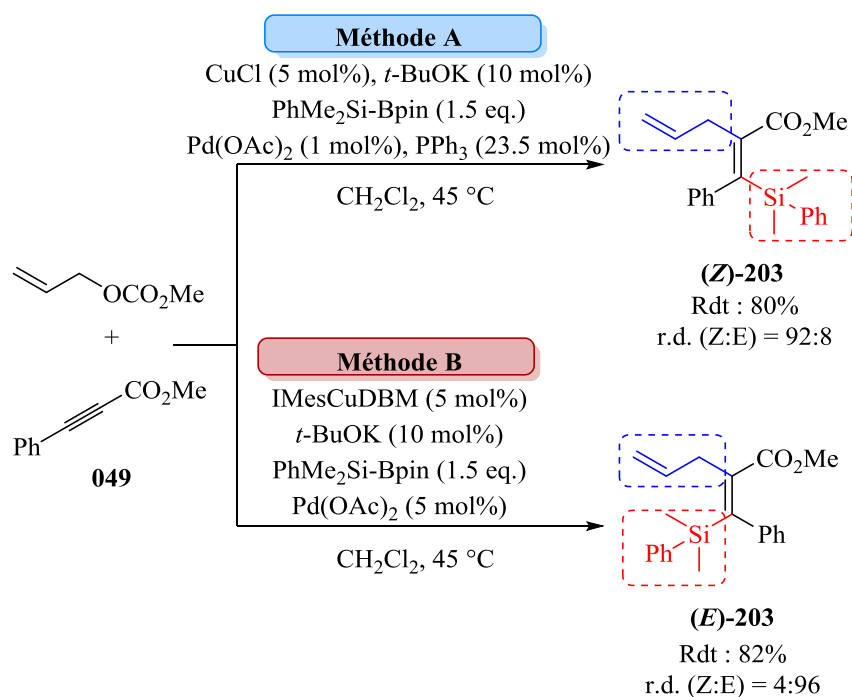


Schéma 190 : Système modulable permettant d'obtenir l'un ou l'autre stéréoisomère.

3.3.4. Proposition de mécanisme

3.3.4.1. Isomérisation due à la triphénylphosphine

Afin d'élucider le mécanisme de cette réaction, il est important de vérifier si les produits formés ne peuvent pas s'isomériser après réaction au travers d'un mécanisme de type Baylis-Hillman. Pour vérifier cette hypothèse, trois réactions test ont été effectuées sur l'oléfine **(E)-203** (Schéma 191).

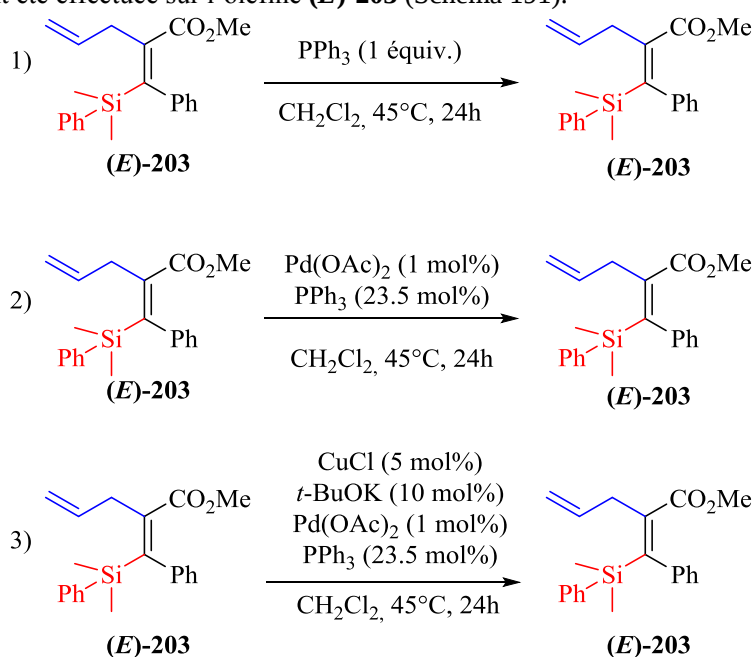


Schéma 191 : Vérification d'absence d'isomérisation des produits formés.

La première réaction est effectuée en présence d'un équivalent de triphénylphosphine. La seconde, quant à elle, est effectuée en présence de triphénylphosphine et d'acétate de palladium. Finalement, la dernière réaction est effectuée en présence des deux catalyseurs, cuivre et palladium. Après 16h de réaction, une analyse HPLC confirme que le produit de départ n'a pas isomériser. Cette preuve expérimentale montre que la sélectivité de la réaction n'est pas due à une isomérisation de type Baylis-Hillman engendré par la phosphine.

3.3.4.2. Mécanisme général

Dans un premier temps, pour une meilleure compréhension, le mécanisme proposé ne tiendra pas compte de la stéréosélectivité de la réaction. Par la suite, nous proposerons une explication à la sélectivité observée.

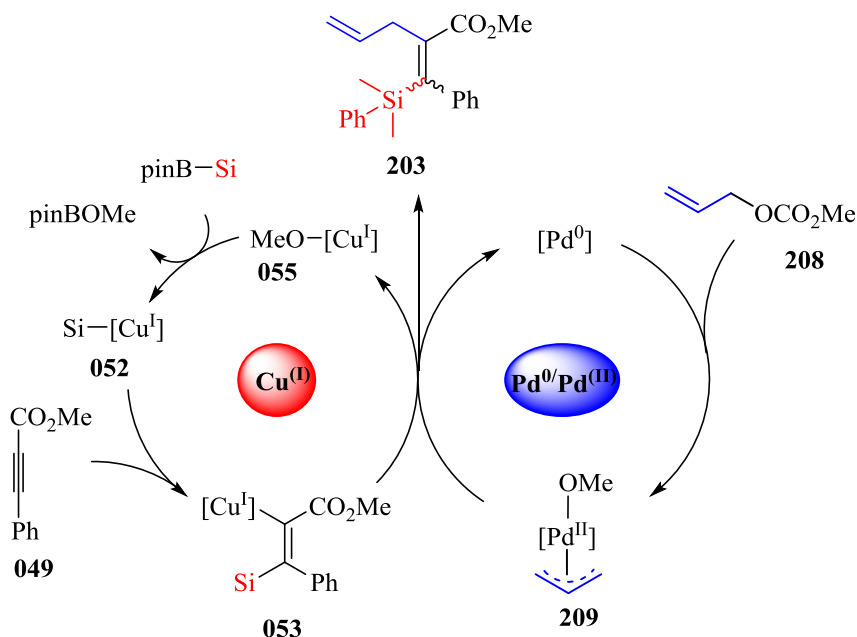
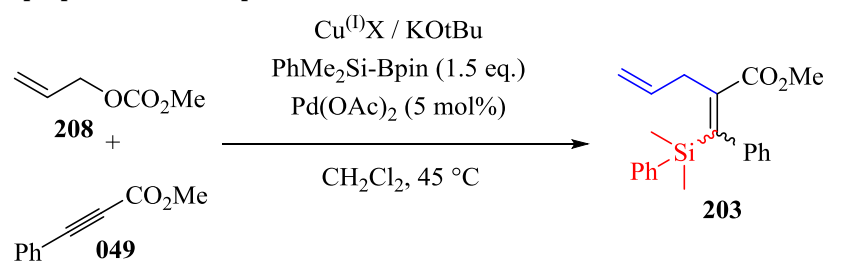


Schéma 192 : Mécanisme simplifié de la catalyse double silylcupration/allylation.

Dans ce mécanisme, il y a d'une part le cycle catalytique du cuivre, semblable à celui évoqué précédemment sur Schéma 96 (partie II page 104). La première étape est donc la formation de l'espèce cuivre-silicium, au départ de l'alcoolate de cuivre et du silylborane. Il s'ensuit une *syn*-silylcupration régiocontrôlée sur

le propiolate avec addition du silicium en γ de l'ester donnant le intermédiaire **053**.

D'autre part, le cycle catalytique au palladium commence par l'addition oxydante de l'allyle carbonate **208** sur le palladium (0) pour former un complexe π -allylpalladium **209**.

Une fois les deux substrats activés (**053** et **209**) ils vont pouvoir réagir ensemble pour donner le produit de la réaction **203** et régénérer les deux catalyseurs. La présence des différents stéréoisomères de réaction provient de l'isomérisation du vinyle cuivre **053** passant par l'allénoate de cuivre.

Pour expliquer la sélectivité obtenue, tournons-nous vers un exemple de chémosélectivité induite par différents complexes de palladium.

3.3.4.3. Chémosélectivité du complexe de palladium

Un effet similaire de sélectivité induit par la présence ou non de phosphine sur un π -allylpalladium a déjà été décrit dans la littérature par Antonio Echavarren^{146, 147}.

Cette exemple traite d'une allylation chémosélective d'un bisnucléophile de type **212**. Ce bisnucléophile est composé d'un malonate et d'un vinyle stanane qui peuvent être tous deux alkylés ou couplés avec un groupement allylique électrophile, en présence du catalyseur de palladium approprié (Schéma 193).

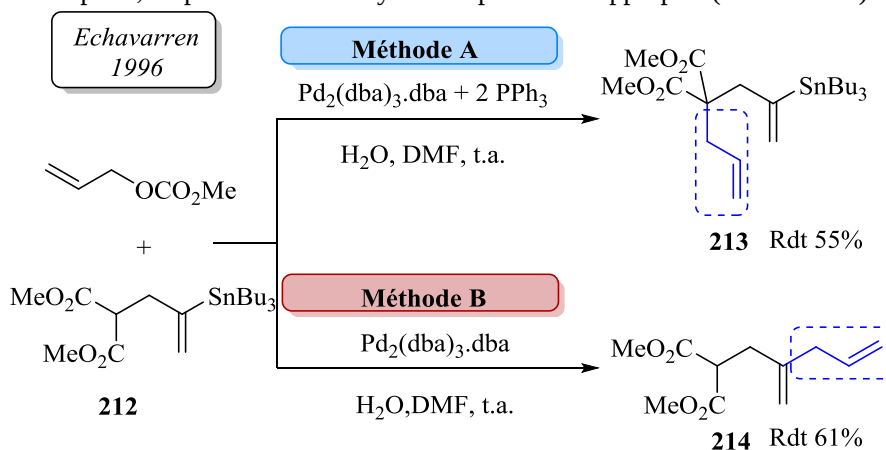


Schéma 193 : Allylation chémosélective d'un bisnucléophile **212**

Les résultats obtenus avec et sans phosphine montrent que l'activation sélective du bisnucléophile de type **212** peut se faire facilement en sélectionnant le catalyseur de palladium avec un ligand approprié.

L'attaque de l'énolate (Méthode A) s'effectue avec un ligand phosphine sur le palladium pour former le produit **213**, tandis que la transmétalement de l'organostannane (Méthode B) s'effectue en absence de ligand phosphine, menant au produit de couplage **214**.

Ces observations de changements de nucléophile par rapport à l'allyl électrophiles sont expliquées par la nature du complexe de π -allylpalladium impliqué dans ces deux réactions.

Pour la **méthode A** (Schéma 194), le palladium(0) va subir une addition oxydante pour former le complexe neutre **215**. La présence de phosphines dans le milieu va venir expulser X^- hors de la sphère de coordination du palladium, formant ainsi le complexe cationique **216** où le fragment allyle

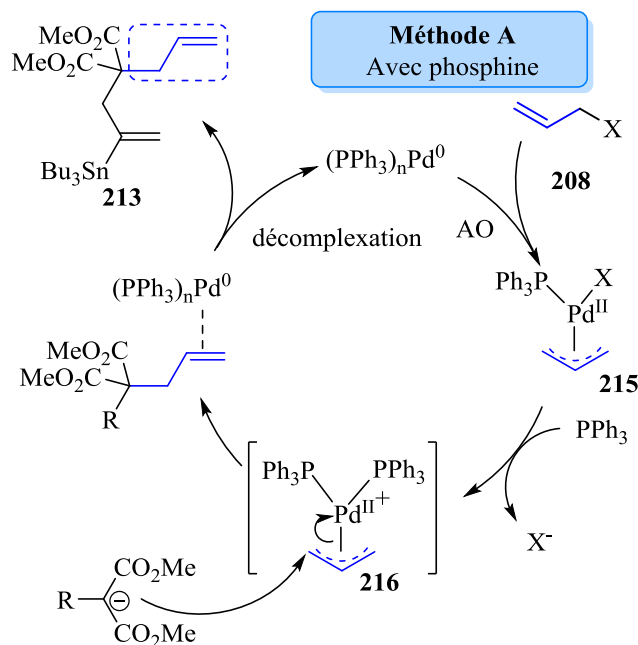


Schéma 194 : Méthode A : attaque externe du nucléophile mou.

devient très fortement électrophile. Ensuite, l'énolate du malonate va venir attaquer par la sphère externe le groupement allyle électrophile (attaque d'un nucléophile mou) pour former le produit allylé **213** et régénérer le palladium (0). En absence de phosphine (**Méthode B** Schéma 195), le complexe π -allylpalladium formé **217** n'a pas expulsé X^- hors de sa sphère de coordination. Celui-ci peut alors subir une transmétallation avec le vinylstannane (par sphère interne) pour donner **218** puis subir une élimination réductrice pour former le produit de couplage **214** et régénérer le palladium (0).

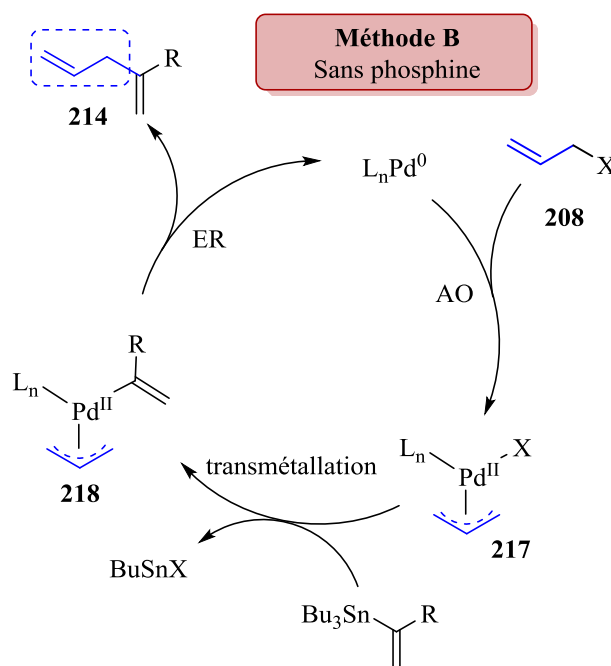


Schéma 195 : Méthode B, transmétallation et élimination réductrice.

Cette différence de réactivité entre la méthode A et la méthode B va pouvoir venir expliquer la différence de stéréosélectivité observée pour les réactions catalytiques de silylcupration/allylation développées au cours de cette thèse. Un mécanisme proposé est repris sur le Schéma 196.

Pour les deux méthodes, la première étape est toujours la *syn*-silylcupration régiocontrôlée sur le propiolate menant à l'intermédiaire **(Z)-053**.

Ensuite, pour la **méthode B**, c'est-à-dire sans phosphine, l'espèce dimérique de π -allylpalladium **217**, moins électrophile, peut directement effectuer la transmétaallation avec le vinylcuivre **(Z)-053**, par un mécanisme de sphère interne menant au produit **(Z)-203**. Cette transmétaallation est rapide et précède l'isomérisation du vinyle cuivre **(Z)-053**.

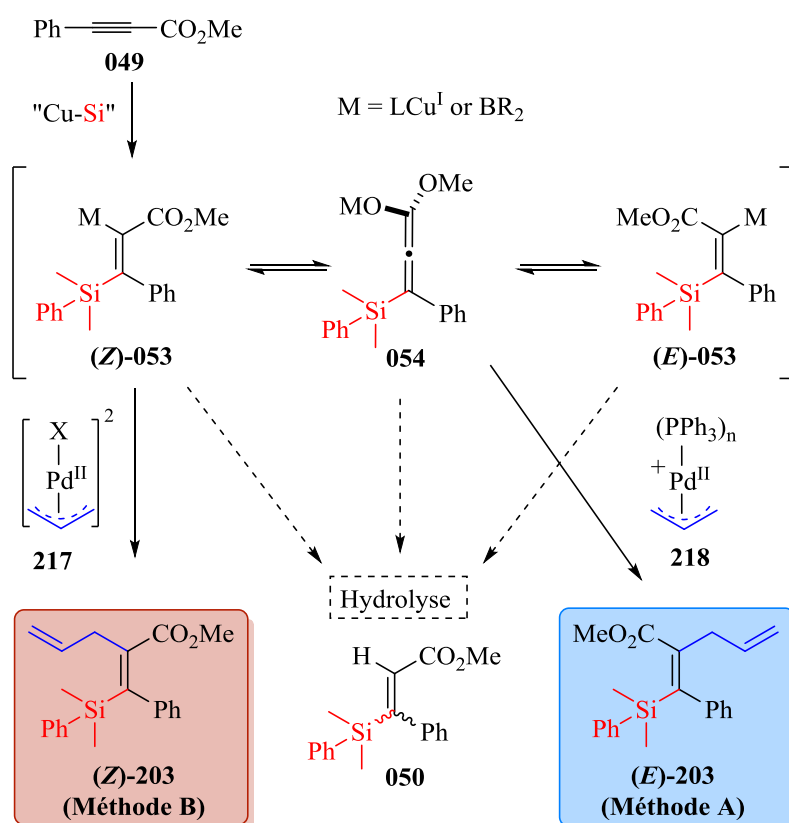


Schéma 196 : Proposition de mécanisme expliquant la sélectivité obtenue.

D'autre part, pour la **méthode A**, avec la triphénylphosphine, la voie de transmétaallation est inhibée et l'intermédiaire vinylcuivre **(Z)-053** peut isomériser en **(E)-053**, en passant par l'allénoate **054**. Ensuite, le

π -allylpalladium cationique **218** présent dans le milieu va être attaqué par le nucléophile mou, l'allénoate **054**. Cette attaque se fera par le côté le moins encombré de l'allénoate, à travers un mécanisme de sphère externe (Schéma 197).

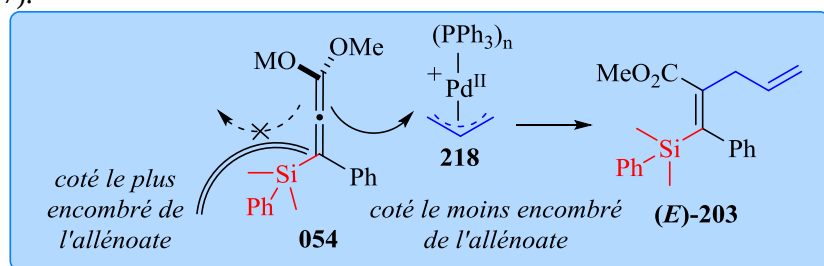
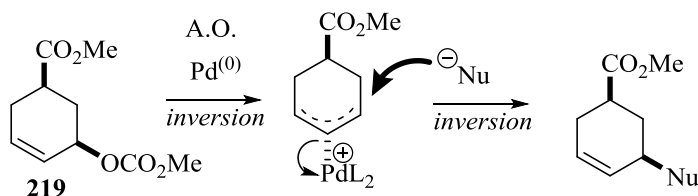


Schéma 197 : Attaque nucléophile de l'allénoate par le côté le moins encombré.

Il serait intéressant de mettre ce mécanisme à l'épreuve et pour cela, plusieurs réactions peuvent être proposées. Par exemple, l'utilisation d'un substrat allylique cyclique permettra d'identifier si le mécanisme passe par un mécanisme de sphère externe ou de sphère interne (Schéma 198)^{148, 149}.

Nucléophile mou, rétention de configuration

Mécanisme de sphère externe



Transmétallation, inversion de configuration

Mécanisme de sphère interne

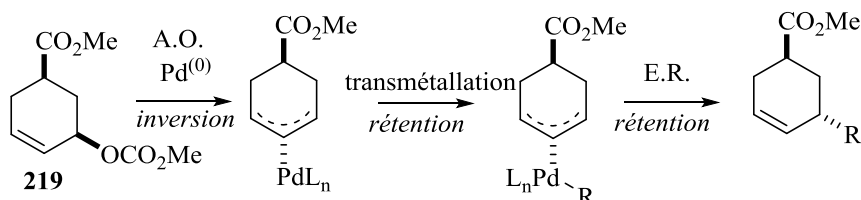


Schéma 198 : Utilisation d'un substrat allylique cyclique.

On obtient une **réétention** de configuration avec les **nucléophiles mous**. Lors de la première étape, l'addition oxydante, il y a inversion de configuration et ensuite, quand le nucléophile mou attaque sur la face opposée au palladium, il crée une seconde inversion de la configuration (Attaque par sphère externe).

Pour les réactions de type **transmétallation**, on obtient une **inversion** de configuration. Il y a toujours une première inversion lors de l'addition oxydante, mais, par la suite, l'étape de transmétallation et d'élimination réductrice sont en réétention de configuration.

Appliquer cette méthodologie à notre réaction pourrait donc apporter des éléments de réponse sur le mécanisme réactionnel (Schéma 199).

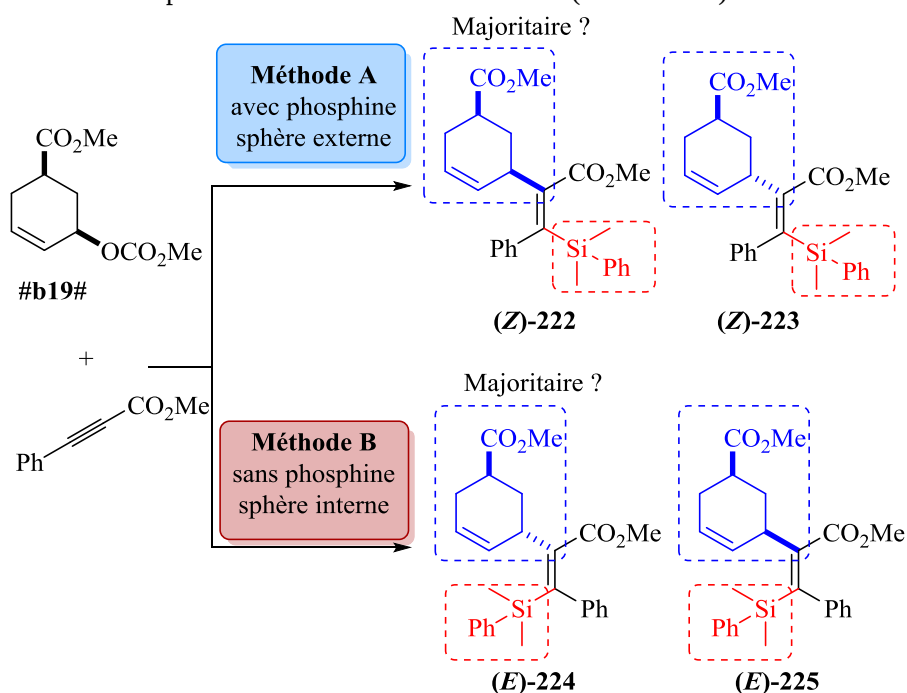


Schéma 199 : Proposition de réactions pour éclaircir le mécanisme.

3.3.5. Etendue de la réaction test sur différents propiolates

Maintenant que nous avons une idée plus concrète sur le mécanisme de cette réaction, tournons-nous vers l'étendue de celle-ci. De nombreux propiolates ont été synthétisés (page 106) et testés pour les réactions de silylcupration catalytique (page 112). A présent, observons les résultats obtenus pour les réactions de catalyse double sur ces substrats avec les deux méthodes susmentionnées, la méthode A permettant d'obtenir *in fine* le stéréoisomère *Z* et la méthode B permettant d'obtenir le stéréoisomère *E*.

Sur les Schéma 200 et Schéma 201, sont repris respectivement les résultats obtenus sur plusieurs propiolates avec la méthode A et la méthode B.

Premièrement, la variation du groupement alkyle sur la position 4 est très bien tolérée et permet d'obtenir de bons rendements et une excellente stéréosélectivité des produits désirés ((*Z*)-226 à (*Z*)-228). Un exemple utilisant la méthode B a été effectué sur le non-2-ynoate de méthyle **079** et permet d'obtenir le stéréoisomère (*E*) (**(E)-227**) avec un rendement de 71% et une sélectivité de 4:96 (Schéma 201).

Des groupements plus sensibles tels qu'un carbonate et un éther benzylique sont également tolérés par les deux méthodes (**(Z)-229**, (**(Z)-230** et (**(E)-229**).

Finalement, la partie ester a également été modulée. Avec la méthode A, une légère baisse de sélectivité est observée pour l'ester *tert*-butylique (**(Z)-232**, atteignant 84 :16, mais le rendement reste bon avec 77%. Pour l'ester éthylique (**(Z)-233**, le rendement et la sélectivité observés sont bons. Et finalement, une très bonne sélectivité mais une baisse de rendement sont observées pour l'ester benzylique (**(Z)-234**, celle-ci est accompagnée d'une grande proportion de produit protoné en fin de réaction. Par contre, avec la méthode B, l'ester benzylique donne le produit désiré (**(E)-234** avec un rendement de 72% et une très bonne sélectivité de 5:95.

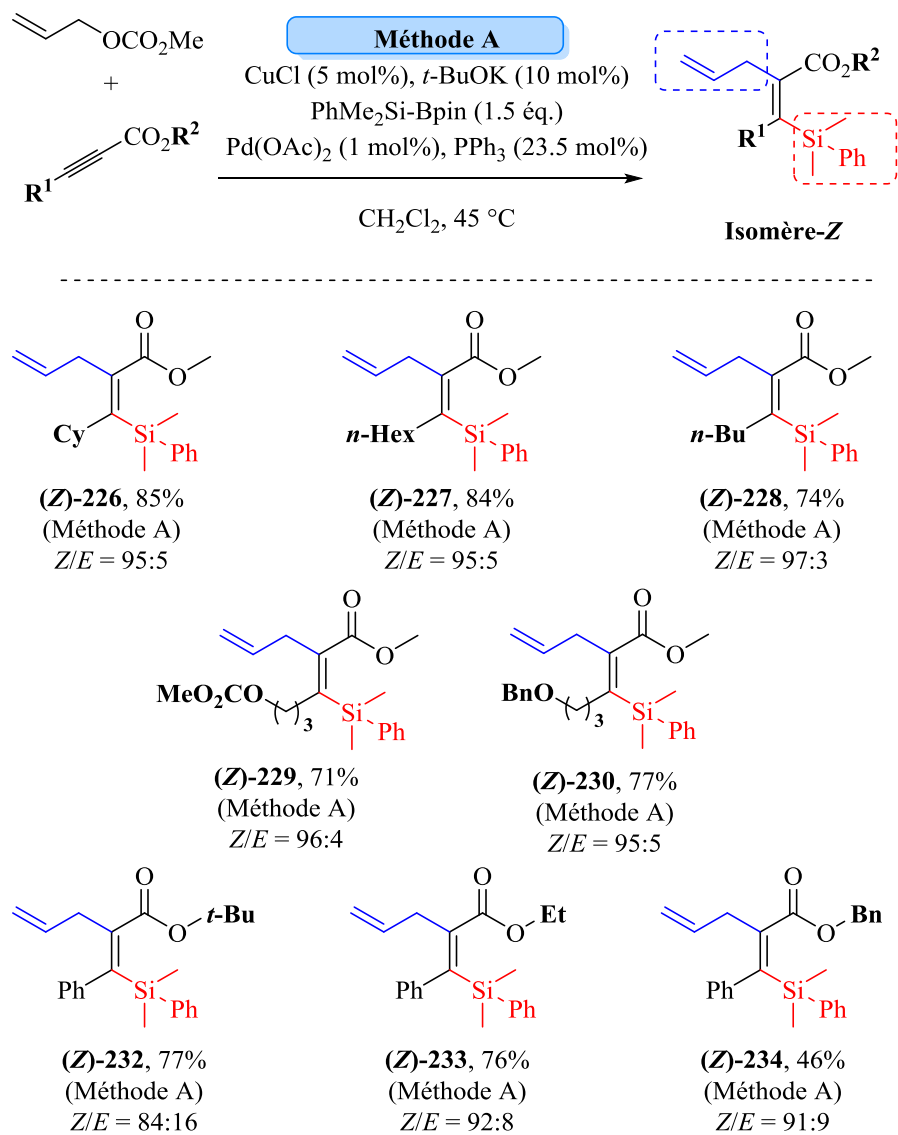


Schéma 200 : Méthode A appliquée sur une large gamme de propiolates.

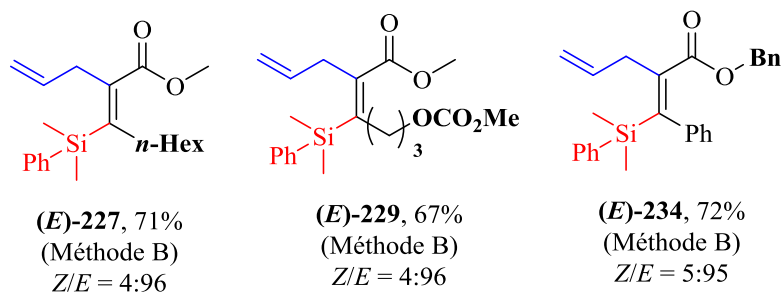
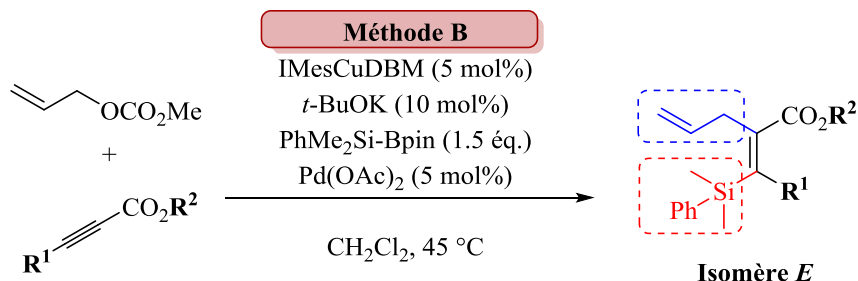


Schéma 201 : Méthode B appliquée sur trois propiolates.

Nous avons donc synthétisé sélectivement onze nouvelles oléfines tétrasubstituées avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Les deux méthodologies développées sont complémentaires et permettent à chaque fois de choisir la stéréochimie du produit de la réaction. Chacune des molécules synthétisées a été séparée par double purification, colonne chromatographique, puis HPLC-semipréparative afin d'obtenir un échantillon pur pour la détermination de stéréochimie par expérience RMN NOESY.

3.3.6. D'autres allyles carbonates

Après avoir testé l'étendue de la réaction en variant les propiolates, notre étude s'est portée sur la variation de l'allylcarbonate.

3.3.6.1. Synthèse d'allylcarbonates.

La synthèse des allylcarbonates a principalement été effectuée par Loïc Cornelissen, membre de notre équipe de recherche. Ces produits sont synthétisés

La catalyse double

au départ d'alcools allyliques commerciaux ou synthétisés. La synthèse d'alcools allyliques au départ d'aldéhydes implique deux étapes, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmonds, suivie d'une réduction au DIBAL.

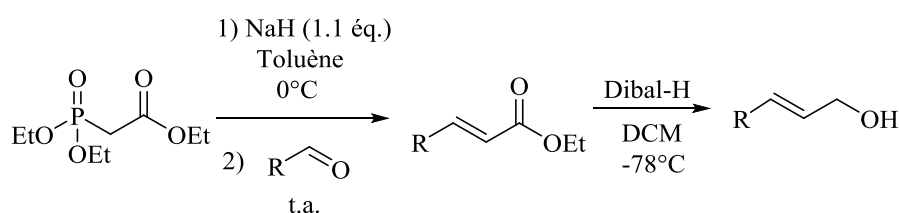


Schéma 202 : Synthèse d'alcools allyliques au départ des aldéhydes correspondants.

Sur le Schéma 203 sont repris les différents alcools allyliques synthétisés au laboratoire avec leurs rendements sur deux étapes. Chacun des composés est synthétisé au départ de l'aldéhyde correspondant, sauf le composé **236** qui est synthétisé au départ du 4-cyanobenzaldéhyde.

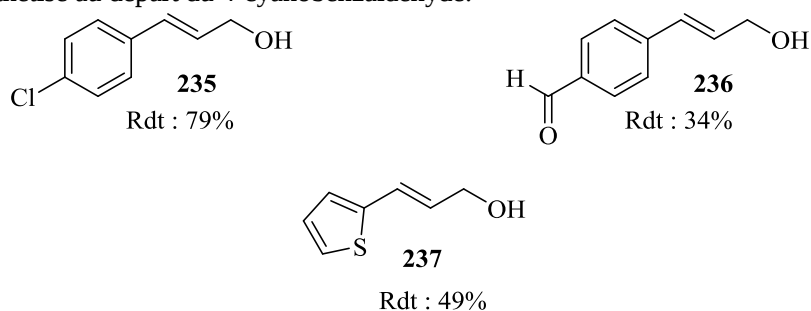


Schéma 203 : Synthèse des alcools allyliques.

La synthèse des allylcarbonates se fait très simplement au départ de l'alcool allylique correspondant, en présence de pyridine ainsi que de DMAP et en additionnant lentement le méthylchloroformate. Les rendements obtenus pour ces réactions sont excellents.

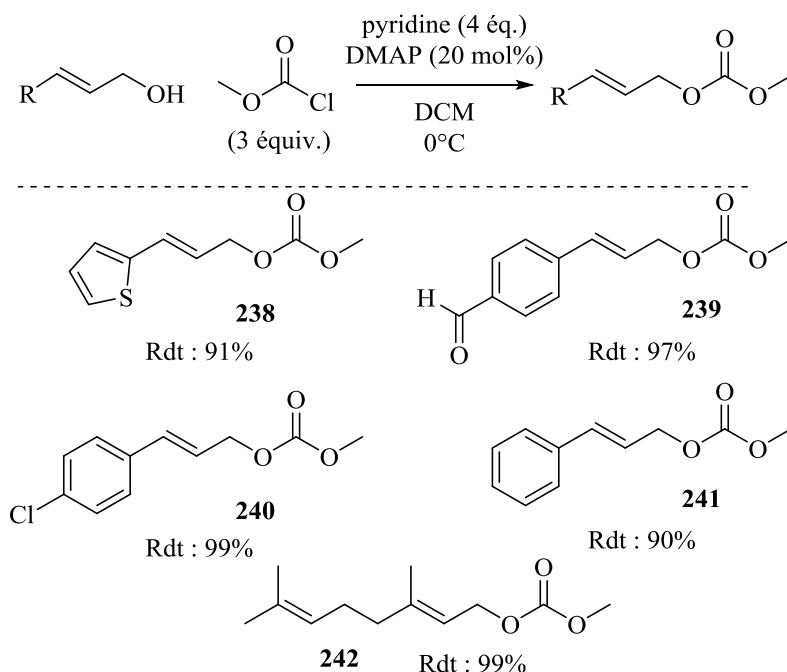


Schéma 204 : Synthèse des allylcarbonates.

3.3.6.2. Etendue de la réaction test avec différents carbonates d'allyle

Finalement, une fois différents allylcarbonates synthétisés, ils ont été engagés dans la réaction de catalyse double avec, comme propiolate, le phénylpropiolate de méthyle.

Les résultats obtenus sont repris dans le Schéma 205. Lors de toutes ces réactions, aucun produit d'allylation branché n'a été observé.

La **méthode A** a été utilisée pour chacun des cinq allylcarbonates synthétisés. Elle donne de bons rendements allant de 71 à 82% et donne de très bonnes sélectivités, allant de 89:11 à 97:3. Ces résultats confirment que la réaction est compatible avec différents substituants sur le groupement allylique, comme les alkyles, les aryles, les hétéroaryles (comme le thiophène) et même des aryles fonctionnalisés portant un halogène ou un aldéhyde.

La **méthode B** a été testé uniquement avec le carbonate de cinnamyle, par faute de temps, et a donné un rendement de 60% et une sélectivité de 8:92.

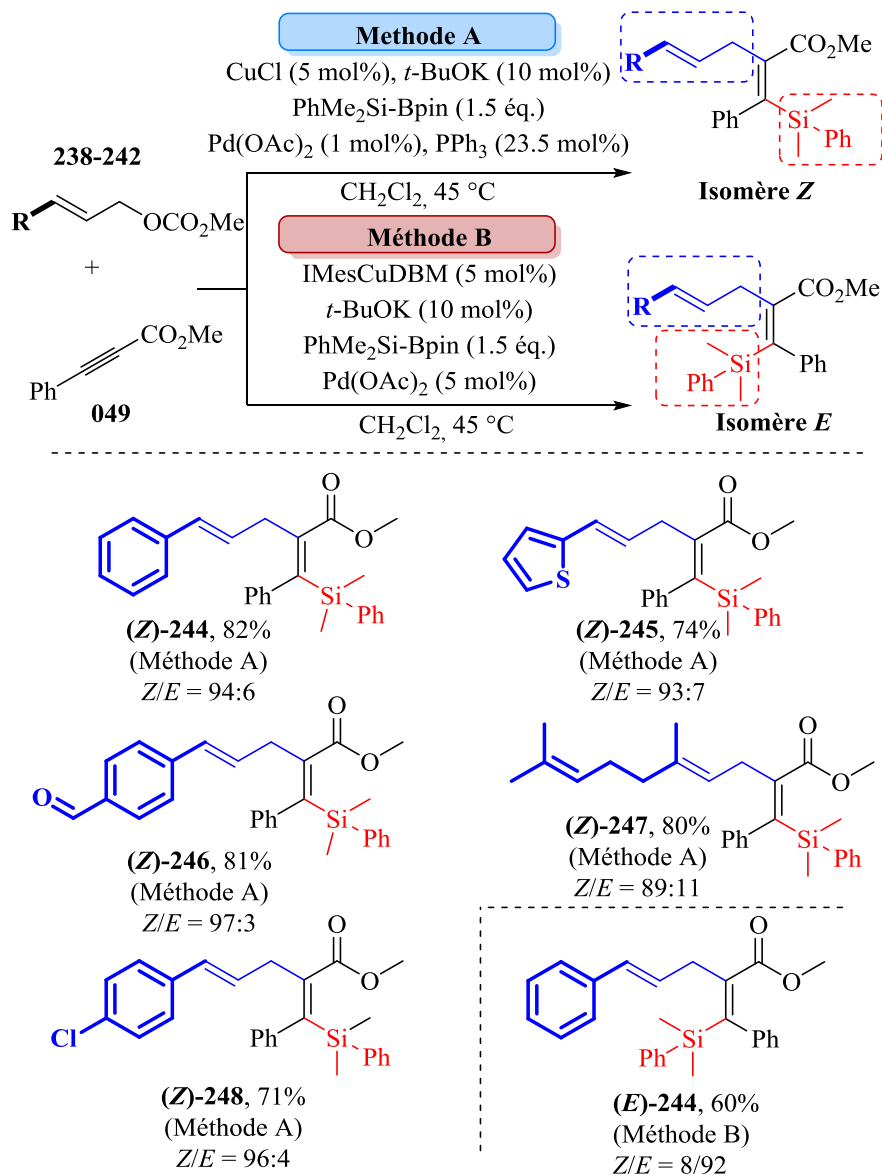


Schéma 205 : Etendue de la réaction en variant l'allylcarbonate.

Six nouvelles oléfines tétrasubstituées ont pu être synthétisées sélectivement en utilisant les deux méthodologies développées au cours de cette thèse. La stéréochimie de chacune des molécules a été vérifiée par une expérience RMN NOESY après purification.

3.3.7. Bilan de la méthodologie développée

Un système de silylcupration/allylation en catalyse double a été développé au cours de cette thèse, permettant d'obtenir des alcènes silylés tétrasubstitués.

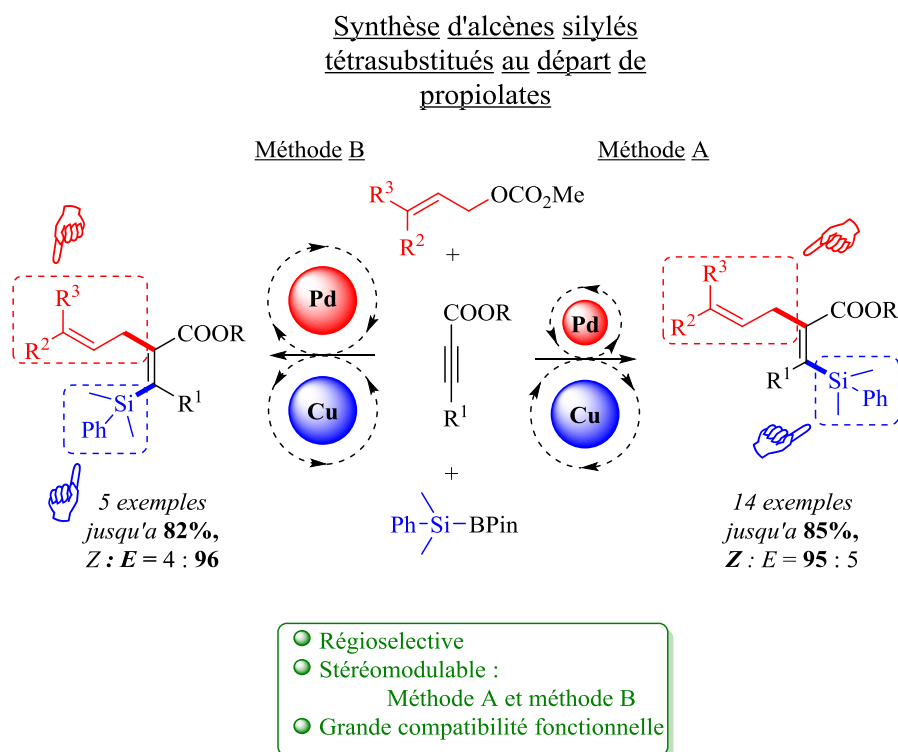


Schéma 206 : Synthèse de alcènes silylés tétrasubstitués.

La réaction est hautement régiosélective. De plus, deux méthodes catalytiques ont été mises au point pour l'obtention sélective du stéréoisomère *Z* ou *E*. Une proposition de mécanisme a été faite et dix-neuf nouvelles molécules ont pu être synthétisées sélectivement, puis purifiées et caractérisées, permettant ainsi d'affirmer la stéréochimie obtenue. Cette exemplification a montré la grande compatibilité fonctionnelle de la réaction.

4. Valorisation des vinylsilanes synthétisés au départ des propiolates

Nous avons déjà évoqué à la fin de la seconde partie (paragraphe 4 page 146) diverses voies de valorisation des énamides silylés. Elles restent bien entendu valables pour les alcènes silylés tétrasubstitués.

Dans cette partie, nous nous intéresserons essentiellement à la valorisation des « β -silyl- α,β -unsaturated esters vinylsilanes » en faisant une très brève revue de l'utilisation de ces composés et en proposant des perspectives d'applications.

4.1. Réduction énantiosélective

Lipshutz a développé en 2006 une version énantiosélective de réduction de ces composés (Schéma 207)¹⁵⁰. Cette réduction se fait par addition énantiosélective d'un hydruure de cuivre sur l'accepteur de Michael silylé **249** suivie d'une reprotonation de l'énolate de cuivre.

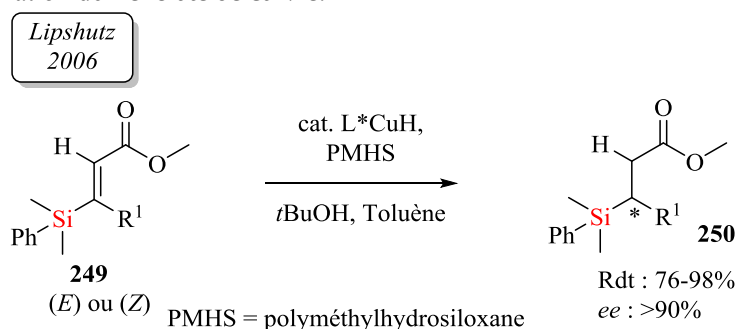


Schéma 207 : Réduction énantiosélective de **249**.

L'utilisation de cette réduction sur nos produits tétrasubstitués **252** conduirait à la création de deux centres chiraux, le premier contrôlé par l'attaque de l'hydruure de cuivre et le second contrôlé par la reprotonation de l'énolate (Schéma 208). Mais la reconnaissance faciale faite par l'hydruure de cuivre sur une oléfine tétrasubstituée peut poser problème.

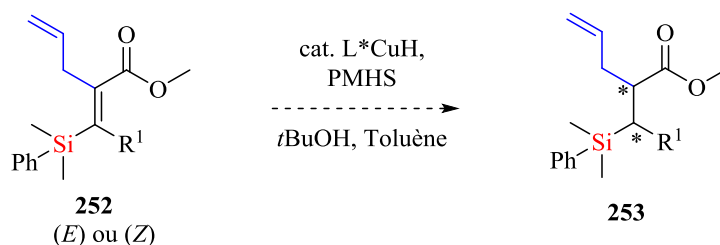


Schéma 208 : Réduction énantiosélective sur nos produits 252.

4.2. Formation de l'alcool allylique

4.2.1. Réarrangement de Brook

La réduction de l'ester en alcool par un hydrure dur de type $LiAlH_4$ ou Dibal-H permettrait d'obtenir l'alcool allylique hautement fonctionnalisé (E)-254.

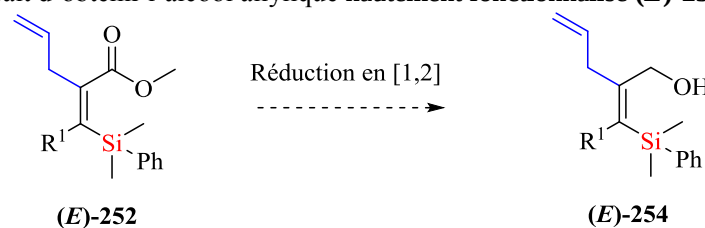


Schéma 209 : Réduction de l'ester en alcool.

Cet alcool pourrait servir à un réarrangement de Brook [1,4]. Le réarrangement de Brook est la migration anionique d'un groupement silylé, d'un atome de carbone vers un atome d'oxygène. Il existe plusieurs types de réarrangement de Brook, deux d'entre eux sont représentés sur le Schéma 210. Le réarrangement de Brook est réversible et la position de l'équilibre va dépendre de plusieurs facteurs, comme par exemple la polarité du solvant, la stabilisation de l'anion sur l'atome de carbone, le métal utilisé, ...

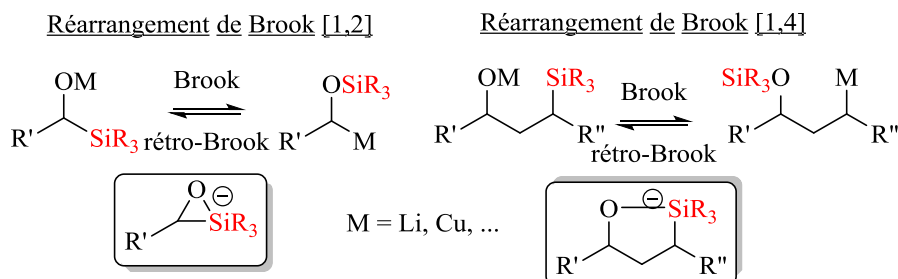


Schéma 210 : Différents types de réarrangement de Brook.

Takéda publie en 2001 un réarrangement de Brook [1,4] sur de l'alcool allylique silylé (*E*) **255**¹⁵¹⁻¹⁵³. Ce réarrangement est une migration anionique du groupement silylé du carbone sp^2 vers l'oxygène (Schéma 211), suivie par la capture du vinyl cuivre ainsi formé par un bromure d'allyle. Ce réarrangement permet *in fine* la substitution du silicium par un électrophile.

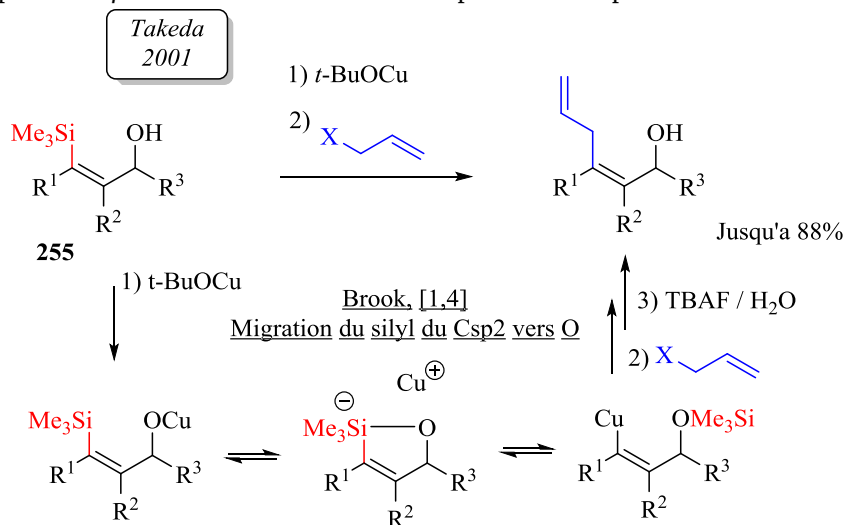
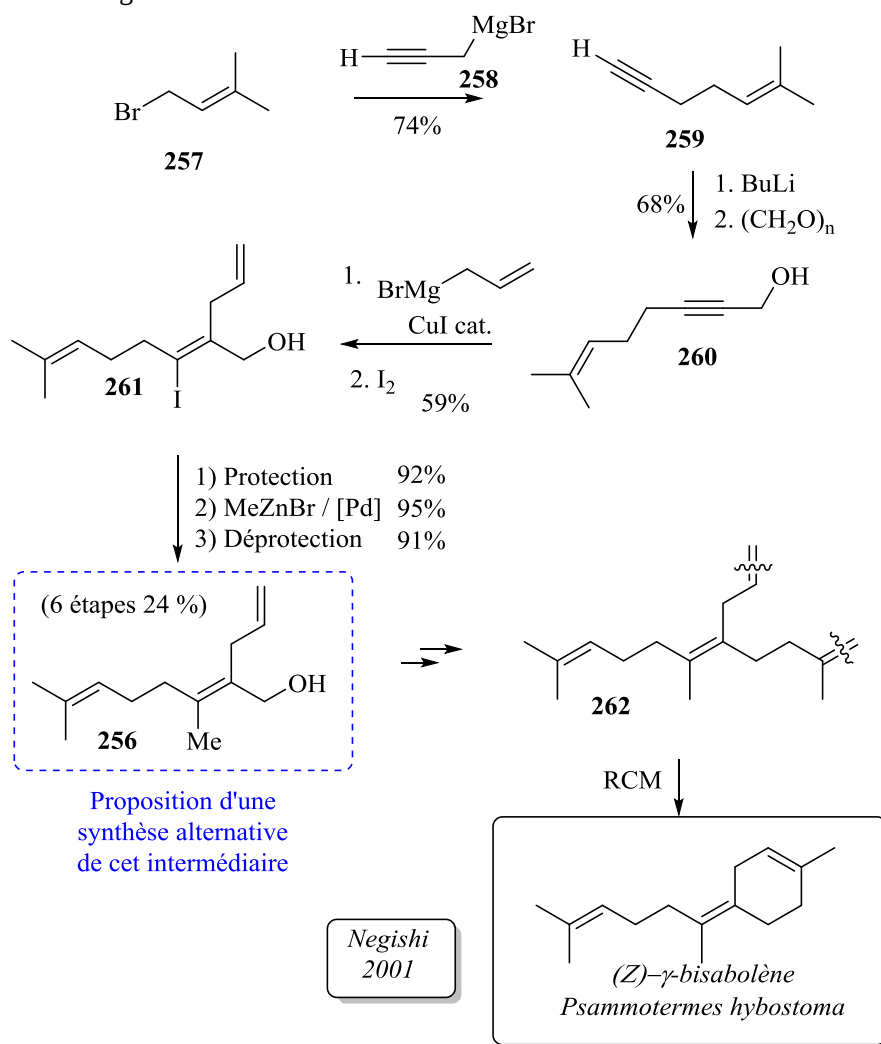


Schéma 211 : Réarrangement de Brook [1,4], migration du silyl de Csp^2 à O.

Dans le paragraphe suivant, nous utiliserons le réarrangement de Brook [1,4] sur un de nos produits de silylcupration/allylation pour effectuer une synthèse alternative d'un intermédiaire de synthèse du (*Z*)- γ -bisabolène.

4.2.2. Hémisynthèse du (Z)- γ -bisabolène

La synthèse totale de (Z)- γ -bisabolène a déjà été effectuée par Negishi en 2001 (Schéma 212)¹⁵⁴. Au cours de cette thèse, nous avons proposé une synthèse alternative d'un des intermédiaires de synthèse **256**, en utilisant notre méthodologie.

Schéma 212 : Rétrosynthèse du (Z)- γ -bisabolène.

L'addition du bromure de propynmagnésium **258** sur le bromure d'allyle **257**

permet de former l'alcyne terminal **258**. Ensuite, sa déprotonation suivie de l'attaque sur le paraformaldéhyde permet d'obtenir l'alcool propargylique **260**. L'addition du bromure de l'allylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de cuivre sur l'alcool propargylique **260**, suivie d'une iodolyse, permet d'obtenir l'oléfine tétrasubstituée **261**. La protection de l'alcool suivie d'un couplage palladocatalysé et de la déprotection de l'alcool permet d'obtenir l'intermédiaire **256**. Finalement, la formation d'un lien carbone-carbone par bromination et couplage avec le chlorure de méthallylmagnésium permet d'obtenir le précurseur **262**. La dernière étape est une métathèse cyclisante qui permet d'obtenir le (Z)- γ -bisabolène. Negishi obtient l'intermédiaire de synthèse **256** en 6 étapes avec un rendement de 24%.

Nous allons proposer une synthèse alternative de ce composé **256**, en 4 étapes, à partir de l'acide 2-butanoïque **264** (Schéma 213).

La première étape est une double alkylation sélective de l'acide **264** déjà décrite par Ainsworth¹⁵⁵ et permettant d'obtenir le composé **265** avec 60% de rendement. Ensuite vient l'étape clé de notre synthèse, la silylcupration/allylation qui permet d'obtenir l'isomère Z **266**. Un premier essai a été effectué sans optimisation et a permis d'obtenir un rendement de 69% avec une sélectivité de 98:2. La seconde étape est la réduction de l'ester en alcool. La réaction a été effectuée à l'aide de l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) et a permis d'obtenir l'alcool **267**. Le rendement de la réaction n'a pas encore été déterminé. La dernière étape consiste en un réarrangement de type Brook [1,4], inspiré par les travaux de Takeda, pour donner l'intermédiaire désiré. Cette étape n'a pas encore été effectuée. Notre synthèse alternative de l'intermédiaire **256** se déroule en 4 étapes à partir l'acide 2-butanoïque **264** et, à l'heure actuelle, est presque terminée.

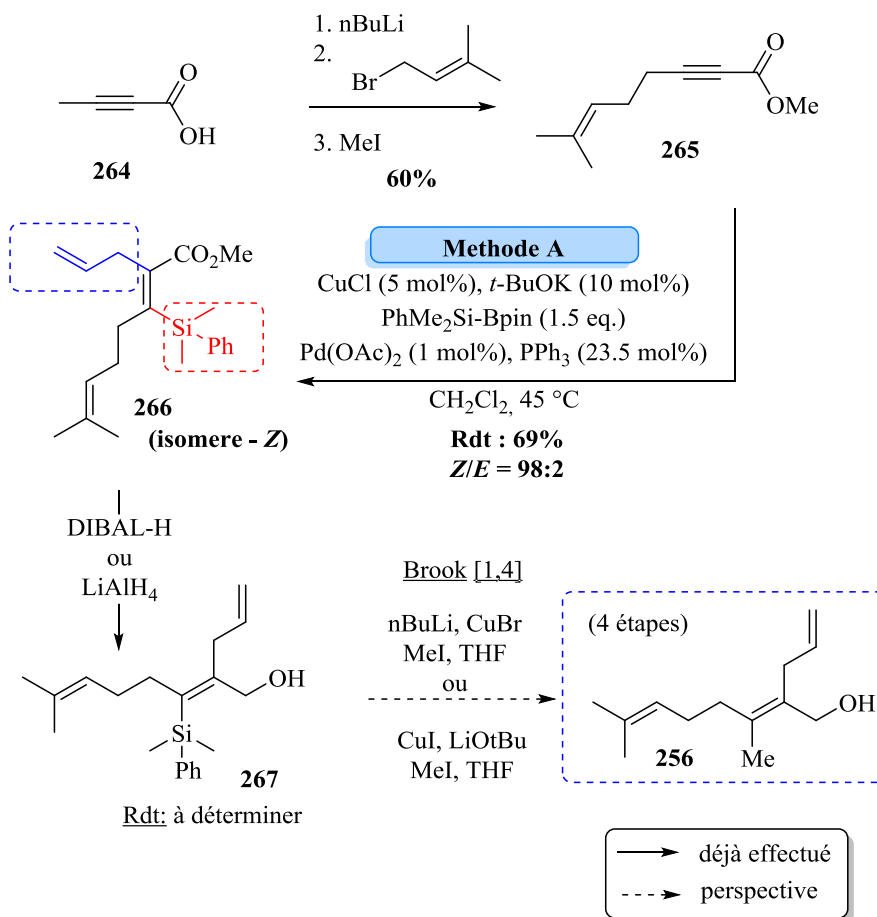


Schéma 213 : Proposition de synthèse de l'intermédiaire 256.

4.3. Bref récapitulatif de valorisation

Nous avons proposé et quasiment réalisé une valorisation de notre méthodologie en proposant une hémisynthèse du (Z)- γ -bisabolène.

En plus de cette valorisation, les autres méthodes de modification citées pour les énamides silylés restent envisageables et sont reprises sur le Schéma 214.

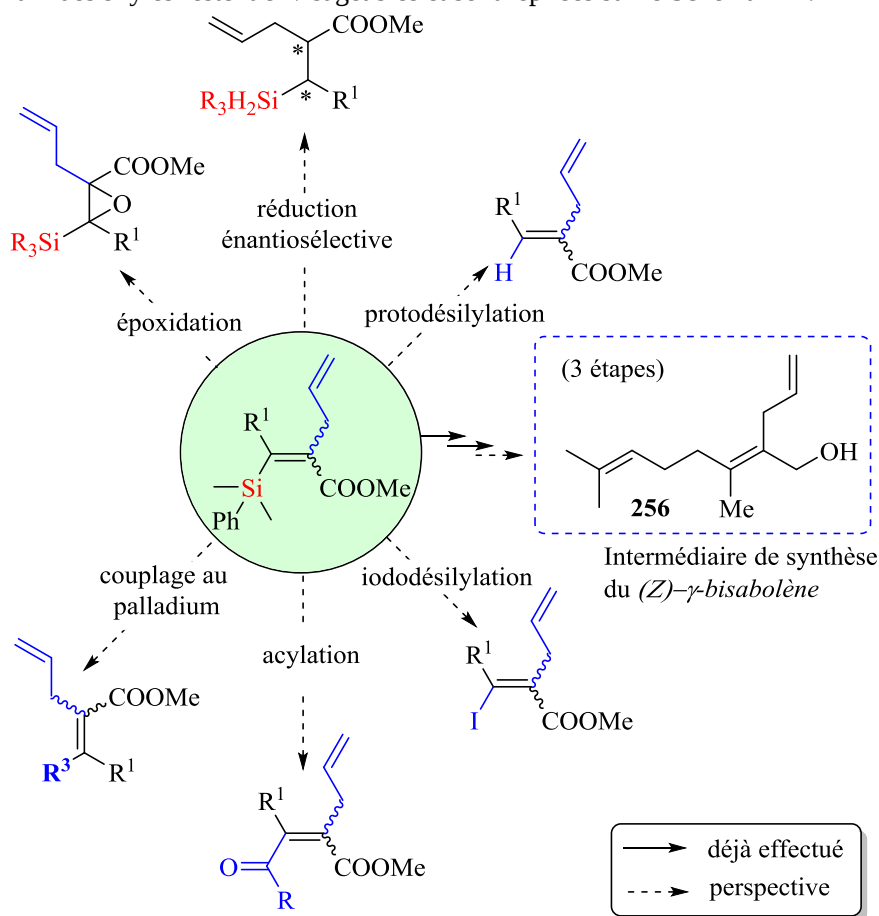


Schéma 214 : Bref récapitulatif de valorisation.

5. Récapitulatif et perspectives : Synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués

5.1. Récapitulatif et perspectives

Au cours ce troisième chapitre, nous nous sommes concentrés sur la synthèse des alcènes silylés tétrasubstitués.

- Une méthode efficace de silylcupration/deutération a été développée (Schéma 216, voie 1.).
- Deux méthodes de silylcupration/allylation en catalyse double permettant d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre stéréoisomère ont été développées (Schéma 216, voie 2. et 3.).
- Une perspective intéressante serait d'utiliser les conditions de catalyse double sur d'autres alcynes portant un groupement directeur (Schéma 216, voie 3). Un premier test a toutefois déjà été réalisé sur l'ynamide **104**, avec les conditions de la méthode A. Le produit tétrasubstitué **204** est obtenu avec un rendement de 42%. L'utilisation de l'autre méthodologie (méthode B), favorisant la transmétallation, devrait améliorer les rendements sans affecter la sélectivité (Schéma 215).

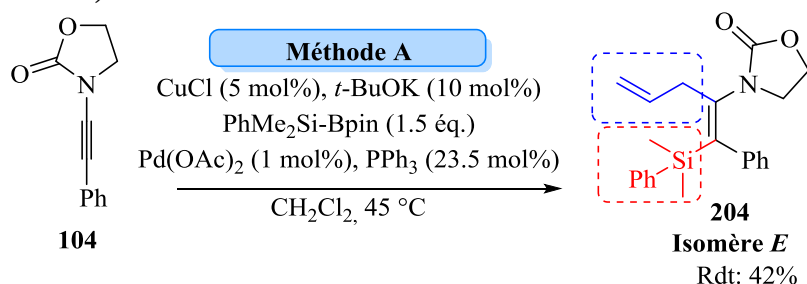


Schéma 215 : Premier test sur l'ynamide **104**.

- L'utilisation d'autres réactifs que les allylcarbonates pour la réaction de catalyse double peut également être envisagée. La principale difficulté sera de trouver des réactifs compatibles avec le silylborane.

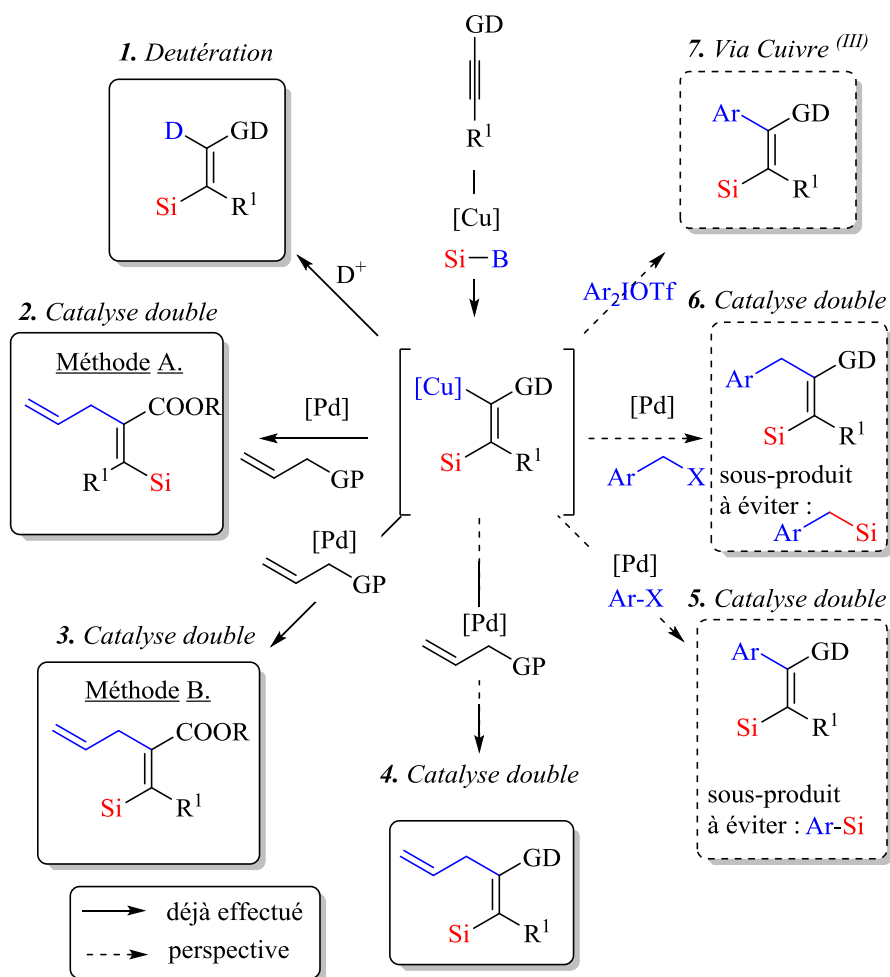


Schéma 216 : Récapitulatif et perspectives des vinylsilane tétrasubstitués.

Dans le but d'éviter les réactions secondaires entre le catalyseur silylcuivreux et l'autre partenaire (Schéma 216, voie 5. et 6.).

- Une dernière perspective est l'utilisation d'iode hypervalent (Schéma 216, voie 7). Ce composé peut réagir avec le vinylcuivre par addition oxydante pour former les vinylcuivre (III) **270**. Par la suite, l'élimination réductrice mènerait à la formation du vinylsilane tétrasubstitué **271** et régénérerait le catalyseur de cuivre (I).

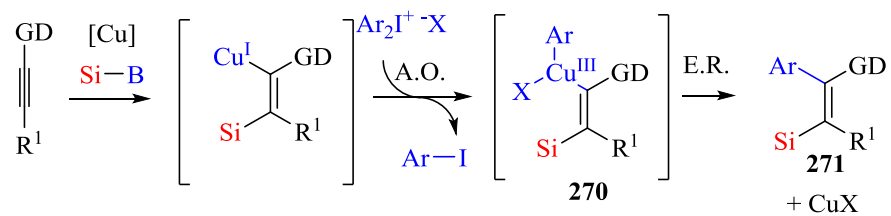


Schéma 217 : Perspective concernant l'utilisation de l'iode hypervalent pour permettre l'arylation du vinylcuivre.

Partie IV : Experimental part

1. General considerations

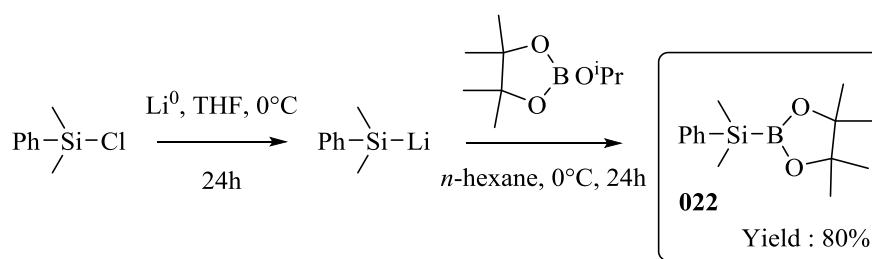
1.1. Instrumentation and Chemicals :

Unless otherwise noted, all manipulations were performed under an argon atmosphere using standard Schlenk-type glassware. Toluene was distilled on sodium under an argon atmosphere. THF was distilled on sodium/benzophenone under an argon atmosphere. Dichloromethane and acetonitrile were distilled on CaH_2 under an argon atmosphere. Solvents used for work-up were of technical grade. Commercial reagents were purchased from Acros, Sigma-Adrich, ABCR, TCI and used as received unless stated otherwise. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker-300 spectrometer or on a Bruker-500 spectrometer. ^1H chemical shifts are reported relative to TMS (0 ppm) and ^{13}C NMR chemical shifts are reported relative to CDCl_3 (77.16 ppm). Spectral features were designed as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet and br = broad. Dinitrobenzene was used as internal standard for ^1H NMR. 2D $[1\text{H},1\text{H}]$ -NOESY were recorded on Bruker-300 spectrometer with a mixing time τ_m of 900ms. High resolution Mass Spectra were obtained from a Thermo Scientific QExactive, with accurate mass reported for the molecular ion or suitable fragment ions. HPLC analyses were recorded on a Waters 2695 apparatus with PDA 2998 detector and a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5 μm . HPLC purification were recorded on a Waters 600 apparatus with UV 486 and a waters X-Bridge C18 100x10 mm 5 μm . Products were diluted in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. Column chromatography were carried out on silica gel (ROCC 60, 40-63 μm). TLC analyses were performed on commercial aluminum plates bearing a 0.25 mm layer of Merck Silica gel 60F₂₅₄.

2. Synthesis of pronucléophile

❖ Dimethyl(phenyl)(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane 022

A modified procedure from the literature was used ¹⁵⁶.



Metallic lithium in mineral oil (826 mg, 120 mmol, 4 equiv.) was washed with n -hexane and added in small portions to THF (30 mL) under an argon flow. The flask was placed in an ice bath and dimethylphenylchlorosilane (5 mL, 30 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. The red mixture was vigorously stirred overnight and added dropwise to a solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (12.2 mL, 60 mmol, 2 equiv.) in n -hexane (30 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature, and the volatile materials were removed *in vacuo*. The residue was taken up in n -hexane (30 mL) and filtered through celite under argon (celite was dried *in vacuo* before use). The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by fractioned distillation (bp = 120°C at 0.1 mbar). The final product was obtained as a colorless oil in 80% yield (6,293 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

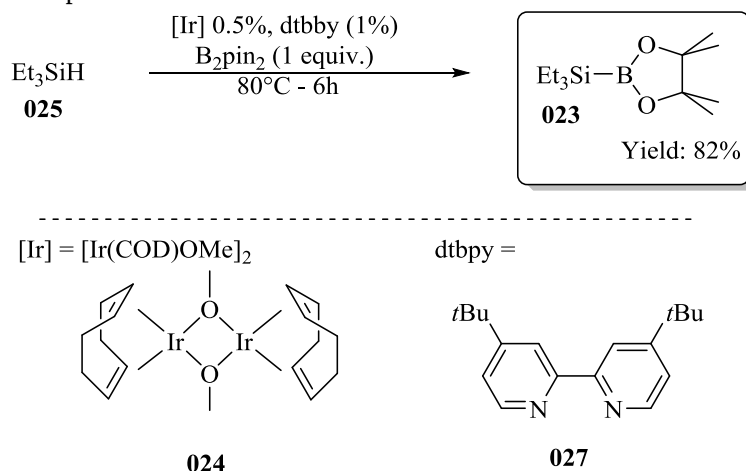
δ = 7.50-7.60 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 3 H), 1.22 (s, 12 H), 0.32 (s, 6 H)

MW: C₁₄H₂₃BO₂Si = 262,23 g/mol

Spectral data were identical to those found to the literature ¹⁵⁶.

❖ Triethyl(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silane **023**

A modified procedure from the literature was used⁷⁸



A dried Shlenk flask was charged with $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (5.5 mg, 0.0083 mmol, 0.5 mol%), dtbpy (4.6 mg, 0.0167 mmol, 1 mol%), Bis(pinacolato)diboron (425 mg, 1.67 mmol, 1 equiv.), and triethylsilane (1.07 mL, 6.70 mmol, 4 equiv.). The resulting dark brown solution was heated at 80 °C. After 6 h, the reaction was cooled to room temperature. The crude reaction mixture was concentrated under high vacuum. Purified product was obtained by silica gel chromatography, using a hexane/ethyl acetate gradient, using 0%, to 2%, and 5% ethyl acetate. The final product was obtained as a colorless oil in 82% yield (331.7 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ = 1.22 (s, 12H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.58 (q, J = 7.3 Hz, 6H)

MW: C₁₂H₂₇BO₂Si = 242,24 g/mol

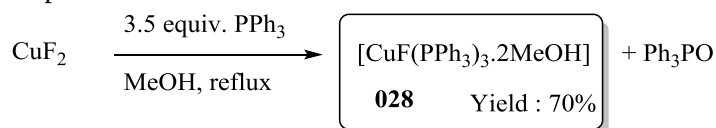
Spectral data were identical to those found to the literature⁷⁸.

3. Synthesis of copper catalysts

3.1. Copper (I) Fluoride complexe

❖ *Synthesis of copper complexe [(Ph₃P)₃CuF.2MeOH] 028*

A modified procedure from literature was used¹⁵⁷.



A 200 mL flask was loaded with triphenylphosphine (9.18 g, 35.0 mmol, 3.5 equiv.), copper (II) fluoride (1.03 g, 10.0 mmol, 1 equiv.) and wet methanol (100 mL MeOH and 0.2 mL of water). The mixture was heated at reflux during 2 h 30. The solution was filtered and half of the solvent was removed under reduced pressure. A white solid cristallised after one night at 4 °C. The crystals were filtrated and a second harvest of the complex was obtained after reduction of the solvent to 20 mL. The final product was obtained as white crystals in 70% yield. (6.534 g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ = 3.44 (s, 6 H), 7.30 (m, 45 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) :

δ = 50.8, 128.6 (d, J = 10.5 Hz), 129.5, 134.1 (d, J = 18.7 Hz), 136.2 (d, J = 5.8 Hz).

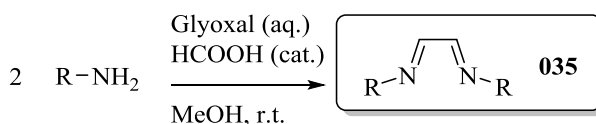
³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) :

δ = -3.55

MW: C₅₆H₅₃CuFO₂P₃ = 933.50 g/mol

3.2. Synthesis of (NHC) salts⁸⁴

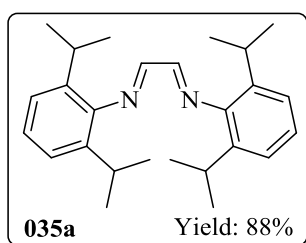
3.2.1. Syntesis of diimine 035



A round-bottomed flask was charged with the corresponding aniline (2 equiv.) in MeOH. An aqueous solution of 40% glyoxal (1 equiv.) was then introduced. After a minute, H_2CO_2 (0.1 equiv.) was added dropwise. The solution was stirred overnight at room temperature, after which a yellow precipitate appeared. The solid was recovered by filtration and washed with MeOH to afford the desired diimine **035** as a yellow solid.

❖ Glyoxal-bis-(2,6-diisopropylphenyl)imine **035a**

Prepared according to the general procedure described above in 88% yield



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

δ = 8.11 (s, 2H), 7.21 – 7.03 (m, 6H), 2.93 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 24H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) :

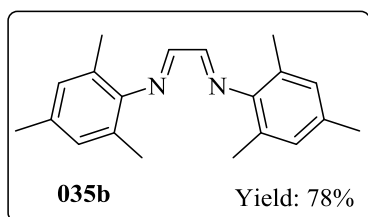
δ = 163.05, 148.18, 136.64, 125.12, 123.09, 28.33, 22.43.

MW: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2$ = 376.59 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature (CAS: 74663-75-5).¹⁵⁸

❖ Glyoxal-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imine **035b**

Prepared according to the general procedure described above in 78% yield



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

δ = 8.12 (s, 2H), 6.93 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.18 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) :

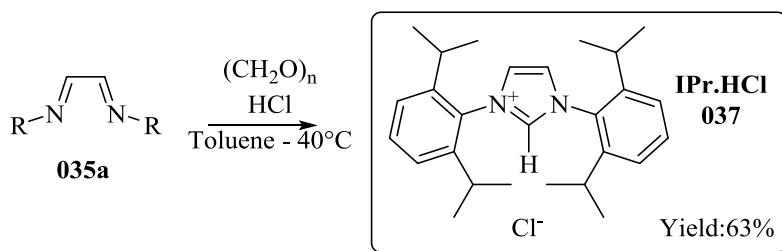
δ = 163.61, 147.57, 134.38, 129.11, 126.68, 20.90, 18.35.

MW: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$ = 292.43 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature (CAS: 56222-36-7).¹⁵⁹

3.2.2. Syntesis of Imidazolium salt **036** et **037**

❖ 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride **037**



A three-necked flask, equipped with a reflux condenser, was charged with the diimine **035a** (2.825 g, 7.458 mmol, 1 equiv.) in 56 mL of toluene, Paraformaldehyde 96% (0.226 g, 7.46 mmol, 1 equiv.) was added in one portion to the mixture. The solution was stirred at 100 °C until maximum dissolution of the suspension was achieved (~ 1 hour). Afterwards, the mixture was cooled to 40 °C, and a solution of HCl (4M in dioxane, 1.9 mL, 7.46 mmol, 1 equiv.) was slowly added dropwise. The solution was allowed to stir for 3 hours at 40 °C and then at room temperature overnight, after which a precipitate appeared. The solid was recovered by filtration and washed with THF to afford the desired product **037** as a white solid (2.00 g, 63%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

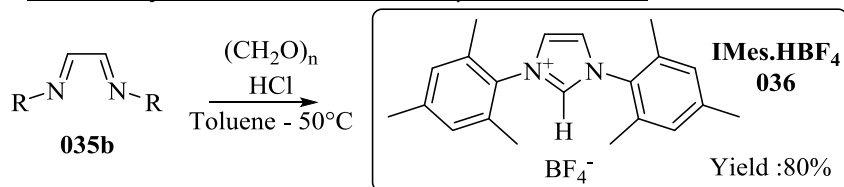
δ = 10.01 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.45 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) :

δ = 145.03, 132.22, 129.87, 126.86, 124.77, 29.18, 24.83, 23.79.

MW: C₂₇H₃₇ClN₂ = 425.05 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature (CAS: 250285-32-6)^{82, 83}

❖ 1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate **036**

A three-necked flask, equipped with a reflux condenser, was charged with the diimine **035b** (15 g, 51.3 mmol, 1 equiv.) and paraformaldehyde 96% (1.621 g, 51.3 mmol, 1 equiv.) in 300 mL of toluene. The solution was stirred at room temperature until a suspension was achieved. Afterwards, a solution of HBF_4 (50% in water, 6.4 mL, 51.3 mmol, 1 equiv.) was slowly added dropwise, and the mixture was stirred at 50°C overnight, after which a precipitate appeared. The solid was recovered by filtration and washed with THF to afford the desired product **036** as a white solid (16.05 g, 80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) :

δ = 8.89 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.05 (s, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.12 (s, 12H).

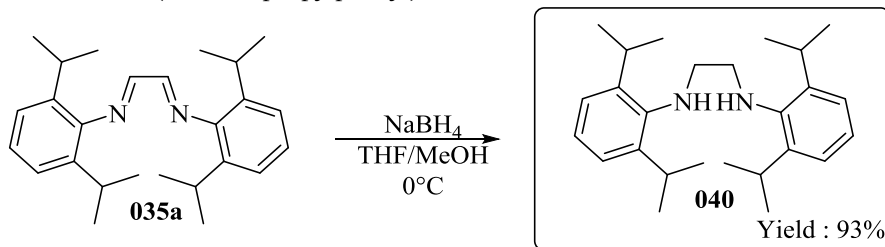
¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) :

δ = 141.21, 137.06, 134.11, 130.45, 129.69, 125.25, 21.10, 17.89.

MW: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BF}_4\text{N}_2$ = 392.24 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature^{82, 83}

3.2.3. Syntesis of Imidazolium salt

❖ *N*¹,*N*²-bis(2,6-diisopropylphenyl)ethane-1,2-diamine **040**

A flame-dried round-bottomed flask was charged with diimine **035** (1 equiv.) in a mixture of MeOH/THF (40/60, 2.5 mL per mmol). NaBH_4 (10 equiv.) was

Synthesis of copper catalysts

added in portions at 0 °C. After 3 h at room temperature, the solution turns white thus indicating the end of the reaction. A saturated solution of NH₄Cl (2.5 mL per mmol) was added, and the resulting mixture was extracted three times with ether. The combined organic phases were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired diamine **040** with 93% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ = 7.33 – 7.11 (m, 6H), 3.53 – 3.46 (m, 6H), 3.18 (s, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 24H).

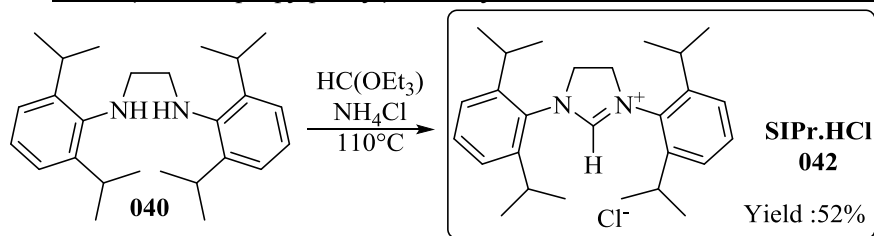
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) :

δ = 143.4, 142.5, 123.9, 123.6, 52.3, 27.8, 24.3.

MW: C₂₆H₄₀N₂ = 380.61 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature (CAS: 134030-22-1)¹⁶⁰⁻¹⁶²

❖ 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium chloride **042**



A three-necked flask, equipped with a reflux condenser, was charged sequentially with diamine **040** (1 equiv.), triethylorthoformate (2.5 equiv.) and pulverised NH₄Cl_(s) (1.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 110 °C for 2 hours, after which the excess of triethylorthoformate was evaporated under high vacuum to afford a solid residue. The resulting solid was dissolved in CHCl₃, and re-precipitated by adding ether. The solid was recovered by filtration and washed with cold ether to provide the desired salt **042**. with 52% yield

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ = 8.37 (s, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 6H), 4.84 (s, 4H), 3.01 (Sept, J = 6.9 Hz, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

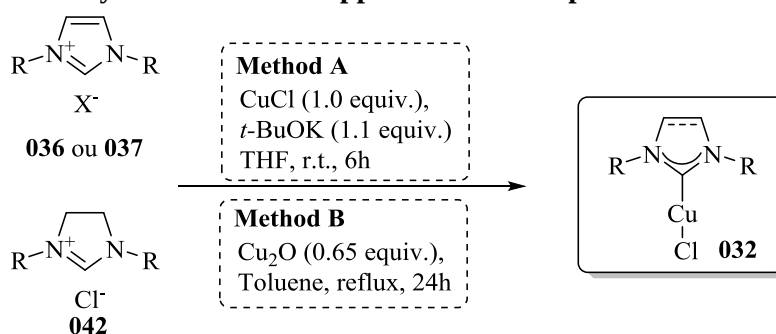
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) :

δ = 158.2, 131.6, 129.2, 125.0, 55.4, 29.2, 25.5, 23.8.

MW: C₂₇H₃₉ClN₂ = 427.06 g/mol

LRMS : Calcd for C₂₇H₃₉N₂⁺ = 391,6 Found 391.4

Spectral data were identical to those reported in the literature ¹⁶⁰⁻¹⁶²

3.3. Synthesis of (NHC) copper complexes**3.3.1. Synthesis of NHC copper chloride complexes****Method A** ^{87, 88} :

A flame-dried Schlenk was charged with *t*-BuOK (1.1 equiv.), the NHC salt (1.0 equiv.) and CuCl (1.0 equiv.) under argon. Anhydrous THF was added. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. It was then filtered over a bed of celite (eluting with THF), concentrated *in vacuo* until a suspension appeared (should not evaporate all the solvent). Hexane was then added to precipitate the complex, and the mixture was allowed to stand at room temperature for 1 hour. The solid was recovered by filtration and washed with cold hexane to provide the desired complex **032**.

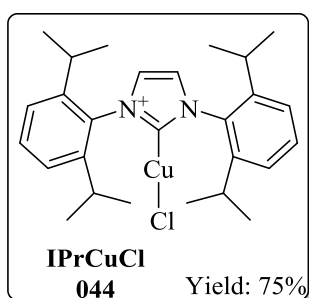
Method B ⁸⁹ :

A round-bottomed flask, equipped with a reflux condenser, was charged with

copper oxide (0.65 equiv.) and the NHC salt (1 equiv.). The flask was purged with argon prior to addition of toluene (2 mL per mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 24 hours. The solvent was then evaporated *in vacuo*, and the crude solid was dissolved in DCM and filtered over a bed of celite (eluting with DCM). The obtained filtrate was concentrated *in vacuo* until a suspension appeared (should not evaporate all the solvent). Hexane was then added to precipitate the complex, and the mixture was allowed to stand at room temperature for 1 hour. The solid was recovered by filtration and washed with cold hexane to provide the desired complex. **045**

❖ *IPrCuCl 044*

Prepared according to the method A described above in 75% yield



¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) :

δ = 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 6.21 (s, 2H), 2.53 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 4H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) :

δ = 180.6, 145.6, 134.4, 130.6, 124.2, 123.2, 28.8,

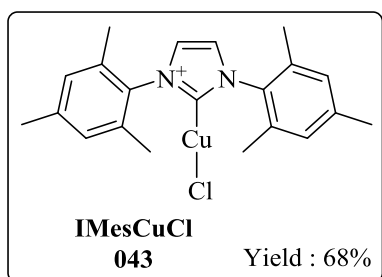
24.9, 23.9.

MW: C₂₇H₃₆ClCuN₂ = 487.60 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature ^{87, 88}

❖ *IMesCuCl 043*

Prepared according to the method A described above in 68% yield



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) :

δ = 7.05 (s, 2H), 7.00 (s, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.10 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) :

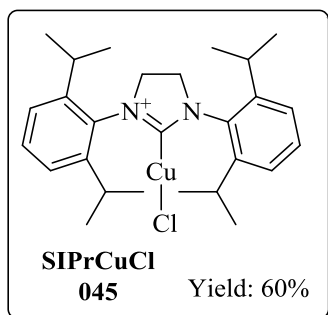
δ = 178.81, 139.52, 135.21, 134.51, 129.50, 122.33, 21.13, 17.74.

MW: C₂₁H₂₄ClCuN₂ = 403.44 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature^{87, 88}

❖ ***SIPrCuCl 045***

Prepared according to the method B described above in 60% yield



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) :

δ = 7.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.07 (sept, J = 7 Hz, 4H), 1.37 (d, J = 7 Hz, 12H), 1.35 (d, J = 7 Hz, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) :

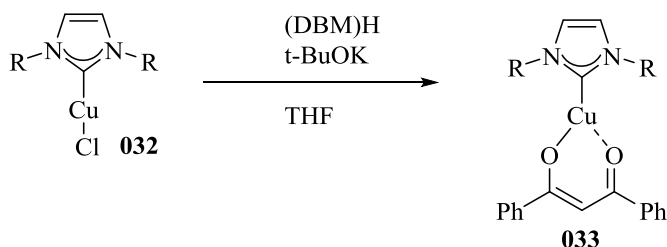
δ = 204.3, 163.3, 146.8, 130.1, 124.7, 112.1, 29.2, 25.7.

MW: C₂₇H₃₈ClCuN₂ = 489.61 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature⁸⁷⁻⁸⁹

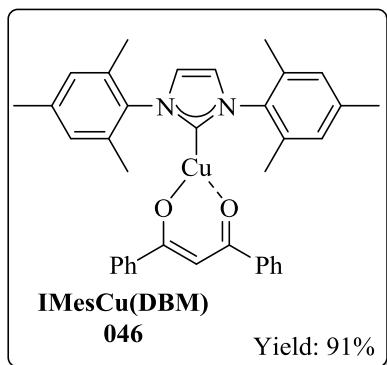
3.3.2. Synthesis of NHC copper DBM complexes 046 et 047

A identical procedure from the literature was used⁹⁰.



NHC-copper halide complex (1 mmol, 1 equiv.), dibenzoylmethane (224 mg, 1 mmol, 1equiv.), t-BuOK (112 mg, 1 mmol, 1 equiv.) were introduced in a flame-dried Schlenk flask under an argon atmosphere. 5 mL of dry THF were added and the resulting bright orange suspension was stirred for 1 h at room temperature. (all the following operations were carried out in open air). The solution was filtered over Celite and the solvents were removed under reduced pressure. Finally, the bright orange complex was crystallized from a CH₂Cl₂/cyclohexane mixture.

❖ *IMesCuDBM 046*



Prepared according to the general procedure described above in 91% yield

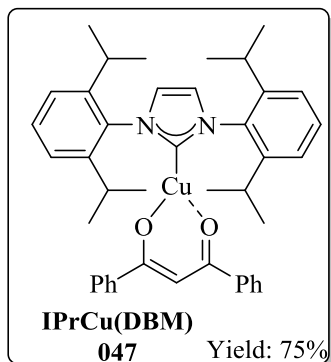
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) :

δ = 7.88-7.92 (m, 4 H), 7.11-7.14 (m, 6 H), 6.69 (s, 4 H), 6.56 (s, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 2.23 (s, 12H), 1.99 (s, 6 H)

MW: C₃₆H₃₆CuN₂O₂ = 592.24 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature⁹⁰

❖ *IPrCuDBM 047*



Prepared according to the general procedure described above in 75% yield

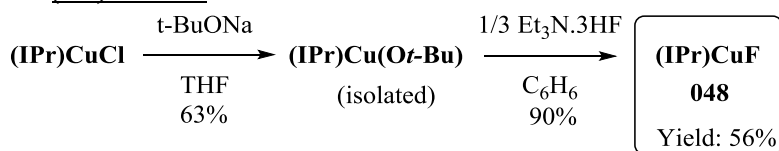
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) :

δ = 7.84-7.87 (m, 4 H), 7.03-7.20 (m, 12 H), 6.42 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 2.88-2.97 (m, 4 H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 12 H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 12 H)

MW: C₄₂H₄₈CuN₂O₂ = 676.40 g/mol

Spectral data were identical to those reported in the literature⁹⁰

3.3.3. Synthesis of (IPr)CuF complexe 048

❖ (IPr)CuF 048

A flame-dried Schlenk was charged with IPrCuCl (1.0 g, 2 mmol, 1 equiv.) and *t*-BuONa (0.2 g, 2 mmol, 1 equiv.). Dry and degassed THF (9 mL) was added. The resulting suspension was stirred for 2 hours, filtered through celite, and concentrated in vacuo to give the IPrCu(O*t*-Bu) complex as a red solid (675.4 mg, 63%). The solid was directly stored in a glovebox (the complex is highly sensitive to light and air). In a glovebox, a flame-dried Schlenk was charged with IPrCu(O*t*-Bu) (101.2 mg, 0.194 mmol, 1 equiv.). The Schlenk was sealed with a septum, taken out of the glovebox and benzene (2 mL) was added. Triethylamine tris(hydrofluoride) (0.01 mL, 0.064 mmol, 0.33 equiv.) was added via syringe. The resulting white suspension was stirred for 2 hours. The white solid was collected by filtration under argon, washed with benzene and dried to afford IPrCuF (81 mg, 90%)

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) :

δ = 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.17 (s, 2H), 2.55 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) :

180.30, 145.76, 134.52, 130.42, 128.28, 124.14, 123.33, 28.69, 24.49, 23.57.

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂) :

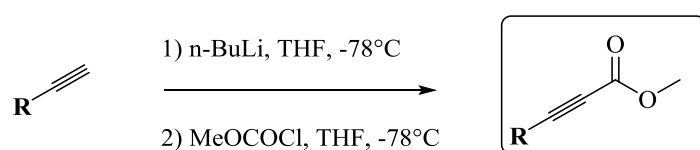
δ = -239.67.

MW: C₂₇H₃₆CuFN₂ = 471.14 g/mol

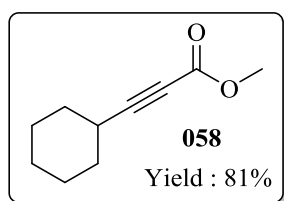
Spectral data were identical to those reported in the literature⁹¹.

4. Propiolates synthesis

4.1. Procedure A for propiolate synthesis



A flame-dried, 100-mL flask equipped with an addition funnel and a magnetic stir bar was charged with THF (20 mL) followed by the alkyne (1-octyne: 1.47 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.). The resulting homogeneous, colorless solution was cooled to -78°C in an acetone/dry ice bath, and the temperature was allowed to equilibrate for 5 min. *n*-BuLi (4.6 mL, 11 mmol, 1.1 equiv., 2.4 M in hexanes) was then added dropwise using an addition funnel over the course of 20 min and was stirred at -78°C for 1 h. Methyl chloroformate (1.2 mL, 15 mmol, 1.5 equiv.) was then added rapidly via syringe and the reaction mixture was allowed to warm gradually to room temperature and stirred at rt for an additional 16 h. The reaction mixture was poured directly into NH_4CO_3 sat. (20 mL), the phases were separated, and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O (10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by column chromatography to give the desired propiolate.



❖ Methyl 3-cyclohexylpropiolate 058

Procedure A was used. **058** was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3, R_f : 0.40) as eluent to give the compound as a colorless oil (81%, 1.346 g)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

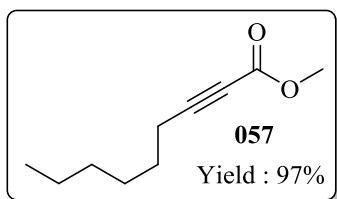
δ = 3.76 (s, 3H), 2.63 – 2.41 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 3H), 1.40 – 1.25 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ = 154.56, 93.42, 72.92, 52.62, 31.57, 28.98, 25.72, 24.74.

MW: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.22 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$: 167.1067, found: 167.1071.



❖ Methyl non-2-ynoate 057

Procedure A was used. **057** was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3 R_f : 0.39) as eluent to give the compound as a colorless oil (97%, 1,630 g)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

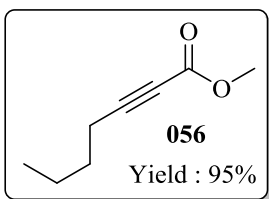
δ = 3.76 (s, 3H), 2.33 (t, J =7.1, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J =6.8, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ 154.43, 90.11, 72.98, 52.65, 31.33, 28.64, 27.63, 22.59, 18.80, 14.13.

MW: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 168,12 g/mol

Spectral data were identical to those found to the literature.¹⁶³



❖ Methyl hept-2-ynoate 056

Procedure A was used. **056** was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3 R_f : 0.39) as eluent to give the compound as a colorless oil (95%, 1.331 g)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 3.76 (s, 3H), 2.34 (t, J =7.0, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J =7.2, 3H).

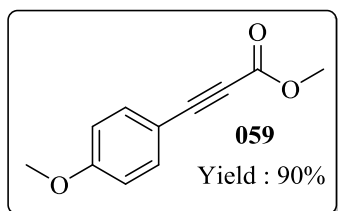
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ 154.39, 90.01, 72.98, 52.63, 29.66, 22.03, 18.46, 13.56.

MW: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$: 140.18 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$: 141.0910, found: 141.0910.

❖ Methyl 3-(4-methoxyphenyl)propiolate **059**



Procedure A was used (2.5 mmol = 1 equiv).

059 was purified by flash chromatography on silica gel to give the compound as a colorless oil (90%, 427,9mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.62 – 7.45 (m, 3H), 6.95 – 6.82 (m, 3H),

3.84 (s, 4H), 3.83 (s, 4H).

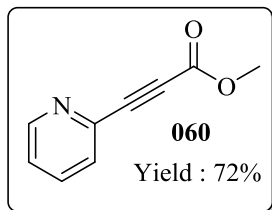
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 161.68, 154.88, 135.10, 114.44, 111.42, 87.52, 79.94, 55.55, 52.84.

MW: C₁₁H₁₀O₃ : 190.20 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₁H₁₁O₃ : 191.0703, found: 191.0703.

❖ methyl 3-(pyridin-2-yl)propiolate **060**



Procedure A was used (2.5 mmol = 1equiv). **060** was

purified by flash chromatography on silica gel to give the compound as a colorless oil (72%, 290.1 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

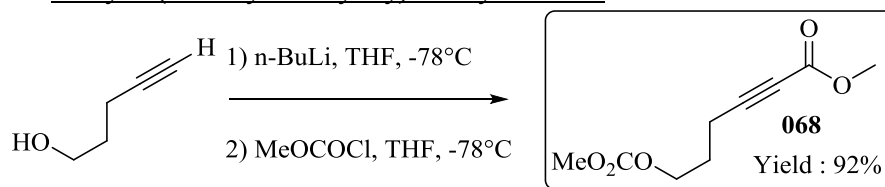
δ = 8.75 – 8.59 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 1H), 3.85 (s, J=1.8, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 154.07, 150.71, 140.68, 136.47, 128.73, 124.81, 84.35, 79.00, 53.13.

MW: C₉H₇NO₂ : 161.16 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₉H₈O₂N : 162.0550 , found: 162.0550.

❖ Methyl 6-(methoxycarbonyloxy)hex-2-ynoate **068**

A flame-dried, 100-mL flask equipped with an addition funnel and a magnetic stir bar was charged with THF (20 mL) followed by 4-pentyn-1-ol (1.0 mL, 10.2 mmol, 1 equiv.). The resulting solution was cooled to -78°C in an acetone/dry ice bath, and the temperature was allowed to equilibrate for 5 min. $n\text{-BuLi}$ (8.91 mL, 21.4 mmol, 2.1 equiv. 2.4 M in hexanes) was then added dropwise using an addition funnel over the course of 20 min and was stirred at -78°C for 1 h. Methyl chloroformate (2.4 mL, 30.6 mmol, 3 equiv.) was then added rapidly via syringe, then the reaction mixture was allowed to warm gradually to room temperature and stirred for an additional 16 h. The reaction mixture was then poured directly into NHCO_3 sat. (20 mL), the phases were separated, and the aqueous phase was extracted 3 time with Et_2O (10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was purified by column chromatography to give **068** (92%, 1.878g).

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 4.24 (t, $J=6.1$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.48 (t, $J=7.1$, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H).

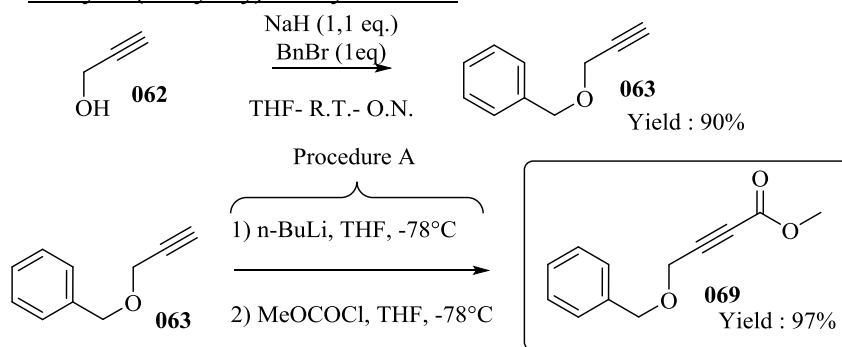
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ 155.74, 154.13, 87.83, 73.61, 66.26, 55.00, 52.79, 26.91, 15.49.

MW: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$: 200.19 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$: 201.0757, Found:201.0757.

❖ Methyl 4-(benzyloxy)but-2-ynoate **069**



To a solution of prop-2-yn-1-ol (2.0 mL, 34.5 mmol, 1 equiv.) in THF (240 mL) was carefully added NaH (60%wt in mineral oil, 1.518 g, 38.0 mmol, 1.1 equiv.) at 0°C. The mixture was stirred during 15 minutes at 0°C and Benzyl bromide (4.1 mL, 34.5 mmol, 1 equiv.) was added. The resulting solution was stirred overnight at room temperature and then quenched with aqueous NH₄Cl (50 mL). The product was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography using P.E./AcOEt (95:5 R_f: 0.56) to afford the alkyne **063** (4.539 g, 90% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of the alkyne **063**

δ = 7.43 – 7.28 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.47 (s, 1H).;

Procedure A was used (2.5 mmol = 1 equiv). **069** was purified by flash chromatography on silica gel to give the compound as a colorless oil (97%, 495.2 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

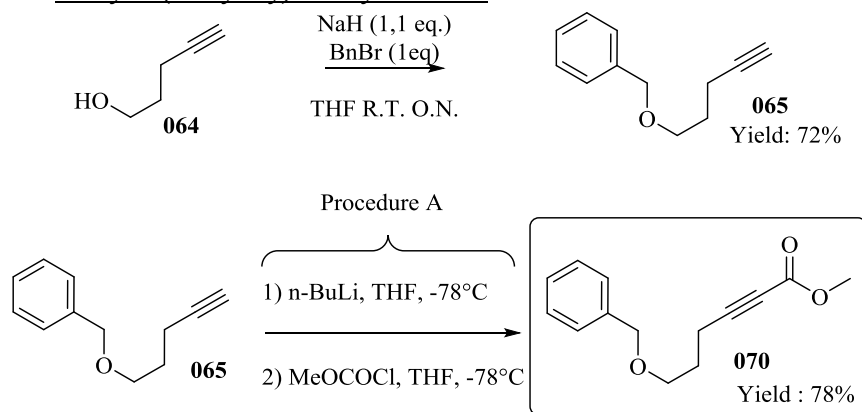
δ = 7.44 – 7.26 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 153.71, 136.77, 128.67, (br)128.30, 83.71, 78.08, 72.16, 56.83, 52.99.

MW: C₁₂H₁₂O₃: 204.23 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₂H₁₃O₃: 205.0859, Found: 205.0859.

❖ Methyl 6-(benzyloxy)hex-2-ynoate **070**

To a solution of 4-Pentyn-1-ol (2.0 mL, 20.4 mmol, 1 equiv.) in THF (100 mL) was carefully added NaH (60%wt in mineral oil, 902 mg, 22.5 mmol, 1.1 equiv.) at 0°C. The mixture was stirred during 15 minutes at 0°C and Benzyl bromide (2.5 mL, 21.0 mmol, 1.03 equiv.) was added. The resulting solution was stirred overnight at room temperature and then quenched with aqueous NH₄Cl (50 mL). The product was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL), dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography using P.E./AcOEt (98:2 R_f: 0.33) to afford the alkyne **065** (2.559 g, 72% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of the alkyne **065**

δ = 7.42 – 7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) of the alkyne

δ 138.42, 128.35, 127.60, 127.54, 83.95, 72.98, 68.65, 68.43, 28.65, 15.29.

Procedure A was used (2.5 mmol = 1 equiv). **070** was purified by flash chromatography on silica gel to give the compound as a colorless oil (78%, 452.9 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.43 – 7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.0, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.1, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 2H).

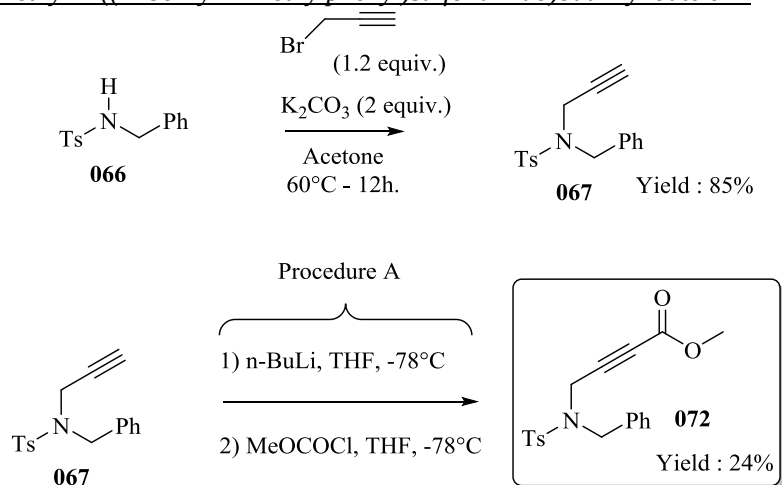
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 154.32, 138.36, 128.53, 128.46, 127.76, 89.31, 73.17, 68.41, 52.71, 27.92, 15.76.

MW: C₁₄H₁₆O₃: 232.28 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₄H₁₇O₃: 233.1172, Found: 233.1170.

❖ Methyl 4-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)but-2-ynoate **072**



A similar procedure as found in the literature was used for the synthesis of **067**¹⁶⁴.

To a solution of N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide **066** (524 mg, 2.00 mmol, 1equiv.) and K₂CO₃ (554 mg, 4.00 mmol, 2equiv.) in acetone (5 mL) was added propargyl bromide (80%wt, 268 µL, 2.40 mmol, 1.2equiv.). The resulting solution was stirred at 60°C during 12 hours prior to be quenched with water (5 mL). The crude product was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The residue was recrystallized with a minimum amount of diethyl ether to afford **067** (509.0 mg, 85% yield) as small white crystals.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of **067**

δ 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 7H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 2.4 Hz,

2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) of **067**

δ 143.60, 135.97, 134.86, 129.49, 128.77, 128.67, 128.10, 127.84, 76.24, 74.05, 49.75, 35.50, 21.56.

Procedure A was used (1.7 mmol = 1 equiv). **072** was purified by flash chromatography on silica gel to give the compound as a colorless oil (24%, 145.8 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 7.79 (d, $J=8.3$, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 7H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

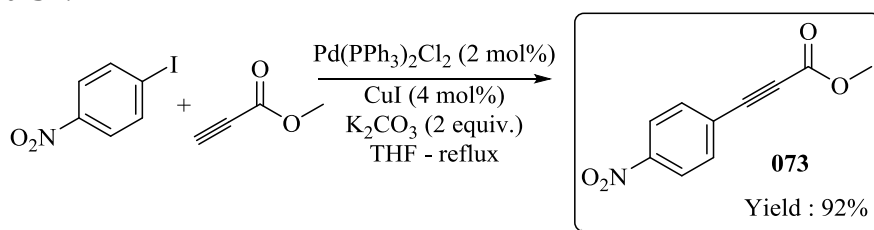
δ = 153.10, 144.29, 135.42, 134.50, 130.00, 129.04, 128.99, 128.55, 127.93, 80.41, 77.48, 52.92, 50.58, 35.71, 21.78.

MW: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 357.42

HRMS (APCI): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}^{32}\text{S}$: 358.1108, Found: 358.1108.

4.2. Procedure B for propiolate synthesis

A similar procedure as found in the literature was used for the synthesis of **073**⁹⁴.



To a solution of 1-iodo-4-nitrobenzene, (0.597 g, 2.4 mmol, 1 equiv.) and of methyl propiolate (0.85 mL, 9.6 mmol, 4 equiv.) in THF (7 mL) were added $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (33.7 mg, 0.048 mmol, 2mol %), CuI (36.5 mg, 8 mol %) and K_2CO_3 (0.663 g, 4.8mmol, 2 equiv.). The obtained mixture was stirred at 65 °C during four hours. Subsequently, the THF was evaporated under vacuum and the

residual was extracted with diethyl ether. The crude product was purified by silica gel column chromatography (hexane/dichloromethane). Light yellow crystals were obtained in 92% yield (453.0 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 8.34 – 8.15 (m, 2H), 7.85 – 7.62 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 153.85, 148.73, 133.85, 126.36, 123.91, 84.01, 83.28, 53.28.

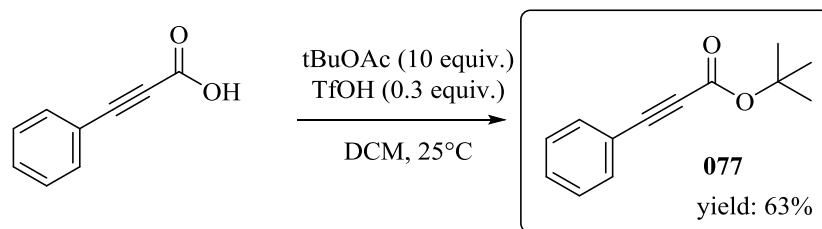
MW: C₁₀H₇NO₄: 205.17 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₁₀H₈NO₄: 206.0448, found: 206.0448

Spectral data were identical to those found to the literature⁹⁴

4.3. Procedure C for propiolate synthesis (esterification)

❖ tert-butyl 3-phenylpropiolate 077



To a solution of phenylpropionic acid (1.46 g, 10 mmol, 1 equiv.) in 100 mL of DCM at 25°C was added tBuOAc (13.6 mL, 100 mmol, 10 equiv.) and TfOH (0.26 mL, 3 mmol, 0.3 equiv.) dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours and carefully washed with saturated NaHCO₃. The aqueous layer was extracted 3 times with DCM and the combined extracts were wash with saturated NaCl then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography to give **077** (63%, 1.274 g) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 1.55 (s, 9H).

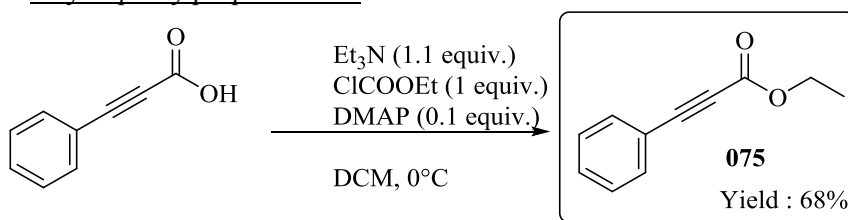
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ = 153.30, 133.01, 130.44, 128.62, 120.14, 83.95, 83.67, 82.18, 28.22.

MW: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 202.25 g/mol

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$: 203.1067, Found: 203.1068.

❖ Ethyl 3-phenylpropiolate **075**



To a solution of phenylpropionic acid (1.46 g, 10 mmol, 1 equiv.), Ethyl chloroformate (0.96 mL, 10 mmol, 1 equiv.), and triethylamine (1.53 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) in DCM at 0°C was added DMAP (0.12 g, 1 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was stirred at 0°C for 30 min, diluted with DCM, and washed with saturated NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with DCM and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography to give **075** as a yellow oil (68%, 1.184 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 3H), 4.30 (q, $J=7.2$, 2H), 1.36 (t, $J=7.1$, 3H).

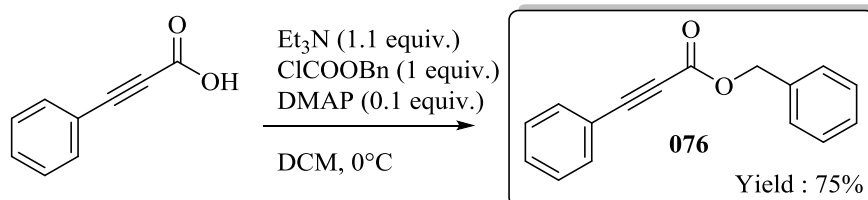
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ = 154.24, 133.13, 130.74, 128.70, 119.80, 86.21, 80.85, 62.25, 14.24.

MW: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: 174.20 g/mol

HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2$: 175.0754, Found: 175.0756.

❖ Benzyl 3-phenylpropiolate **076**



To a solution of phenylpropionic acid (1.46 g, 10 mmol, 1 equiv.), Benzyl chloroformate (1.43 mL, 10 mmol, 1 equiv.), and triethylamine (1.53 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) in DCM at 0°C was added DMAP (0.12 g, 1 mmol, 0.1 equiv.). The resulting solution was stirred at 0°C for 30 min, diluted with DCM, and washed with saturated NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with DCM and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography to give **076** as a yellow oil (75%, 1.772 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 8H), 5.27 (s, 2H).

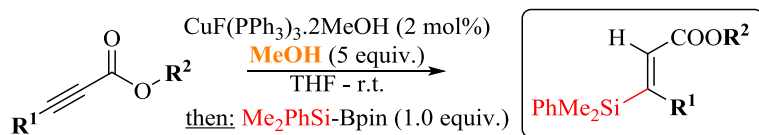
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ 154.05, 135.10, 133.16, 130.82, 128.82, 128.76, 128.71, 119.72, 86.88, 80.66, 67.85.

MW: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$: 236.27 g/mol

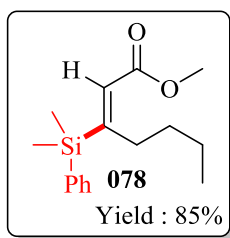
HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2$: 237.0910, Found: 237.0909.

5. Propiolate Silylcupration



A flame-dried Schlenk flask is charged with the propiolate (0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{CuF(PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ (4.7mg, 0.005 mmol, 2 mol%) and 1mL of THF. After 1 min the methanol (0.05 mL, 1.25 mmol, 5 equiv.) is added and the mixture is stirred for an additional minute. Then, the $\text{PhMe}_2\text{Si-Bpin}$ (66 μL , 0.25 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise until changes color to yellow. (If the solution is previously colored the changing color is not observed). The solution is then rapidly filtered on a plug of silica gel (eluted with petroleum ether/ Et_2O : 2/1). The filtrate was concentrated *in vacuo* to obtain a colorless residue. The resulting oil was purified by column chromatography to give the desired product.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-2-enoate **078**



General procedure was used with alkyne **056**. The desired product was obtained with an isolated yield of 85% (d.r. : >95/>5) (58.7 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

δ = 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.64 (dd, $J=8.4, 6.4$, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 4H), 0.86 – 0.79 (m, 3H), 0.42 (s, 6H).

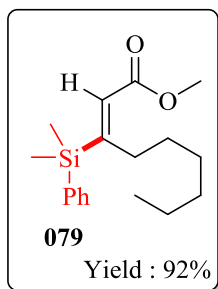
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ = 165.77, 165.35, 136.70, 134.14, 129.53, 128.03, 127.49, 51.04, 31.92, 31.49, 23.30, 13.91, -3.13.

MW: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: 276.45 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2^{28}\text{Si}$: 277.1618, found: 277.1618.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)non-2-enoate **079**



General procedure was used with alkyne **057**. The desired product was obtained with an isolated yield of 92% (d.r. : >95/>5)(70.0 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (t, *J*=7.4, 2H), 1.29 – 1.15 (m, 8H), 0.84 (t, *J*=6.9, 3H), 0.42 (s, 6H).

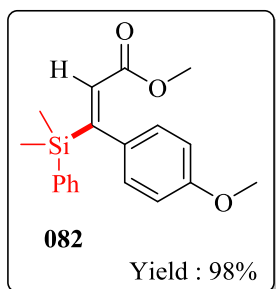
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.80, 165.37, 136.74, 134.16, 129.54, 128.05, 127.48, 51.07, 31.82, 31.64, 29.93, 29.79, 22.71, 14.20, -3.12.

MW: C₁₈H₂₈O₂Si : 304.50 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₈H₂₉O₂²⁸Si: 305.1931, found: 305.1932.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate **082**



General procedure was used with alkyne **059**. The desired product was obtained with an isolated yield of 98% (d.r. : >95/>5)(80.0 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 6.82 – 6.75 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 0.37 (s, 6H).

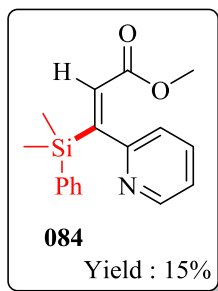
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.80, 161.80, 158.24, 136.00, 134.34, 133.09, 129.68, 128.88, 128.06, 127.41, 113.41, 55.20, 51.27, -3.40.

MW: C₁₉H₂₂O₃Si : 326.47 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₉H₂₃O₃²⁸Si²³: 327.1411 found: 327.1412.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-(pyridin-2-yl)acrylate **084**



General procedure was used with alkyne **060**. The desired product was obtained with an isolated yield of 15% (11.2 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 8.58 – 8.51 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 0.43 (s, 6H).

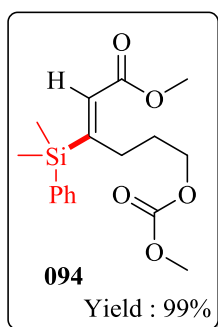
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

δ = 167.01, 155.67, 154.98, 149.01, 137.07, 136.41, 135.13, 133.81, 128.73, 127.63, 121.76, 121.36, 51.54, -0.92.

MW: C₁₇H₁₉NO₂Si : 297.43 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₇H₂₀O₂N²⁸Si: 298.1258, found: 298.1259.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-((methoxycarbonyl)oxy)hex-2-enoate **094**



094

General procedure was used with alkyne **068**. The desired product was obtained with an isolated yield of 99% (d.r. : >95/>5). (83.3 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 4.07 (t, J=6.5, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 0.44 (s, 6H).

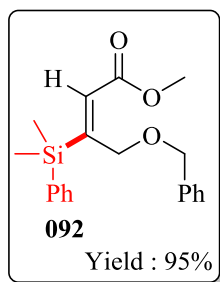
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.63, 163.71, 155.97, 136.26, 134.21, 129.80, 128.61, 128.24, 68.25, 54.82, 51.26, 28.80, 27.82, -3.22..

MW: C₁₇H₂₄O₅Si : 336.46 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₇H₂₅O₅²⁸Si: 337.1466, found: 337.1466.

❖ Methyl (E)-4-(benzyloxy)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)but-2-enoate **092**



General procedure was used with alkyne **069**. The desired product was obtained with an isolated yield of 95% (d.r. : >95/>5). (80.9 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 6H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 5.96 (t, *J*=2.3, 1H), 4.76 (d, *J*=2.3, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 0.46 (s, 6H).

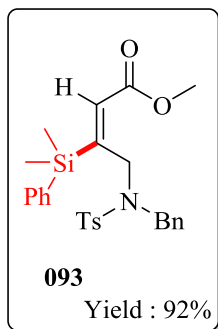
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.86, 163.96, 138.23, 137.60, 134.26, 129.19, 128.32, (br) 127.86, 127.53, 126.63, 73.23, 72.31, 51.35, -1.93.

MW: C₂₀H₂₄O₃Si: 340.49 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₂₀H₂₅O₃²⁸Si: 341.1567, found: 341.1567.

❖ Methyl (E)-4-((N-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-3-(dimethyl(phenyl)silyl) but-2-enoate **093**



General procedure was used with alkyne **072**. The desired product was obtained with an isolated yield of 92% (d.r. : >95/>5) (113.5 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.60 (d, *J*=8.3, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 5H), 7.28 – 7.11 (m, 5H), 7.09 – 6.96 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.56 (d, *J*=1.1, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 0.45 (s, 6H).

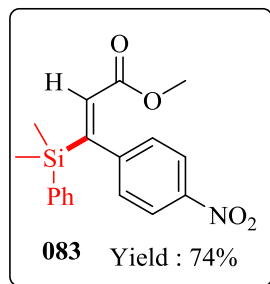
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.57, 158.72, 143.27, 136.47, 136.16, 135.94, 134.19, 131.64, 129.65, 129.43, 129.28, 128.09, 127.94, (br)127.43, 52.74, 51.24, 47.99, 21.52, -2.83.

MW: C₂₇H₃₁NO₄SSi: 493.69 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₂₇H₃₂NO₄³²S²⁸Si: 494.1822, found: 494.1816.

❖ Methyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-(4-nitrophenyl)acrylate **083**



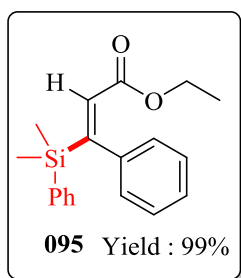
General procedure was used with alkyne **073**. The desired product was obtained with an isolated yield of 74% (d.r. : >95/>5) (91.3 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 8.16 (d, *J*=8.8, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 0.54 (s, 6H).

MW: C₂₇H₃₁NO₄SSi : 493.69 g/mol

❖ Ethyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-phenylacrylate **095**



General procedure was used with alkyne **075**. The desired product was obtained with an isolated yield of 99% (d.r. : >95/>5) (76.8 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.13 (m, 3H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.97 (q, *J*=7.1, 2H), 1.02 (t, *J*=7.1, 3H), 0.42 (s, 6H).

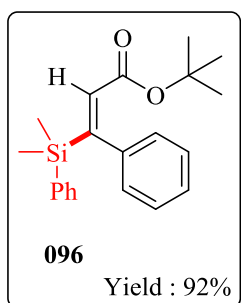
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.43, 161.35, 141.26, 135.74, 134.35, 129.68, 129.57, 128.02, 127.79, 126.15, 126.08, 60.07, 13.94, -3.56.

MW: C₁₉H₂₂O₂Si : 310.47 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₉H₂₃O₂²⁸Si: 311.1461, found: 311.1456.

❖ Tert-butyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-phenylacrylate **096**



General procedure was used with alkyne **077**. The desired product was obtained with an isolated yield of 92% (d.r. : >95/>5) (77.9 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 3H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.36 (s, 6H).

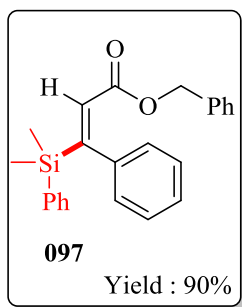
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.38, 158.18, 141.56, 135.98, 134.39, 131.90, 129.60, 127.98, 127.74, 126.45, 125.95, 80.52, 27.75, -3.51.

MW: C₂₁H₂₆O₂Si : 338.52 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₁₇H₁₇O₂²⁸Si: 283.1149, found: 283.1147 (M+H – tBu).

❖ **Benzyl (E)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-phenylacrylate 097**



General procedure was used with alkyne **076**. The desired product was obtained with an isolated yield of 90% (d.r. : >95/>5) (83.8 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 6H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 0.43 (s, 6H).

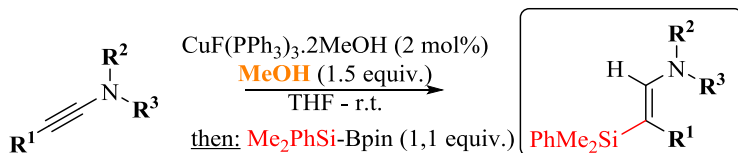
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 165.18, 162.07, 141.14, 135.75, 135.63, 134.35, 129.72, 129.05, 128.45, 128.33, 128.11, 128.04, 127.94, 126.27, 126.07, 66.12, -3.56.

MW: C₂₄H₂₄O₂Si : 372.54 g/mol

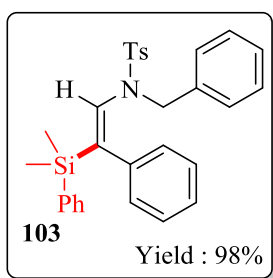
HRMS (APCI): Calcd for C₂₄H₂₅O₂²⁸Si: 373.1618, found: 373.1614.

6. Ynamide Silylcupration



A flame-dried Schlenk flask is charged with the ynamide (0.25 mmol, 1 equiv.), CuF.(PPh₃)₃.2MeOH (4.7mg, 0.005 mmol, 2 mol%) and 1 mL of THF. After 1 min methanol (0.015 mL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.) is added and the mixture is stirred for one additional minute. Then, PhMe₂Si-Bpin (0.075 mL, 0.275 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise until a color change color to yellow (if the solution is previously colored the color change is not observed). After 5 minutes, the solution is rapidly filtered on a plug of silica gel (eluted with petroleum ether/ Et₂O : 2/1). The filtrate was concentrated *in vacuo* to obtain a colorless residue. The resulting oil was purified by column chromatography to give the desired product.

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenylvinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **103**



General procedure was used with ynamide **102**. The desired product was obtained with an isolated yield of 98% (121.9 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.61 (d, *J*=8.2, 2H), 7.34 – 7.15 (m, 10H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.20 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

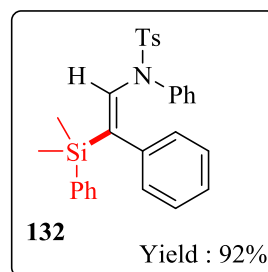
δ = 143.73, 139.08, 137.66, 136.59, 136.46, 134.14, 131.36, 130.48, 129.80, 129.19, 128.14, 128.01, 127.97, 127.85, 127.61, 127.24, 127.20, 126.28, 50.55, 21.72, -2.77.

MW: C₃₀H₃₁NO₂SSi : 497.73 g/mol

HRMS(APCI): Calcd for C₃₀H₃₂NO₂³²S²⁸Si: 498.1917 found: 498,.1912

❖ *(E)*-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenylvinyl)-4-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide **132**

General procedure was used with ynamide **129**. The desired product was obtained with an isolated yield of 92% (111.3 mg).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.31 (d, J =8.3, 2H), 7.19 (d, J =8.2, 2H), 6.95 – 6.80 (m, 7H), 6.59 – 6.54 (m, 2H), 6.46 – 6.39 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.29 (s, 6H).

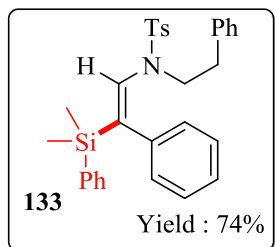
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 143.92, 139.24, 138.75, 137.44, 134.98, 134.82, 134.35, 129.60, 129.55, 129.35, 128.76, 128.44, 128.16, 127.94, 127.82, 127.47, 127.18, 125.13, 21.74, -2.95.

MW: C₂₉H₂₉NO₂SSi: 483.70 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₉H₃₀NO₂³²S²⁸Si: 484.1761, found: 484.1765.

❖ *(E)*-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenylvinyl)-4-methyl-N-phenethylbenzenesulfonamide **133**



General procedure was used with ynamide **116**. The desired product was obtained with an isolated yield of 74% (94.7 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.57 (d, J =8.3, 2H), 7.48 (dd, J =7.3, 2.1, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J =8.1, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 6H), 6.73 – 6.66 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 5H), 0.32 (s, 6H).

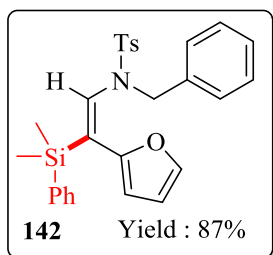
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 143.76, 139.43, 138.32, 137.59, 136.45, 134.24, 133.17, 131.54, 129.84, 129.38, 128.82, 128.40, 128.34, 128.28, 127.96, 127.16, 126.42, 126.37, 48.52, 34.91, 21.72, -2.72.

MW: C₃₁H₃₃NO₂SSi: 511.75 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₄O₂N³²S²⁸Si: 512.2075, Found: 512.2076.

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(furan-2-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **142**



General procedure was used with ynamide **120**. The desired product was obtained with an isolated yield of 87% (106.1 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 (d, J =8.3, 2H), 7.37 – 7.11 (m, 11H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.27 – 6.23 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 4.38 (s, 2H),

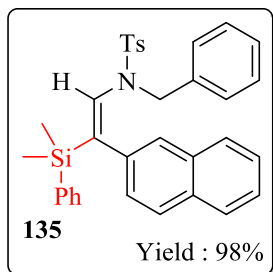
2.43 (s, 3H), 0.28 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 151.34, 143.77, 141.39, 137.55, 136.26, 135.91, 134.07, 132.42, 129.73, 129.18, 128.28, 128.13, 127.81, 127.48, 127.36, 120.63, 111.16, 109.96, 50.73, 21.69, -2.36.

MW: C₂₈H₂₉NO₃SSi : 487.69 g/mol

HRMS(ESI): Calcd for C₂₈H₃₀O₃N ³²S ²⁸Si: 488.1710, Found: 488.1709.

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **135**



General procedure was used with ynamide **117**. The desired product was obtained with an isolated yield of 98% (134.2 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 δ = 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J =8.3, 2H), 7.50 (d, J =8.4, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 6H), 7.30 – 7.24 (m, 4H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 6.76 (d, J =6.8, 2H), 6.65 (s, 1H),

6.63 (bs, 1H), 6.54 (dd, J =8.4, 1.7, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.22 (s, 6H).

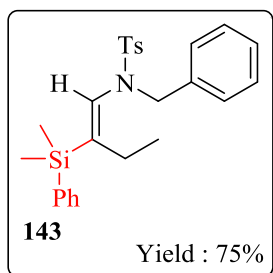
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 143.78, 137.64, 136.77, 136.64, 136.36, 134.19, 133.09, 131.97, 131.68, 130.81, 129.92, 129.27, 128.11, 127.91, 127.78, 127.65, 127.62, 127.46, 127.30, 127.26, 126.81, 126.28, 125.95, 125.63, 50.71, 21.81, -2.70.

MW: C₃₄H₃₃NO₂SSi : 547.79 g/mol

HRMS(APCI): Calcd for C₃₄H₃₄NO₂ ³²S ²⁸Si: 548.2074 found: 548.2074

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)but-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **143**



General procedure was used with ynamide **125**. The desired product was obtained with an isolated yield of 75% (84.3 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.62 (d, *J*=8.1, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 12H), 5.23 (t, *J*=0.5, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (q, *J*=7.6, 2H), 0.51 (t, *J*=7.6, 3H), 0.28 (s, 6H).

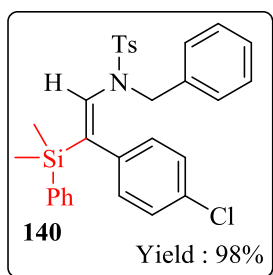
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 148.39, 143.60, 137.98, 135.81, 134.79, 134.02, 132.42, 129.66, 129.42, 129.13, 128.40, 127.89, (br) 127.81, 54.70, 23.31, 21.67, 13.36, -2.19.

MW: C₂₆H₃₁NO₂SSi: 449.68 g/mol

HRMS(ESI): (m/z)Calcd for C₂₆H₃₂NO₂³²S²⁸Si: 450.1918 found: 450.1919

❖ ((E)-N-benzyl-N-(2-(4-chlorophenyl)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **140**



General procedure was used with ynamide **119**. The desired product was obtained with an isolated yield of 98% (130.4 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.60 (d, *J*=8.3, 2H), 7.38 – 7.16 (m, 10H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, *J*=8.5, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.21 (s, 6H).

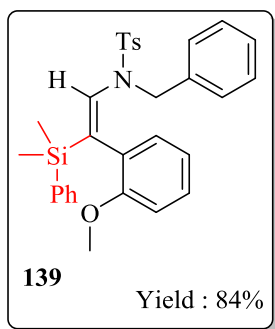
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 152.37, 143.95, 137.50, 137.22, 136.33, 136.08, 134.13, 132.14, 132.03, 129.90, 129.43, 129.37, 128.24, 128.06, 127.96, 127.55, 127.35, 127.29, 51.00, 21.76, -2.87.

MW: C₃₀H₃₀ClNO₂SSi: 532.17 g/mol

HRMS(ESI): Calcd for C₃₀H₃₁NO₂³⁵Cl³²S²⁸Si: 532.1528 found: 432.1532

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(2-methoxyphenyl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **139**



General procedure was used with ynamide **123**. The desired product was obtained with an isolated yield of 84% (110.8 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.56 (d, J =8.2, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 7H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 7.06 (td, J =8.0, 1.7, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.60 – 6.50 (m, 2H), 6.29 – 6.00 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.18 (s,

6H).

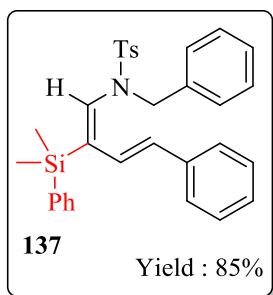
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

(In progress)

MW: C₃₁H₃₃NO₃SSi : 527.75 g/mol

HRMS(ESI): Calcd for C₃₁H₃₄NO₃³²S²⁸Si: 528.2023 found: 528.2027

❖ *N*-benzyl-*N*-((1*E*,3*E*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **137**



General procedure was used with ynamide **124**. The desired product was obtained with an isolated yield of 85% (111.3 mg) .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.67 (d, *J*=8.3, 2H), 7.37 – 7.13 (m, 15H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (dd, *J*=16.6, 0.9, 1H), 6.18 (d, *J*=16.6, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.40 (s, 3H),

0.36 (s, 6H).

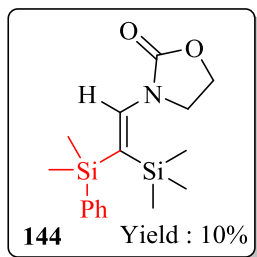
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 143.89, 137.76, 137.46, 136.17, 135.57, 135.34, 134.42, 134.03, 133.27, 129.81, 129.29, 128.58, (br) 128.52, 127.98, 127.75, (br) 127.61, 126.55, 126.49, 54.20, 21.67, -1.79.

MW: C₃₂H₃₁NO₂SSi : 523.77 g/mol

HRMS(ESI): Calcd for C₃₂H₃₄NO₂³²S²⁸Si: 524.2074 Found: 424.2076

❖ *(E)*-*N*-benzyl-*N*-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(trimethylsilyl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **144**



General procedure was used with the ynamide **130**. The desired product was obtained with an isolated yield of 10% (13.1 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 0.47 (s,

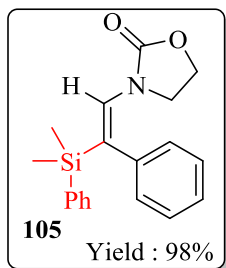
6H), 0.15 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 147.60, 134.21, 134.00, 129.65, 128.88, 128.20, 127.69, 61.92, 47.79, -0.58, -2.05.

MW: C₁₆H₂₅NO₂Si₂ : 319.55 g/mol

❖ (E)-3-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenylvinyl)oxazolidin-2-one 105



General procedure was used with ynamide **104**. The desired product was obtained with an isolated yield of 98% (79.3 mg).

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_A and H_D ; H_A and H_E ; H_B and H_D ; H_B and

H_E; and between H_C and H_D ;The major product was assigned to the *E* isomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

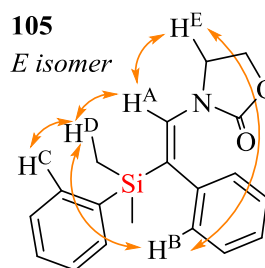
δ = 7.49 – 7.43 (m, 2H_C), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 6.93 – 6.85 (m, 2H_B), 6.82 (s, 1H_A), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H_E), 0.36 (s, 6H_B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

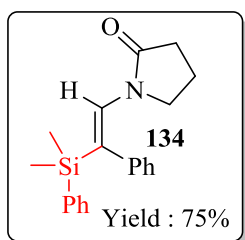
δ = 156.92, 139.29, 137.39, 134.18, 129.40, 129.37, 129.28, 127.84, 127.68, 126.22, 121.28, 62.49, 44.84, -3.06.

MW: C₁₉H₂₁NO₂Si : 323.47 g/mol

HRMS(APCI): Calcd for C₁₉H₂₂NO₂²⁸Si: 324.1414 found: 324.1414



❖ (E)-1-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-phenylvinyl)pyrrolidin-2-one 134



General procedure was used with ynamide **107**. The desired product was obtained with an isolated yield of 75% (60.3 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=7.1, 2H), 2.32 (t, *J*=8.1, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 0.35 (s, 6H).

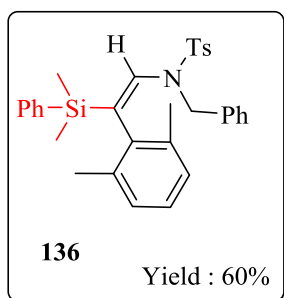
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 175.38, 140.34, 137.84, 134.25, 129.29, 129.24, 129.19, 127.82, 127.58, 125.96, 121.99, 48.20, 30.46, 18.56, -2.90.

MW: C₂₀H₂₃NOSi : 321.50 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for $C_{20}H_{24}O_1N_1^{28}Si$: 322.1622, Found: 322.1631.

❖ (E)-N-benzyl-N-(2-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-(2,6-dimethylphenyl)vinyl)-4-methylbenzenesulfonamide **136**



General procedure was used with 10 mol % of $CuF.(PPh_3)_3.2MeOH$ and ynamide **122**. The desired product was obtained with an isolated yield of 60% (78.9 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ = 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.21 (d, J =8.0, 2H), 7.13 (dd, J =5.1, 1.9, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.80 – 6.61 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 0.22 (s, 6H).

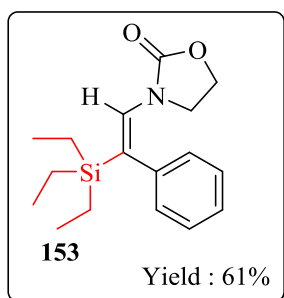
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)

δ = 143.90, 139.10, 137.63, 137.18, 137.06, 136.02, 134.14, 131.66, 129.92, 129.31, 128.09, 128.02, 127.32, 127.11, 127.08, 126.63, 126.05, 119.54, 48.86, 21.82, 20.45, -1.71.

MW: $C_{32}H_{35}NO_2SSi$: 525.78 g/mol

HRMS(APCI): Calcd for $C_{32}H_{36}NO_2^{32}S^{28}Si$: 526.2231 Found: 526.2232

❖ (E)-3-(2-phenyl-2-(triethylsilyl)vinyl)oxazolidin-2-one **153**



General procedure was used with ynamide **049** and silylborane **023**. The desired product was obtained with an isolated yield of 61% (46.3 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ = 7.31 – 7.14 (m, 5H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 0.92 (t, J =7.8, 9H), 0.58 (q, J =7.8, 6H).

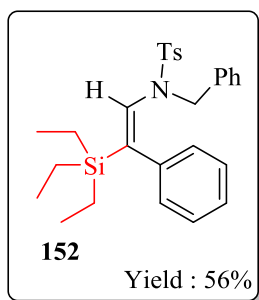
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)

δ = 157.03, 140.23, 129.07, 129.03, 127.85, 126.13, 119.84, 77.58, 77.16, 76.74, 62.49, 45.00, 7.38, 2.86.

MW: $C_{17}H_{25}NO_2Si$: 303.48 g/mol

HRMS(ESI): Calcd for $C_{17}H_{26}NO_2Si$: 304.1727 Found: 304.1729

❖ (E)-N-benzyl-4-methyl-N-(2-phenyl-2-



(triethylsilyl)vinyl)benzenesulfonamide 152

General procedure was used with ynamide **102** and silylborane **023**. The desired product was obtained with an isolated yield of 56% (66.9 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ = 7.70 (d, $J=8.1$, 2H), 7.35 (d, $J=8.1$, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.01 (m, 3H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.35 (d, $J=7.9$, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.76 (t, $J=7.8$, 9H), 0.45 (q, $J=8.2$, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)

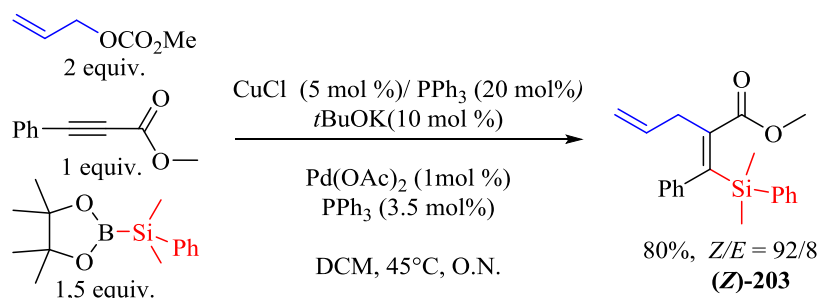
δ = 143.70, 139.77, 136.83, 136.49, 130.59, 130.37, 129.80, 128.12, 128.05, 127.70, 127.62, 127.28, 127.19, 126.12, 50.65, 14.21, 7.09, 2.95.

MW: $C_{28}H_{35}NO_2SSi$: 477.74 g/mol

LRMS(ESI): (m/z) Calcd for $C_{28}H_{36}NO_2SSi$: 478.2 found: 478.0

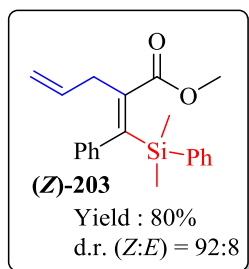
7. Dual catalysis

7.1. General procedure A for the dual catalysis reaction



A flame-dried Schlenk is charged sequentially with the palladium acetate (1.2 mg, 0.005 mmol, 0.01 eq.), PPh₃ (4.6 mg, 0.0175 mmol, 0.035 eq.) and 0.4 mL of DCM. The reaction mixture is stirred at room temperature. After 5 min the allylcarbonate (0.12 mL, 1 mmol, 2.0 eq.) is added and the mixture is stirred for an additional 5 min. Simultaneously another flame-dried Schlenk is charged with CuCl (2.5 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq.), PPh₃ (26.2 mg, 0.1 mmol, 0.2 eq.) and K^tBu (5.8 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) in 0.4 mL of DCM and stirred for 1 min. Once the palladium acetate is totally dissolved, the palladium mixture was transferred into the Schlenk containing the copper catalyst followed immediately by the methylphenylpropiolate (80.1 mg in 0.4 mL of DCM, 0.5 mmol, 1 eq.). The mixture is then immediately heated to 45°C and PhMe₂Si-Bpin (0.21 mL, 0.75 mmol, 1.5 eq.) was quickly added with a syringe.

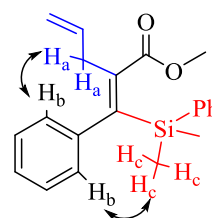
After 24 hours, 0.7 mL of petroleum ether/ether (4/1) is added to the reaction mixture. The solution is then filtered on a plug of silica gel (eluted with petroleum ether/ Et₂O : 4/1). The filtrate was concentrated in vacuo to obtain a colorless residue. TMS was selected as internal calibration and the 1,4-Dinitrobenzene was used as an internal standard. The yield and the diastereoisomeric ratio were determined by NMR analysis. The residue was purified by HPLC chromatography or flash chromatography to give the desired product (Z)-203.

❖ Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (Z)-203

General procedure A was used with alkyne **049**. The desired product was obtained with a NMR yield of 80% (d.r. : 92/8)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 35/65, 4.5 mL/min, 220 nm, t_R = 5.934 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

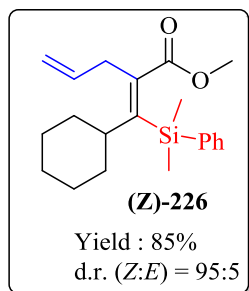
δ = 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 5H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H_b), 5.64 (ddt, *J*=16.6, 10.2, 6.4, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 (dt, *J*=6.3, 1.4, 2H_a), 0.20 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.30, 152.02, 142.87, 142.79, 138.58, 135.26, 133.67, 128.75, 128.29, 127.67, 126.86, 126.07, 116.16, 51.36, 36.26, -0.73.

MW: C₂₁H₂₄O₂Si: 336.51 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₁H₂₄O₂²⁸Si²³Na: 359.1438, found: 359.1437.

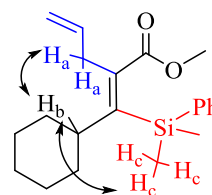
❖ Methyl 2-(cyclohexyl(dimethyl(phenyl)silyl)methylene)pent-4-enoate(Z)-226

General procedure A was used with alkyne **058**. The desired product was obtained with a NMR yield of 85% (d.r. : 95/5).

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 20/80, 4.5 mL/min, 220

nm, t_R = 4.505 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

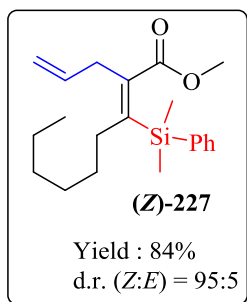
δ = 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 5.77 (ddt, *J*=16.2, 10.1, 6.0, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 3.22 (dt, *J*=6.0, 1.5, 2H_a), 3.16 (s, 3H), 2.59 – 2.45 (m, 1H_b), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 3H), 1.23 – 1.05 (m, 3H), 0.44 (s, 6H_c).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 100.73, 95.67, 93.54, 92.95, 91.71, 91.40, 90.08, 89.82, 86.96, 70.63, 68.79, 66.78, 65.58, 64.55, 64.32, 58.02.

MW: C₂₁H₃₀O₂Si : 342.55 g/mol

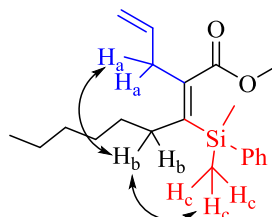
HRMS (ESI): Calcd for C₂₁H₃₀O₂²⁸Si²³Na: 365.1907, found: 365.1908.

❖ Methyl 2-allyl-3-(dimethyl(phenyl)silyl)non-2-enoate (**Z**)-227

General procedure A was used with alkyne **057**. The desired product was obtained with a NMR yield of 84% (d.r. : 95/5).

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5 μ m column (H₂O/CH₃CN : 20/80, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 6.331 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

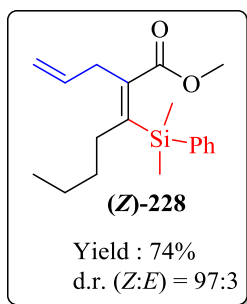
δ = 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 5.90 – 5.73 (m, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (dt, J =6.1, 1.5, 2H_a), 2.32 – 2.20 (m, 2H_b), 1.32 – 1.16 (m, 8H), 0.86 (t, J =6.8, 3H), 0.41 (s, J =3.2, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.60, 151.62, 140.94, 139.85, 135.58, 133.57, 128.53, 127.62, 115.71, 51.21, 34.20, 33.27, 31.68, 29.83, 29.75, 22.74, 14.20, -0.43.

MW: C₂₁H₃₂O₂Si : 344.57 g/mol

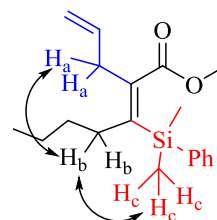
HRMS (ESI): Calcd for C₂₁H₃₂O₂²⁸Si²³Na: 367.2063, Found: 367.2063.

❖ Methyl 2-allyl-3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-2-enoate (Z)-228

General procedure A was used with alkyne **056**. The desired product was obtained with a NMR yield of 74% (d.r. : 97/3).

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5 μ m column (H₂O/CH₃CN : 25/75, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 3.863 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

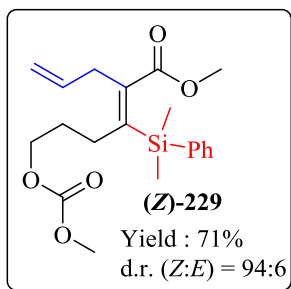
δ = 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 5.81 (ddt, J =16.2, 10.1, 6.1, 1H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (dt, J =6.1, 1.5, 2H_a), 2.31 – 2.22 (m, 2H_b), 1.32 – 1.24 (m, 4H), 0.85 (t, J =6.9, 3H), 0.42 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.55, 151.58, 140.96, 139.83, 135.55, 133.55, 128.52, 127.60, 115.70, 51.18, 34.17, 32.91, 31.87, 23.19, 13.93, -0.43.

MW: C₁₉H₂₈O₂Si : 316.52 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₁₉H₂₈O₂²⁸Si²³Na: 339.1751, found: 339.1752.

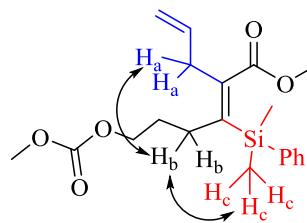
❖ Methyl 2-allyl-7-(benzyloxy)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-2-enoate (Z)-229

General procedure A was used with alkyne **068**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 71% (d.r. : 94/6).

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3) as eluent to give the compound as colorless oil.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c . The major product was assigned to the Z isomer



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

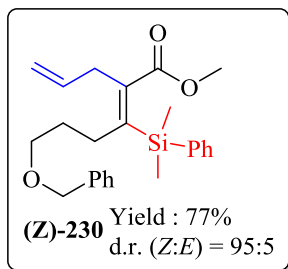
δ = 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 5.80 (ddt, $J=16.3, 10.2, 6.0$, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 2H), 4.03 (t, $J=6.4$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (dt, $J=6.0, 1.5$, 2H_a), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H_b), 0.43 (s, 6H_c).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

δ = 169.47, 155.89, 149.61, 142.18, 139.31, 135.17, 133.60, 128.74, 127.72, 115.98, 77.58, 77.16, 76.74, 67.77, 54.87, 51.36, 34.26, 29.14, 28.72, -0.61.

MW: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$: 376.52 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5^{28}\text{Si}^{23}\text{Na}$: 399.1598, found: 399.1599

❖ Methyl 2-allyl-7-(benzyloxy)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-2-enoate (Z)-230

General procedure A was used with alkyne **070**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 77% (d.r. : 95/5)

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (95:5) as eluent to give the compound as colorless oil

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

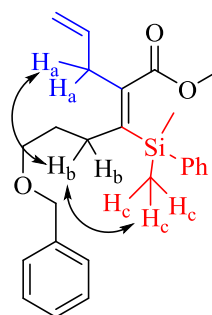
δ = 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 8H), 5.81 (ddt, J=16.2, 10.1, 6.1, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 2H), 4.45 (s, J=5.1, 2H), 3.38 (t, J=6.4, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (d, J=6.1, 2H_a), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H_b), 0.42 (s, J=5.7, 6H_c).

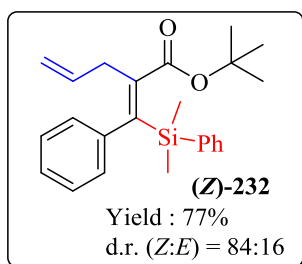
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.54, 150.65, 141.67, 139.63, 138.65, 135.41, 133.58, 128.59, 128.47, 127.63, 127.63, 115.80, 72.93, 70.10, 51.25, 34.18, 29.84, 29.67, -0.47.

MW: C₂₅H₃₂O₃Si: 376.52 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₅H₃₂O₃²⁸Si²³Na: 431.2013, found: 421.2012



❖ Tert-butyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate(Z)-232

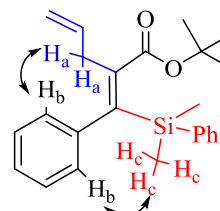
General procedure A was used with alkyne **077**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 77% (d.r. : 84/16)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5μm column (H₂O/CH₃CN : 30/70, 4.5 mL/min,

220 nm, tR = 11.379 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer.



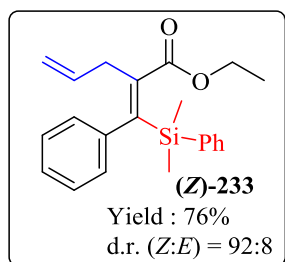
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 – 7.46 (m, 2H),

7.30 – 7.20 (m, 5H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 2H_b), 5.66 (ddt, J=16.7, 10.2, 6.4, 1H), 4.96 – 4.81 (m, 2H), 2.86 (dt, J=6.4, 1.4, 2H_a), 1.27 (s, 9H), 0.23 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.90, 152.15, 144.12, 143.43, 139.32, 135.76, 134.03, 128.48, 128.15, 127.50, 126.93, 125.81, 115.94, 81.06, 36.51, 28.00, -0.29.

MW: C₂₄H₃₀O₂Si : 378.59 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₄H₃₀O₂²⁸Si²³Na: 401.1907, found: 401.1908.

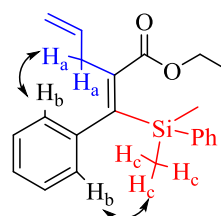
❖ Ethyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (Z)-233

General procedure A was used with alkyne **075**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 76% (d.r. : 92/8)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 30/70, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 5.416 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

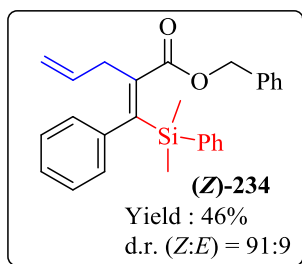
δ = 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H_b), 5.66 (ddt, *J*=16.7, 10.2, 6.4, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 2H), 3.79 (q, *J*=7.1, 2H), 2.91 (d, *J*=6.4, 2H_a), 1.07 (t, *J*=7.1, 3H), 0.22 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 168.97, 151.56, 143.16, 142.85, 138.66, 135.31, 133.83, 128.69, 128.25, 127.58, 126.90, 126.00, 116.17, 60.68, 36.31, 14.04, -0.64.

MW: C₂₂H₂₆O₂Si: 350.53 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₂H₂₆O₂²⁸Si²³Na: 373.1594, found: 373.1594.

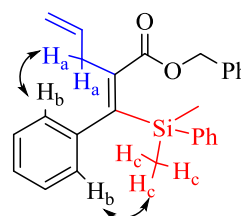
❖ Benzyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (Z)-234

General procedure A was used with alkyne **076**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 46% (d.r. : 91/9).

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 30/70, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 8.362 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

δ = 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 8H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 6.93 – 6.89 (m, 2H_b), 5.64 (ddt, J=16.7, 10.2, 6.4, 1H), 4.91 – 4.80 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.91 (d, J=6.4, 2H_a), 0.20 (s, 6H_c).

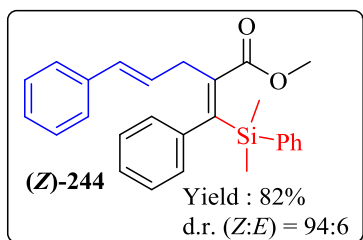
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

δ = 168.79, 152.46, 142.77, 138.55, 135.80, 135.20, 133.95, 133.58, 128.77, 128.53, 128.48, 128.27, 128.23, 127.63, 126.85, 126.06, 116.30, 66.48, 36.23, -0.73.

MW: C₂₇H₂₈O₂Si : 412.60 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₈O₂²⁸Si²³Na: 435.1751, found: 435.1751.

❖ Methyl-2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)-5-phenylpent-4-enoate
(Z)-244



General procedure A was used the alkyne **049** and cinnamyl methyl carbonate **241**. The desired product was obtained with a NMR yield of 82% (d.r. : 94/6).

The major isomer was purified by HPLC.

HPLC analyses using a waters X-Bridge C18

50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 25/75, 4.5 mL/min, 220 nm, t_R = 5.826 min.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.33 – 7.14 (m, 11H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.13 (d, *J*=15.8, 1H), 5.99 (dt, *J*=15.8, 6.5, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.04 (dd, *J*=6.5, 0.9, 2H), 0.20 (s, *J*=3.3, 6H).

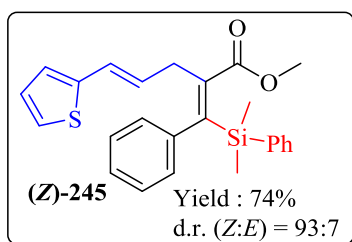
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.13, 152.40, 142.68, 142.65, 138.44, 137.57, 133.54, 131.33, 128.66, 128.44, 128.24, 127.58, 127.07, 126.88, 126.78, 126.11, 126.03, 51.33, 35.44, -0.81.

MW: C₂₇H₂₈O₂Si : 412.60 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₈O₂²⁸Si: 413.1931, found: 413.1929

❖ Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)-5-(thiophen-2-yl)pent-4-enoate (**Z**)-245



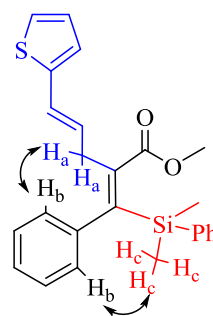
General procedure A was used with the alkyne **049** and the Methyl (3-(thiophen-2-yl)allyl) carbonate **238**. The desired product was obtained with a NMR yield of 74% (d.r. : 93/7)

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3) as eluent to give the compound as yellow oil.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=5.1, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H_b+1H), 6.81 (d, *J*=3.4, 1H), 6.26 (d, *J*=15.6, 1H), 5.85 (dt, *J*=15.6, 6.8, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.02 (dd, *J*=6.8, 1.3, 2H_a), 0.22 (s, 6H_c).



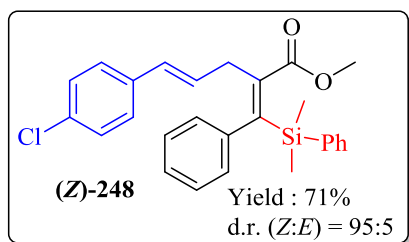
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 169.11, 152.89, 142.80, 142.75, 142.40, 138.53, 133.62, 128.78, 128.37, 127.69, 127.29, 126.81, 126.15, 124.80, 124.63, 123.58, 51.48, 35.30, -0.69.

MW: C₂₅H₂₆O₂SSi : 418.63 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₅H₂₆O₂²⁸Si²³Na³²S: 441.1315, Found: 441.1315

❖ Methyl-5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (Z)-248



General procedure A was used with the alkyne **049** and the 3-(4-chlorophenyl)allyl methyl carbonate **240**. The desired product was obtained with a NMR yield of 71% (d.r. : 95/5)

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3) as eluent to give the compound as yellow oil.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c . The major product was assigned to the Z isomer

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

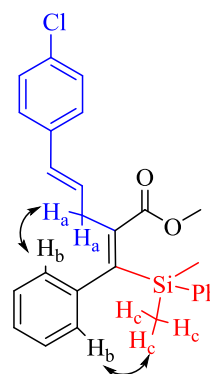
δ = 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 7.14 (m, 5H), 6.97 – 6.91 (m, 2H_b), 6.15 – 5.89 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (d, $J=6.1$, 2H_a), 0.22 (s, 6H_c).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

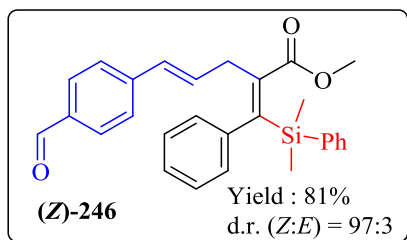
δ = 169.18, 152.83, 142.72, 142.44, 138.46, 136.11, 133.62, 132.73, 130.25, 128.81, 128.66, 128.37, 127.70, 127.41, 126.83, 126.18, 51.45, 35.50, -0.74.

MW: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClO}_2\text{Si}$: 418.63 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClO}_2\text{NaSi}$: 469.1361, Found: 469.1363



❖ Methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)-5-(4-formylphenyl)pent-4-enoate (Z)-246



General procedure A was used with the alkyne **049** and the 3-(4-formylphenyl)allyl methyl carbonate **239**. The desired product was obtained with a NMR yield of 81% (d.r. : 97/3)

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3) as eluent to give the compound as yellow oil

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

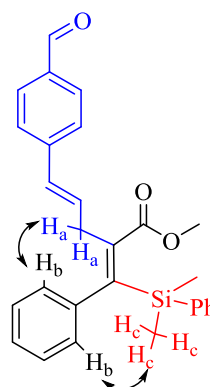
δ = 9.94 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H_b), 6.28 – 6.12 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (d, J=5.0, 2H_a), 0.23 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

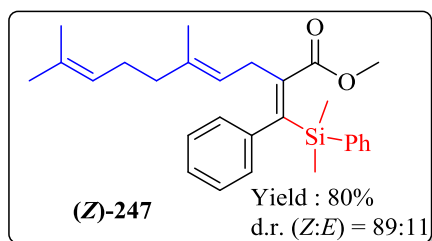
δ = 191.84, 169.05, 153.59, 143.72, 142.67, 141.89, 138.39, 135.15, 133.60, 131.13, 130.50, 130.19, 128.84, 128.42, 127.72, 126.74, 126.67, 126.26, 51.51, 35.68, -0.73.

MW: C₂₈H₂₈O₃Si : 440.61 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₂₈O₃²⁸Si²³Na: 463.1699, Found: 441.1701



❖ (2Z,4E)-methyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)-5,9-dimethyl deca-4,8-dienoate (Z)-247



General procedure A was used with the alkyne **049** and the 3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl methyl carbonate **242**. The desired product was obtained with a NMR yield of 80% (d.r. : 89/11)

The major isomer was purified by flash chromatography on silica gel using P.E./AcOEt (97:3) as eluent to give the compound as colorless oil.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_b and H_c. The major product was assigned to the Z isomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

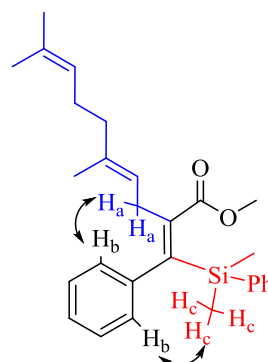
δ = 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H_b), 5.04 (t, J=6.7, 1H), 4.94 (t, J=7.2, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.87 (d, J=7.2, 2H_a), 2.02 – 1.85 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.20 (s, J=3.2, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

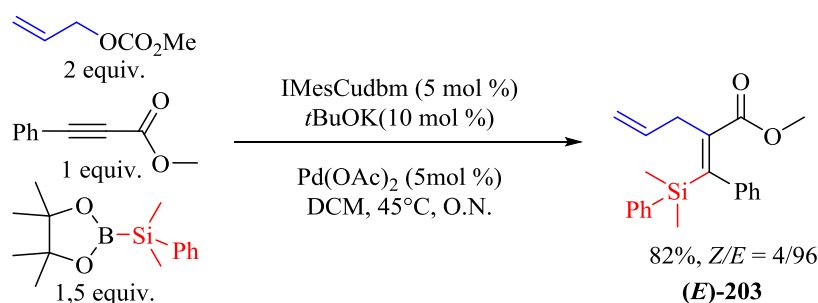
δ = 149.29, 144.26, 142.64, 138.35, 136.53, 133.52, 131.19, 128.48, 128.03, 127.38, 126.91, 125.64, 124.09, 120.33, 51.04, 39.59, 31.03, 26.46, 25.59, 17.59, 15.64, -1.05.

MW: C₂₈H₃₆O₂Si : 432.68 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₆O₂NaSi: 455.2376, Found: 455.2377

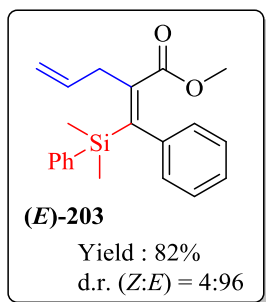


7.2. General procedure B for the dual catalysis reaction



A flame-dried Schlenk is charged sequentially with the palladium acetate (5.7 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq.) and 0.4 mL of DCM. The reaction mixture is stirred at room temperature. After 5 min the allylcarbonate (0.12 mL, 1 mmol, 2.0 eq.) is added and the mixture is stirred for an additional 5 min. Simultaneously another flame-dried Schlenk is charged with IMesCuDbm (15 mg, 0.025 mmol, 0.05 eq.), and K_{OT}Bu (5.8 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.) in 0.4 mL of DCM and stirred for 1 min. Once the palladium acetate is totally dissolved, the palladium mixture was transferred into the Schlenk containing the copper catalyst followed immediately by the methylphenylpropiolate (80.1 mg in 0.4 mL of DCM, 0.5 mmol, 1 eq.). The mixture is then immediately heated to 45 °C and the PhMe₂Si-Bpin (0.21 mL, 0.75 mmol, 1.5 eq.) was quickly added (without dilution).

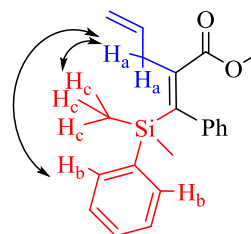
After 24 hours, 0.7 mL of petroleum ether/ Et₂O (4/1) is added to the reaction mixture. The latter is then filtered on a plug silica gel (eluting with petroleum ether/ Et₂O : 4/1). The filtrate was concentrated in vacuo to obtain a colorless residue. 1,4-Dinitrobenzene was selected as internal calibration and the 1,4-Dinitrobenzene (0.21 mg, 0.125 mmol, 0.25 eq.) was added to the colorless residue. A sample of this residue is taken for NMR analysis to determine the yield and the diastereoisomeric ratio. The residue was purified by HPLC chromatography or flash chromatography to give the desired product **(E)-203**.

❖ Methyl-2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (*E*)-203

General procedure B was used with alkyne **049**. The desired product was obtained with a NMR yield of 82% (d.r. : 4/96)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 35/65, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 4.450 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_a and H_c. The major product was assigned to the *E* isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

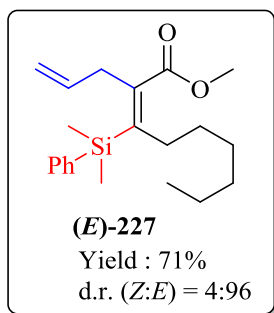
δ = 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 5.58 (ddt, *J*=16.8, 10.3, 6.4, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (dt, *J*=6.4, 1.3, 2H), 0.28 (s, 6H_b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.68, 145.46, 144.82, 143.49, 138.20, 134.00, 133.92, 129.43, 128.19, 127.89, 127.25, 125.96, 117.27, 51.18, 37.97, -0.72.

MW: C₂₁H₂₄O₂Si: 336.51 g/mol

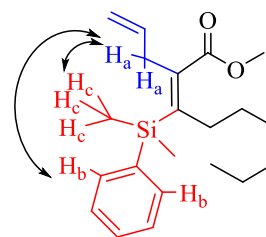
HRMS (ESI): Calcd for C₂₁H₂₅O₂Si: 337.1618, found: 337.1619.

❖ Methyl 2-allyl-3-(dimethyl(phenyl)silyl)non-2-enoate (*E*)-227

General procedure A was used with the alkyne **057**. The desired product was obtained with a NMR yield of 71% (d.r. : 4/96).

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5 μ m column (H₂O/CH₃CN : 20/80, 4.5 mL/min, 220 nm, t_R = 5.084 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_a and H_c. The major product was assigned to the *E* isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

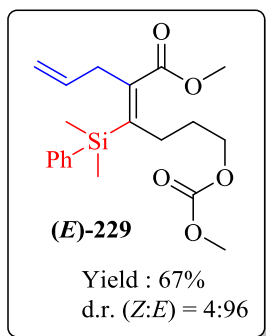
δ = 7.55 – 7.47 (m, 2H_b), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.50 (ddt, J =16.7, 10.2, 6.4, 1H), 4.94 – 4.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.97 (d, J =6.4, 2H_a), 2.29 – 2.19 (m, 2H), 1.43 – 1.21 (m, 8H), 0.86 (t, J =6.8, 3H), 0.43 (s, J =3.2, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.89, 143.48, 142.36, 138.86, 134.55, 133.89, 129.20, 128.05, 116.78, 51.28, 38.66, 34.69, 31.66, 30.74, 29.70, 22.74, 14.20, -0.69.

MW: C₂₁H₃₂O₂Si : 344.57 g/mol

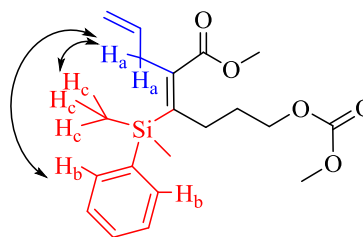
HRMS (ESI): Calcd for C₂₁H₃₃O₂Si: 345.2244, found: 345.2244.

❖ Methyl 2-allyl-7-(benzyloxy)-3-(dimethyl(phenyl)silyl)hept-2-enoate (*E*)-229

General procedure B was used with alkyne **068**. The desired product was obtained with a NMR yield of 67% (d.r. : 4/96)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 35/65, 4.5 mL/min, 220 nm, t_R = 2.856 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_a and H_c. The major product was assigned to the *E* isomer.

**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)**

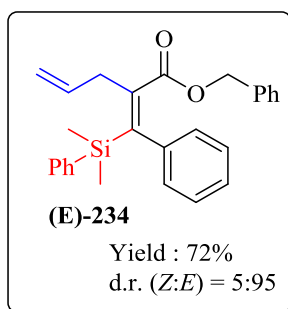
δ = 7.54 – 7.47 (m, 2H_b), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 5.49 (ddt, *J*=16.6, 10.2, 6.4, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 2H), 4.08 (t, *J*=6.5, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (d, *J*=6.4, 2H_a), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 0.44 (s, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.55, 155.93, 143.66, 142.12, 138.38, 134.30, 133.84, 129.37, 128.15, 116.96, 67.86, 54.78, 51.42, 38.58, 30.72, 29.65, -0.77.

MW: C₂₀H₂₈O₅Si : 376.52 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₀H₂₈O₅SiNa: 399.1598, found: 399.1598

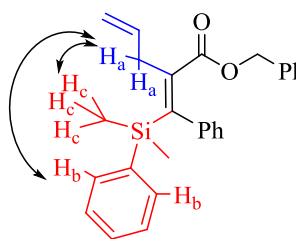
❖ Benzyl-2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)pent-4-enoate (*E*)-234

General procedure B was used with alkyne **076**.

The desired product was obtained with a NMR yield of 72% (d.r. : 5/95)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5µm column (H₂O/CH₃CN : 20/80, 4.5 mL/min, 220 nm, tR = 3.170 min.

The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_a and H_c. The major product was assigned to the *E* isomer.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ = 7.61 – 7.53 (m, 2H_b), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.09 (m, 6H), 7.05 – 6.88 (m, 4H), 5.58 (ddt, *J*=16.9, 10.6, 6.4, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.12 (d, *J*=6.4, 2H_a), 0.26 (s, 6H_c).

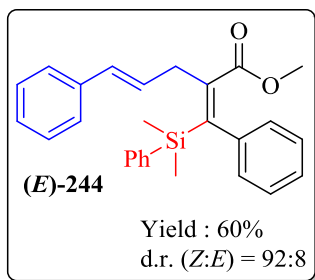
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ = 169.14, 145.40, 144.48, 143.32, 138.17, 135.59, 133.98, 133.90, 129.41, 128.51, 128.33, 128.17, 128.04, 127.98, 127.39, 126.03, 117.33, 66.37, 38.13, -0.72.

MW: C₂₇H₂₈O₂Si : 412.60 g/mol

HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₉O₂Si: 413.1931, Found: 413.1932.

❖ Methyl--2-((dimethyl(phenyl)silyl)(phenyl)methylene)-5-phenylpent-4-enoate (*E*)-244



General procedure A was used with the alkyne **049** and the cinnamyl methyl carbonate **244**. The desired product was obtained with a NMR yield of 60% (d.r. : 92/8)

The major isomer was purified by HPLC. HPLC analyses using a waters X-Bridge C18 50x4.6 mm 2.5μm column (H₂O/CH₃CN : 25/75, 4.5

mL/min, 220 nm, t_R = 3.863 min. The stereochemistry was determined by H-H NOESY NMR correlation. The NOESY spectrum showed NOE between H_a and H_b and between H_a and H_c. The major product was assigned to the *E* isomer.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

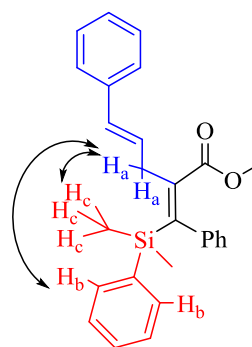
δ = 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.14 (m, 9H), 7.05 – 6.99 (m, 2H_b), 6.14 (d, *J*=15.8, 1H), 5.87 (dt, *J*=15.8, 6.7, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (dd, *J*=6.7, 1.3, 2H_a), 0.34 – 0.28 (m, 6H_c).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

δ 187.96, 169.69, 145.70, 144.72, 143.50, 138.29, 137.45, 134.01, 132.22, 129.51, 128.51, 128.26, 127.93, 127.23, 126.30, 126.00, 125.55, 51.26, 37.20, -0.75.

MW: C₂₇H₂₈O₂Si : 412.60 g/mol

HRMS (APCI): Calcd for C₂₇H₂₉O₂Si: 413.1931, Found: 413.1934.



Bibliographie

1. J. F. Normant and A. Alexakis, *Synthesis*, 1981, **11**, 841.
2. B. Flynn and W. Ogilvie, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4698–4745.
3. D. Robertson, J. Katzenellenbogen, R. Hayes and B. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.*, 1982, **25**, 167.
4. J. Krasulová, R. Hanus, K. Kutalová, J. Šobotník, D. Sillam-Dussès, M. Tichý and I. Valterová, *J. Chem. Ecol.*, 2012, **38**, 557-565.
5. G. Moss, *Pure Appl. Chem.*, 1996, **96**, 2193 - 2222.
6. P. Muller, *Pure Appl. Chem.*, 1994, **66**, 1077 - 1184.
7. F. Chemla and F. Ferreira, in *The Chemistry of Organocopper Reagents*, Eds, Wiley&Sons, 2009, pp. 527-584

8. B. Lipshutz and S. Sengupta, in *Organic Reactions*, 1992, pp. 135-631.
9. G. J. Van Koten, J., in *The Chemistry of Organocopper Reagents*, Eds, Wiley&Sons, 2009, pp. 23-143

10. N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 79-81.
11. E. Nakamura, S. Mori, M. Nakamura and K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 4887-4899.
12. N. Yoshikai and E. Nakamura, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 2339-2372.
13. K. Nilsson, T. Andersson, C. Ullenius, A. Gerold and N. Krause, *Chemistry-a European Journal*, 1998.
14. K. Nilsson, T. Andersson and C. Ullenius, *J. Organomet. Chem.*, 1997.
15. M. Seiji, N. Eiichi and M. Keiji, *Organometallics*, 2004, **23**, 1081.
16. A. Alexakis, G. Cahiez and J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 1979, **177**, 293 - 298.
17. S. A. Rao and P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5735-5741.
18. A. Levy, P. Talley and J. Dunford, *Tetrahedron Letters*, 1977, **40**, 3545 - 3548.
19. C. Germon, A. Alexakis and J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 3763 - 3766.
20. C. Germon, A. Alexakis and J. F. Normant, *Synthesis*, 1984, 43-46.
21. M. Gardette, A. Alexakis and J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 5155 - 5158.
22. A. Alexakis, G. Cahiez and J. F. Normant, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 1961 - 1969.
23. N. Jabri, A. Alexakis and J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 1983,

Bibliographie

24. **24**, 5081-5084.
24. M. Furber, R. Taylor and S. Cliff, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 2731 - 2734.
25. A. Alexakis, J. F. Normant and G. Cahiez, *Synthesis*, 1979, 826 - 830.
26. M. Gardette, N. Jabri, A. Alexakis and J. F. Normant, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 2741 - 2750.
27. S. Casson and P. Kocienski, *Contemporary Organic Synthesis*, 1995, **2**, 19-34.
28. A. Alexakis, J. F. Normant and J. Villieras, *J. Mol. Catal.*, 1975, **1**, 43-58.
29. J. F. Normant, A. Alexakis and J. Villieras, *J. Organomet. Chem.*, 1973, **57**, C99-C102.
30. E. Corey and J. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 1851 - 1852.
31. A. Basheer and I. Marek, *Beilstein journal of organic chemistry*, 2010, **6** No 77.
32. A. Alexakis, G. Cahiez, J. F. Normant and J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1977, 393-398.
33. L. Anat, B. Ahmad and M. Ilan, *Synlett*, 2010, **2**, 329-332.
34. H. Chechik-Lankin and I. Marek, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 5087-5089.
35. C.-L. Helena, L. Shulamit and M. Ilan, *Synlett*, 2005, **13**, 2098-2100.
36. P. Vermeer, C. de Graaf and J. Meijer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1974, **93**, 24 - 25.
37. S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yorimitsu and K. Oshima, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2031-2033.
38. E. Nakamura, Y. Miyachi, N. Koga and K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6686 - 6692.
39. K. Itami, T. Kamei and J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 14670 - 14671.
40. K. Toshiyuki, I. Kenichiro and Y. Jun-ichi, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1824 - 1835.
41. R. K. Dieter, in *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002, pp. 79 - 144.
42. J. A. David and F. Ian, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 177 - 178.
43. F. Roessler and I. Fleming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 276 - 277.
44. I. Fleming, T. Newton and F. Roessler, *Journal of The Chemical Society-perkin Transactions 1*, 1981, 2527 - 2532.
45. A. Barbero and F. Pulido, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 817-825.
46. A. Barbero, P. Cuadrado, I. Fleming, A. M. González, F. J. Pulido

- and A. Sánchez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 1525-1532.
47. Y. Okuda, Y. Morizawa, K. Oshima and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2483 - 2486.
48. I. Fleming and E. Marigorta, *Journal of The Chemical Society-perkin Transactions 1*, 1999, 889 - 900.
49. J. E. Audia and J. A. Marshall, *Synth. Commun.*, 1983, **13**, 531-535.
50. L. Capella, A. Capperucci, G. Curotto, D. Lazzari, P. Dembech, G. Reginato and A. Ricci, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 3311 - 3314.
51. H. Yasui, H. Yorimitsu and K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2008, **81**, 373 - 379.
52. Y. Morizawa, K. Oshima and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 4491 - 4492.
53. Y. Okuda, K. Wakamatsu, W. Tückmantel, K. Oshima and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 4629 - 4632.
54. K. Wakamatsu, T. Nonaka, Y. Okuda, W. Tückmantel, K. Oshima, K. Utimoto and H. Nozaki, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 4427 - 4436.
55. G. Auer and M. Oestreich, *Chem. Commun.*, 2006, 311-313.
56. A. Weickgenannt and M. Oestreich, *Chemistry – A European Journal*, 2010, **16**, 402-412.
57. La sélectivité d'addition sur les alcynes silylés se fait bien en beta du silicium conformément a l'article original Chem. Comm. 2006, ... et non en alpha comme mentioné dans Chem. Eur. J. 2010 16 402-412. Communication personnelle avec Prof. M. Oestreich.
58. B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani and T. Takanami, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 4021-4022.
59. V. Liepins, A. Karlström and J.-E. Bäckvall, *The Journal of organic chemistry*, 2002, **67**, 2136-2143.
60. H. Ito, T. Ishizuka, J.-i. Tateiwa, M. Sonoda and A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 11196-11197.
61. C. T. Clark, J. F. Lake and K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **126**, 84-85.
62. L. Iannazzo and G. Molander, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 4923-4926.
63. D. Seyferth and H. P. Kögler, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1960, **15**, 99-104.
64. A. H. Cowley, H. H. Sisler and G. E. Ryschkewitsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 501-502.
65. H. Nöth and G. Höllerer, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 2197-2205.
66. K. Nozaki, K. Wakamatsu, T. Nonaka, W. Tückmantel, K. Oshima and K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 2007-2010.
67. M. Suginome, H. Nakamura and Y. Ito, *Chem. Commun.*, 1996, 2777-2778.

Bibliographie

68. T. Sagawa, Y. Asano and F. Ozawa, *Organometallics*, 2002, **21**, 5879-5886.
69. A. Welle, J. Petrignet, B. Tinant, J. Wouters and O. Riant, *Chemistry – A European Journal*, 2010, **16**, 10980-10983.
70. K.-s. Lee and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 2898-2900.
71. M. Tobisu, H. Fujihara, K. Koh and N. Chatani, *The Journal of Organic Chemistry*, 2010, **75**, 4841-4847.
72. D. J. Vyas and M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 8513-8515.
73. I. Ibrahim, S. Santoro, F. Himo and A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 245-252.
74. D. J. Vyas, R. Fröhlich and M. Oestreich, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 2094-2097.
75. C. Kleeberg, E. Feldmann, E. Hartmann, D. J. Vyas and M. Oestreich, *Chemistry – A European Journal*, 2011, **17**, 13538-13543.
76. P. Wang, X.-L. Yeo and T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 1254-1256.
77. C. Kleeberg, M. S. Cheung, Z. Lin and T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 19060-19063.
78. T. Boebel and J. Hartwig, *Organometallics*, 2008, **27**, 6013-6019.
79. J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche and O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1292-1297.
80. O. Chuzel, J. Deschamp, C. Chausteur and O. Riant, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5943-5946.
81. J. Deschamp and O. Riant, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1217-1220.
82. J. Huang and S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9889-9890.
83. V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr and W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 1602-1604.
84. F. Nagra, Ph.D. thesis, Université catholique de Louvain, 2013.
85. La synthèse de IMes.HBF₄ à été effectuée en collaboration avec Fady Nagra
86. S. P. Roche, M.-L. Teyssot and A. Gautier, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 1265-1268.
87. H. Kaur, F. K. Zinn, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *Organometallics*, 2004, **23**, 1157-1160.
88. L. Jafarpour, E. D. Stevens and S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **606**, 49-54.
89. C. A. Citadelle, E. L. Nouy, F. Bisaro, A. M. Z. Slawin and C. S. J. Cazin, *Dalton Transactions*, 2010, **39**, 4489-4491.
90. A. Welle, S. Díez-González, B. Tinant, S. P. Nolan and O. Riant,

- Org. Lett.*, 2006, **8**, 6059-6062.
91. D. S. Laitar, Ph.D. thesis, Massachusetts institute of technology (Cambridge), 2006.
92. J. B. Lamber and E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*, 2004.
93. H. Friebolin, *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 2005.
94. T. Eckert and J. Ipaktschi, *Synth. Commun.*, 1998, **28**, 327-335.
95. S. Kim, Y. C. Kim and J. I. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3365-3368.
96. K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang and R. P. Hsung, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 5064-5106.
97. A. Coste, K. Jouvin and G. Evano, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2010, **49**, 2840-2859.
98. A. Coste, F. Couty and G. Evano, *Organic synthesis*, 2010, **87**, 231 - 244.
99. A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty and G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4381-4385.
100. K. Jouvin, F. Couty and G. Evano, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3272-3275.
101. J.-E. Lee, J. Kwon and J. Yun, *Chem. Commun.*, 2008, 733-734.
102. H. R. Kim, I. G. Jung, K. Yoo, K. Jang, E. S. Lee, J. Yun and S. U. Son, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 758-760.
103. H. R. Kim and J. Yun, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 2943-2945.
104. G. He, Q. Zhang, H. Huang, S. Chen, Q. Wang, D. Zhang, R. Zhang and H. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **2013**, 6979-6989.
105. T. Ohmura, K. Masuda, H. Furukawa and M. Suginome, *Organometallics*, 2007, **26**, 1291-1294.
106. M. Oestreich, E. Hartmann and M. Mewald, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 402-441.
107. S. Nozomi, S. Keiichi, S. Hiroyasu and S. Yoshihiro, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**.
108. L. Cornelissen, S. Vercruysse, A. Sanhadji and O. Riant, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 35 - 38.
109. M. J. Curtis-Long and Y. Aye, *Chemistry – A European Journal*, 2009, **15**, 5402-5416.
110. J. Hine, in *Adv. Phys. Org. Chem.*, eds. V. Gold and D. Bethel, Academic Press, 1978, vol. Volume 15, pp. 1-61.
111. I. Fleming, J. Dunoguès and R. Smithers, *Organic Reactions*, 1989, **37**, 57.
112. H. Oda, M. Sato, Y. Morizawa, K. Oshima and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 2877-2880.

Bibliographie

113. E. Ilardi, C. Stivala and A. Zakarian, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1727-1730.
114. K. Parker and R. Denton, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2115 - 2116.
115. D. Alvisi, E. Blart, B. F. Bonini, G. Mazzanti, A. Ricci and P. Zani, *The Journal of Organic Chemistry*, 1996, **61**, 7139-7146.
116. J. C. Anderson, S. Anguille and R. Bailey, *Chem. Commun.*, 2002, 2018-2019.
117. J. C. Anderson and R. H. Munday, *The Journal of Organic Chemistry*, 2004, **69**, 8971-8974.
118. H. Sore, W. Galloway and D. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 1845-1866.
119. Y. Nakao and T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 4893-4901.
120. G. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone and F. Naso, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 1085 - 1094.
121. Z. Zhao and V. Snieckus, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2523-2526.
122. S. Perrone and P. Knochel, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1041-1044.
123. P. Magnus and D. Quagliato, *The Journal of Organic Chemistry*, 1985, **50**, 1621-1626.
124. A. Basheer and I. Marek, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2010, **6**, 77.
125. G. Sklute and I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4642-4649.
126. W. Yu and Z. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9840-9841.
127. J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen and C. A. Zificksak, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1547-1550.
128. J. M. Lee, Y. Na, H. Han and S. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 302-312.
129. A. Allen and D. MacMillan, *Chemical Science*, 2012, **3**, 633 - 658.
130. N. T. Patil, V. S. Shinde and B. Gajula, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, **10**, 211-224.
131. R. C. Wende and P. R. Schreiner, *Green Chemistry*, 2012, **14**, 1821-1849.
132. M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga and N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 1117-1127.
133. H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao and E. N. Jacobsen, *Science*, 2010, **327**, 986.
134. M. Rubina, M. Conley and V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 5818-5827.
135. S. Mukherjee and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 11336-11337.
136. Y. Shi, S. M. Peterson, W. W. Haberaecker and S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 2168-2169.

137. Y. J. Park, J.-W. Park and C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 222-234.
138. S. Belot, K. A. Vogt, C. Besnard, N. Krause and A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 8923-8926.
139. Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen and L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 9182-9183.
140. K. Sorimachi and M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14452-14453.
141. Q. Cai, Z.-A. Zhao and S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 7428-7431.
142. B. Simmons, A. M. Walji and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4349-4353.
143. S. P. Lathrop and T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 13628-13630.
144. F. Nahra, Y. Macé, D. Lambin and O. Riant, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2013, **52**, 3208-3212.
145. S. Vercruysse, L. Cornelissen, F. Nahra, L. Collard and O. Riant, *Chemistry – A European Journal*, 2014, **20**, 1834-1838.
146. A. M. Castaño, M. Ruano and A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6591-6594.
147. A. M. Castaño, M. Méndez, M. Ruano and A. M. Echavarren, *The Journal of Organic Chemistry*, 2000, **66**, 589-593.
148. L. MENSAH, Ph.D. thesis, Université Paris VI, 2005.
149. B. M. Trost and E. Keinan, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 2591-2594.
150. B. Lipshutz, N. Tanaka, B. Taft and C.-T. Lee, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1963-1966.
151. H. Taguchi, K. Ghoroku, M. Tadaki, A. Tsubouchi and T. Takeda, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3811-3814.
152. H. Taguchi, K. Ghoroku, M. Tadaki, A. Tsubouchi and T. Takeda, *The Journal of organic chemistry*, 2002, **67**, 8450-8456.
153. H. Taguchi, H. Miyashita, A. Tsubouchi and T. Takeda, *Chemical communications (Cambridge, England)*, 2002, 2218-2219.
154. L. Anastasia, Y. Dumond and E.-i. Negishi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 3039-3043.
155. C. C. Shen and C. Ainsworth, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **20**, 83-86.
156. M. Suginome, T. Matsuda and Y. Ito, *Organometallics*, 2000, **19**, 4647-4649.
157. D. J. Gulliver, W. Levason and M. Webster, *Inorg. Chim. Acta*, 1981, **52**, 153-159.
158. T. Chivers and J. Konu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3025-3027.
159. S. Shahane, L. Toupet, C. Fischmeister and C. Bruneau, *Eur. J.*

Bibliographie

- Inorg. Chem.*, 2013, **2013**, 54-60.
160. A. J. Arduengo Iii, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall and M. Unverzagt, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 14523-14534.
161. *U.S. Patent 5 077 414 Pat.*, 1991.
162. A. Aidouni, S. Bendahou, A. Demonceau and L. Delaude, *J. Comb. Chem.*, 2008, **10**, 886-892.
163. B. M. Trost, J. R. Miller and C. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8165-8167.
164. W. Huang, Q. Shen, J. Wang and X. Zhou, *The Journal of Organic Chemistry*, 2008, **73**, 1586-1589.