



Université de Montréal

# **Dimérisation photocatalytique d'alcyne pour la synthèse de 1,3-éynes**

par Jean-Christophe Grenier-Petel

Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de maître es sciences (M. Sc.) en chimie

Août 2019

© Jean-Christophe Grenier-Petel, 2019

*Ce mémoire intitulé*

# **Dimérisation photocatalytique d'alcynes pour la synthèse de 1,3-éynes**

*Présenté par*

Jean-Christophe Grenier-Petel

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Pr. Yvan Guindon**  
Membre du jury

**Pr. Stephen Hanessian**  
Membre du jury

**Shawn K. Collins**  
Directeur de recherche

## Résumé

Ce mémoire présente une nouvelle méthode pour la synthèse de 1,3-énynes par dimérisation d'alcyne terminaux. La méthode de synthèse utilisée est la métallaphotorédox, une technologie qui s'est largement développée au cours des dernières années. Celle-ci nécessite l'utilisation de la lumière visible comme source d'énergie, un photocatalyseur qui peut absorber la lumière ainsi qu'un catalyseur métallique qui peut interagir avec le photocatalyseur.

La dimérisation d'alcyne peut être achevée en soumettant un alcyne terminal face à de la lumière bleue en présence du photocatalyseur 4CzIPN, du catalyseur  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , du ligand DPPP et de la base DIPEA qui fait office d'anode sacrificielle, dans l'acétonitrile. Les réactions d'homodimérisation (un alcyne avec un autre alcyne identique) fournissent des rendements de 48 à 90 % avec un rapport *E:Z* de >99:1 pour l'énynne formé. Des réactions d'hétéro-dimérisation (un alcyne avec un alcyne différent) peuvent également être effectuées entre un alcyne aliphatique ou aromatique et un alcyne de silyle (TMS ou TIPS) et les rendements varient de 47 à 99 % avec un rapport *E:Z* de >99:1 pour l'énynne formé.

Cette méthodologie a ensuite été appliquée pour des réactions de macrocyclisation. Trois macrocycles à 17, 18 et 19 chaînons ont pu être synthétisés de cette manière avec des rendements respectifs de 25, 91 et 37 %.

**Mots-clés :** Alcynes, Dimérisation, Cobalt, Métallaphotorédox, Macrocyclisation.

## Abstract

This thesis presents a new methodology for the synthesis of 1,3-enynes by dimerization of terminal alkynes. The synthetic method used is based on metallaphotoredox, a technology that was largely developed during the last few years. The latter uses visible light as an energy source, a photocatalyst that can absorb the light and a metal-based catalyst that interacts with the photocatalyst.

The dimerization of alkyne can be achieved by submitting a terminal alkyne under blue light irradiation in the presence of the photocatalyst 4CzIPN, the catalyst  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , the ligand DPPP and the base DIPEA which is used as a sacrificial anode, in acetonitrile. The reactions of homo-dimerization (one alkyne with an identical alkyne) provides yields ranging from 48 to 90 % and a *E:Z* ratio of >99:1 for the resulting enyne. Reactions of hetero-dimerization (one alkyne with a different alkyne) can also be achieved with an aliphatic or aromatic alkyne and a silyl alkyne (TMS or TIPS) with yields ranging from 47 to 99 % and a *E:Z* ratio of >99:1 for the resulting enyne.

This methodology was then applied for macrocyclization reactions. Macrocycles with 17-, 18- and 19- members ring were synthesized that way, with yield of 25, 91 and 37 % respectively.

**Keywords :** Alkynes, Dimerization, Cobalt, Metallaphotoredox, Macrocyclization.

# Table des matières

Résumé .....	ii
Abstract.....	iii
Liste des tableaux .....	vi
Liste des figures .....	vii
Liste des schémas .....	viii
Liste des abréviations .....	x
Remerciements.....	xiv
Introduction à la photocatalyse.....	15
1.1 Principe de la photochimie .....	15
1.2 Développement de la photocatalyse .....	19
1.3 Photocatalyseurs .....	24
1.4 Métallaphotorédox/ Catalyse synergique .....	29
1.5 Photocatalyse avec des complexes de cobalt.....	36
1.5.1 Métallaphotorédox avec des complexes de cobalt .....	39
1.6 Conclusion.....	42
1.7 Buts de recherche.....	42
Introduction à la chimie des 1,3-énynes.....	43
2.1 Énynes : présentation générale .....	43
2.2 Utilité des 1,3-énynes .....	44
2.2.1 En tant que groupement fonctionnel .....	44
2.2.2 En tant que synthon.....	46
2.3 Synthèse d'énynes .....	51
2.3.1 Couplages croisés.....	51
2.3.2 Conversion d'alcool propargylique .....	53
2.3.3 Dimérisation d'alcynes.....	55
2.4 Conclusion.....	60
Photochemical Cobalt-Catalyzed Hydroalkynylation to Form 1,3-Enynes. ....	62
3.1 Abstract.....	63
3.2 Introduction .....	63
3.3 Results and Discussion.....	66
3.4 Conclusion.....	74

Conclusion et perspectives .....	75
4.1 Conclusion.....	75
4.2 Perspectives .....	76
Partie expérimentale .....	78
Annexe: Photochemical Cobalt-Catalyzed Hydroalkynylation to Form 1,3-Enynes. ....	80
Bibliographie.....	126

## Liste des tableaux

Table 3.1 Optimization of a Photochemical Cobalt-Catalyzed Homocoupling Hydroalkynylation Process. ....	67
Table 3.2 Scope of the Photochemical Cobalt-Catalyzed Homocoupling Hydroalkynylation Process. <sup>a</sup> .....	68
Table 3.3 Optimization of a Photochemical Cobalt-Catalyzed Cross Dimerization of Alkynes. ....	69
Table 3.4 Scope of the Photochemical Cobalt-Catalyzed Cross Dimerization Process. <sup>a</sup> .....	71
Table 3.5 Macrocyclic Hydroalkynylation. <sup>a</sup> .....	72

## Liste des figures

Figure 1.1 Orbitale frontière suivant l'irradiation de la lumière. ....	15
Figure 1.2 Mécanismes de désactivation de l'espèce photo-excitée A*.....	16
Figure 1.3 Exemple de diagramme de Jablonski.....	17
Figure 1.4 Réaction photochimique utilisant un système de réfrigération.....	19
Figure 1.5 Cycle photorédox du catalyseur Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> .....	23
Figure 1.6 Exemple de catalyseurs communément utilisés en photocatalysé.....	25
Figure 1.7 Mécanisme proposé par Sanford pour la fonctionnalisation d'aryle avec des sels de diazonium. ....	31
Figure 1.8 Mécanisme proposé par MacMillan et Doyle pour le couplage entre la boc-proline et un bromure d'aryle. ....	33
Figure 1.9 Mécanisme réactionnel proposé pour les couplages C-O par transfert d'énergie. ....	35
Figure 1.10 Mécanisme réactionnel proposé pour la conversion photocatalytique de thioamide en benzothiazole.....	38
Figure 1.11 Réaction d'hydroaminoalkylation (a) et mécanisme proposé par Rovis (b) (2017). ....	41
Figure 2.1 Exemples d'énynes et leur nomenclature correspondante.....	44
Figure 2.2 Exemples d'énynes biologiquement actifs. ....	45
Figure 2.3 Exemple de produits naturels contenant le motif 1,3-ényne.....	45
Figure 2.4 Différence en la réaction de Diels-Alder et DDA. ....	46
Figure 2.5 Comparaison entre la synthèse d'ényne par couplage croisé, homo couplage et hétéro couplage.....	56
Figure 2.6 Mécanisme réactionnel proposé par Gevorgyan pour expliquer la géométrie de l'ényne formé. ....	58
Figure 3.1 Challenges in the synthesis of enynes. ....	64
Figure 3.2 Past and present strategies for the cross dimerization of alkynes.....	66
Figure 3.3 Proposed mechanism for the cobalt-catalyzed photochemical hydroalkynylation (cross dimerization of alkynes). ....	73

## Liste des schémas

Schéma 1.1 Réduction photochimique de sulfonium et comparaison en absence de lumière. ....	20
Schéma 1.2 Cycloaddition [2+2] photochimique décrit par Yoon (2008).....	21
Schéma 1.3 Alkylation en $\alpha$ -d'aldéhyde rapporté par MacMillan (2008). ....	22
Schéma 1.4 Réduction photochimique de bromure d'alkyle par Stephenson (2009). ....	22
Schéma 1.5 Réaction de Diels-Alder photochimique rapporté par Yoon (2011). ....	26
Schéma 1.6 N-Alkylation d'amide avec des halogénures d'alkyle stériquement encombré par Fu (2017).....	27
Schéma 1.7 Cyclisation réductrice à partir de la bis-énone 1.29 par Scaiano (2013). ....	28
Schéma 1.8 Démonstration de l'utilité du 4CzIPN en photocatalyse par Zhang (2016). ....	28
Schéma 1.9 Travail fondateur de Sanford en métallaphotorédox (2011). ....	30
Schéma 1.10 Premier exemple de réaction photochimique avec un complexe d'or par Glorius (2013). ....	32
Schéma 1.11 Premières réactions rapportées par Molander et MacMillan/Doyle pour la catalyse en duo avec des catalyseurs de nickel.....	32
Schéma 1.12 Exemples de métallaphotorédox avec le nickel pour la formation de lien C-C. ....	34
Schéma 1.13 Exemples de métallaphotorédox avec le nickel pour la formation de lien C-N, C-S et C-P. ....	36
Schéma 1.14 Premiers exemples démontrant l'utilité du cobalt en photocatalyse. ....	37
Schéma 1.15 Exemples récents de méthodologies avec un catalyseur de cobalt. ....	39
Schéma 1.16 (a) Réaction de cycloaddition [2+2+2] photochimique pour la formation d'arènes simples (b) de polymères.....	40
Schéma 2.1 (a) réaction de dimérisation de l'acide 3-phénylpropiolique par réaction de DDA; (b) exemple d'hydrocarbure polyaromatique qui peut être synthétisé par cette méthode. ....	47
Schéma 2.2 Exemples de réaction de DDA pour la synthèse de différents composés.....	48
Schéma 2.3 Exemples de transformations sur des énynes qui maintiennent l'alcène intact. ....	49
Schéma 2.4 Exemples d'hydroboration effectuée sur des énynes.....	50
Schéma 2.5 Exemples de méthodologies de synthèse où l'alcyne et l'alcène de l'ényne sont convertis simultanément.....	51
Schéma 2.6 Synthèse de 1,3-énynes par couplage de Sonogashira .....	52

Schéma 2.7 Conversion d'énaminone tel que rapporté par Martins (2007).....	52
Schéma 2.8 Synthèse de 1,3 ényne à partir de bromures d'alcyne et d'un alcène préfonctionnalisé. .....	53
Schéma 2.9 Méthode de synthèse pour la formation d'ényne par élimination d'alcool propargylique. ....	54
Schéma 2.10 Exemple de synthèse d'ényne par ouverture de cycle de cyclopropane par Chan (2009). .....	55
Schéma 2.11 Synthèse d'ényne par dimérisation d'alcool propargylique tel que rapporté par Wilkinson (1968). ....	56
Schéma 2.12 Premiers exemples rapportés par Trost pour l'homo et l'hétéro dimérisation d'alcyne. ....	57
Schéma 2.13 Méthode rapporté par Gevorgyan pour la formation d'ényne tête-à-tête. ....	58
Schéma 2.14 Séquence synthétique décrite par Trost pour la synthèse de l'analogue 176 de l'acide rétinolique .....	59
Schéma 3.1 Confirming the structure of the enynes formed via cross dimerization. ....	69
Schéma 4.1 (a) Exemple de couplage photocatalytique rapporté par Weaver. (b) Modifications proposées pour permettre des couplages avec des alcyne ou des alcènes. ....	76
Schéma 4.2 (a) Exemple de dimérisation radicalaire d'alkyle par le $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ . (b) Modifications proposées utilisant une quantité catalytique de $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ . ....	77

## Liste des abréviations

### Liste des abréviations

$\alpha$	alpha
4-CO <sub>2</sub> Mepy	Isonicotinate de méthyle
4CzIPN	1,2,3,5-tétrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzène
A	accepteur
Å	angström
Abs <sub>max</sub>	absorbance maximale
Ac <sub>2</sub> O	anhydride acétique
Ac	acétate
Acr	acridinium
$\beta$	beta
BArF	tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
(Bpin) <sub>2</sub>	bis(pinacol)diborane
bpz	2,2'-bipyrazine
bpy	2,2'-bipyridine
Bu	butyle
Bz	benzoate
cat	pyrocathécolate
°C	celsius
CI	conversion interne
CIS	conversion intersystème
cod	cyclooctadiène
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
D	donneur
DA	Diels-Alder
DDA	déhydro Diels-Alder
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEL	diode électroluminescente
dF	difluoro
DIPEA	diisopropyléthylamine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide

dmgH	diméthylglyoximate
DMP	2,9-diméthylphénanthroline
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
dtbbpy	di- <i>tert</i> -butylbipyridine
$E_{1/2}$	potentiel de demi-réaction
ECS	électrode de calomel saturée
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalents
Et	éthyle
F	fluorescence
h	heure
HOMO	orbitale moléculaire occupé la plus haute en énergie
h $\nu$	irradiation lumineuse
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IUCPA	union international de chimie pure et appliquée
LUMO	orbitale moléculaire inoccupé la plus basse en énergie
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
Mes	mésityle
Min	minute
mol%	pourcentage molaire
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
P	phosphorescence
PF <sub>6</sub>	hexafluorophosphate
Ph	phényle
$\pi$	pi
Piv	pivaloyle
ppy	2-phénylpyridine
PRCC	cycloaddition polaire radicalaire croisé
py	pyridine
rd	ratio diastéréomérique
$S_0, S_1$	niveaux d'énergie singulet
SET	transfert d'un électron
SN <sub>2</sub>	substitution nucleophile d'ordre 2
T <sub>1</sub>	niveau d'énergie triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBAOH	hydroxyde de tétrabutylammonium

TBAT	tétrabutylammonium difluorotriphénylsilicate
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilane
TDMPP	tris(2,6-diméthoxyphényl) phosphine
TfO <sup>-</sup>	triflate
TfOH	acide triflique
THF	tétrahydrofurane
THIQ	tétrahydroisoquinoline
TIPS	triisopropylsilane
TMS	triméthylsilane
TMSA	triméthylsilylacétylène
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

*À mes parents, Lucie et Robert*

## Remerciements

Pour commencer, je voudrais remercier par-dessus tout mon directeur de recherche Shawn K. Collins. Merci de m'avoir accepté dans ton groupe et de m'avoir donné la liberté que j'ai eue au cours de ces deux années. Merci de m'avoir laissé explorer différentes chimies et pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de ce parcours, tu as été un mentor exceptionnel. Ce fut fort agréable de te côtoyer à l'université et à l'extérieur. Finalement, merci pour ta grande patience lors de la rédaction de ce mémoire et pour tes encouragements.

Ensuite, je voudrais remercier tous les membres actuels et passés du groupe. Éric, Émilie, Clem, Sacha, Coco, Christina et Junior, ces deux dernières années n'auraient jamais été aussi plaisante sans vous. Merci tout particulièrement à Johann, nos discussions sur la musique et sur la vie ont toujours été très enrichissantes, merci aussi pour tes encouragements lors des moments difficiles. Merci aussi à Antoine d'avoir été mon mentor lors de ma première année d'étude et merci à Jeff, ta rigueur et ton savoir-faire sont une inspiration qui me pousse constamment à m'améliorer. Merci finalement aux anciens Augusto et Mike, que je n'ai pas côtoyés à l'université, mais qui sont désormais des collègues remarquables.

Je voudrais aussi remercier les stagiaires qui ont croisé mon parcours universitaire, Mathieu, Javier, Zakaria, Milan, Florian et Xavier.

Merci à mes amis Paul, Simon, Simon, Philippe, Ludwig, Gabriel que je n'ai malheureusement pas vus assez souvent pendant ma maîtrise. Et tous ceux et celles que j'ai rencontrés à l'université. Marie-Pier, Alexe, Steph, Christophe, le bac n'aurait pas été pareil sans vous. Denis pour tout ce que tu m'as appris sur la gastronomie. Alex pour toutes nos discussions de coloc jusqu'à 3 h du matin.

Un merci particulier à mes parents qui m'ont toujours encouragé à poursuivre des études en science et merci à mes frères et sœur Philippe-Étienne, Mathilde et Charles-Antoine, notre voyage au Pérou sera pour toujours un des plus beaux souvenirs que je garderai.

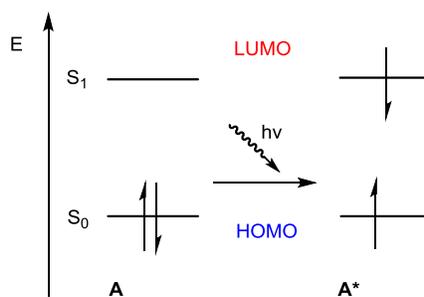
Enfin, merci à ma copine Lucia pour tes encouragements et pour m'avoir poussé à finir ce mémoire.

# Introduction à la photocatalyse

## 1.1 Principe de la photochimie

La photochimie est une branche de la chimie qui a pour objectif d'étudier les effets chimiques de la lumière sur la matière. Les premiers travaux effectués dans le domaine de la photochimie organique sont généralement attribués aux chercheurs européens Giacomo Ciamician et Paul Silber au début du 20<sup>e</sup> siècle. Ces derniers sont les premiers à avoir démontré l'utilité de la lumière du soleil pour permettre certaines réactions chimiques<sup>1</sup>.

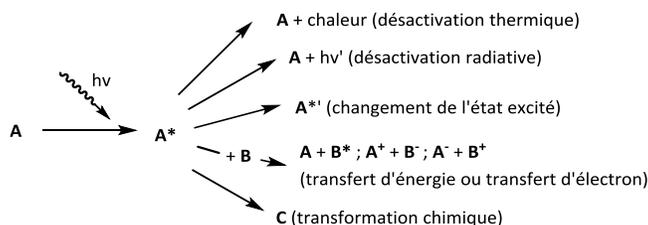
Toute réaction photochimique commence par une molécule dans son état fondamental ( $S_0$ ), qui est un état énergétique stable. Sous cette forme, les électrons de valence de la molécule occupent une orbitale nommée HOMO (*highest occupied molecular orbital* ou orbitale occupée la plus haute en énergie) tandis que l'orbitale nommée LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) désigne l'orbitale inoccupée la plus basse en énergie. Ces deux orbitales sont appelées les orbitales frontières et c'est généralement entre celles-ci que les phénomènes photochimiques se produisent. Schématiquement, cela s'explique par la **figure 1.1**. Une molécule **A** initialement dans son état fondamental  $S_0$  absorbe l'énergie d'un photon. La molécule est alors excitée **A\*** et un de ses électrons se déplace vers la LUMO et passe à un niveau d'énergie supérieur  $S_1$  qui est cependant moins stable.



**Figure 1.1** Orbitale frontière suivant l'irradiation de la lumière.

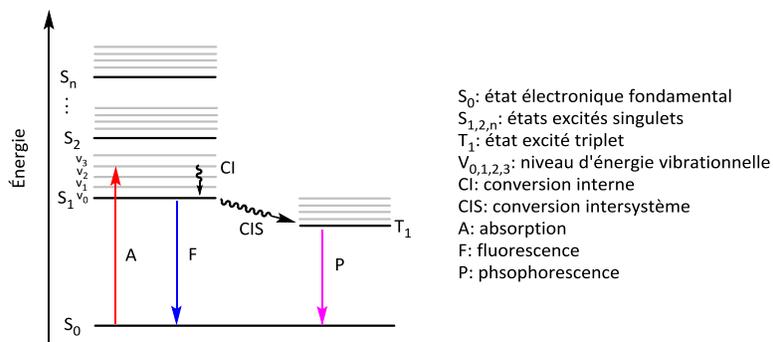
<sup>1</sup> a) Ciamician, G.; Silber, P. *Ann. Chim. Phys.* **1909**,16, 474–520. b) Heindel, N. D.; Pfau, M. A. *J. Chem. Ed.* **1965**, 42, 383-386. c) Nebia, G.; Kauffman, G. B. *Chem. Educator* **2007**, 12, 362-369.

Puisque qu'une molécule excitée  $A^*$  est dans un état instable, elle aura tendance à revenir à sa forme initiale graduellement, on parle alors de la désactivation ou relaxation de la molécule. Au total, on compte cinq types de désactivations possibles pour une molécule excitée. D'abord, l'énergie absorbée peut se dissiper sous forme de chaleur, il s'agit alors d'une désactivation thermique. La seconde forme de désactivation est une désactivation radiative. Dans ce cas, le retour à l'état fondamental entraîne également la réémission d'un photon d'une énergie inférieure à celui absorbé initialement. Ce phénomène se nomme fluorescence. La troisième forme de désactivation possible est la relaxation vers un état triplet  $T_1$ . Dans ce cas, le spin de l'électron à l'état excité s'inverse et il y aura ensuite un retour de l'état triplet  $T_1$  vers l'état fondamental singulet  $S_0$ . Il y aura ici également l'émission d'un photon, mais il s'agira plutôt de phosphorescence. La quatrième forme de désactivation peut seulement se produire en présence d'une seconde molécule. Quand la molécule  $A^*$  entre en contact avec une molécule  $B$ , plusieurs phénomènes peuvent se produire. Il peut y avoir un transfert d'énergie, ce qui correspond à l'équation  $A^* + B \rightarrow A + B^*$ . Il peut aussi se produire un transfert d'électron, ce qui se traduit plutôt par  $A^* + B \rightarrow A^+ + B^-$  ou  $A^- + B^+$  selon la nature oxydante et réductrice des espèces  $A^*$  et  $B$ . Le dernier processus de désactivation possible est la transformation chimique, où la molécule  $A^*$  se convertie en molécule  $C$ . Tous ces différents modes de relaxation sont résumés dans la **figure 1.2**.



**Figure 1.2** Mécanismes de désactivation de l'espèce photo-excitée  $A^*$ .

Une autre manière de visualiser ce qui se produit lors de l'excitation et la relaxation d'une molécule est via l'utilisation d'un diagramme de Jablonski (**Figure 1.3**). À l'état fondamental  $S_0$ , une molécule absorbe un photon, ce qui excite un électron jusqu'au niveau électronique  $S_1$ . Il y a ensuite une conversion interne (CI) qui correspond à la relaxation de l'énergie vibrationnelle de la molécule. Il peut ensuite se produire un retour à l'état fondamental par fluorescence ou bien une relaxation vers l'état triplet par inversion du spin de l'électron. De l'état triplet, le retour au niveau fondamental se fait par phosphorescence.



**Figure 1.3** Exemple de diagramme de Jablonski.

Une réaction photochimique organique se produit lorsqu'une molécule absorbe l'énergie de la lumière. En atteignant son état excité, la molécule peut se convertir de différentes façons selon la nature de ses groupements fonctionnels. Pour cette raison, les réactions photochimiques permettent d'obtenir des produits différents de ce qui aurait été obtenu dans une réaction uniquement thermique. La photochimie a grandement pris son essor durant les années 1930 et 1940, où l'étude de la photodécomposition des molécules à l'état gazeux intéressait les chercheurs de l'époque<sup>2</sup>. La photochimie en solution a ensuite gagné davantage d'importance durant les décennies subséquentes. Au cours de cette période, de nombreuses recherches ont été effectuées concernant les réactions de réarrangement, décomposition, isomérisation, cycloaddition, oxydoréduction et plusieurs autres réactions organiques<sup>3</sup>. En parallèle, plusieurs études ont été développées autour des mécanismes réactionnels de ce type de réaction chimique<sup>4</sup>. Avec le temps, les méthodologies en synthèse organique photochimique se sont grandement raffinées et de nombreuses applications ont été développées dans le domaine de la synthèse totale de produits naturels<sup>5</sup>.

Pour réaliser de la photochimie en laboratoire, il est important de tenir compte de nombreux paramètres expérimentaux. Tout d'abord, il est important de choisir une source lumineuse adéquate. Afin d'irradier à une longueur d'onde précise, un laser ultraviolet pulsé (*pulsed UV laser*) peut être

<sup>2</sup> Davis, W. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 201-250.

<sup>3</sup> a) Roth, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1193-1207. b) Coyle, J. D. *Chem. Rev.* **1977**, *78*, 97-123; b) Padwa, A. *Chem. Rev.* **1976**, *77*, 37-68. c) Bellus, D.; Hrdlovic, P. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 599-609. d) Albin, A.; Alpegiani, M. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 43-71; e) Becker, H.-D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 145-172. f) Dilling, W. L. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 373-393

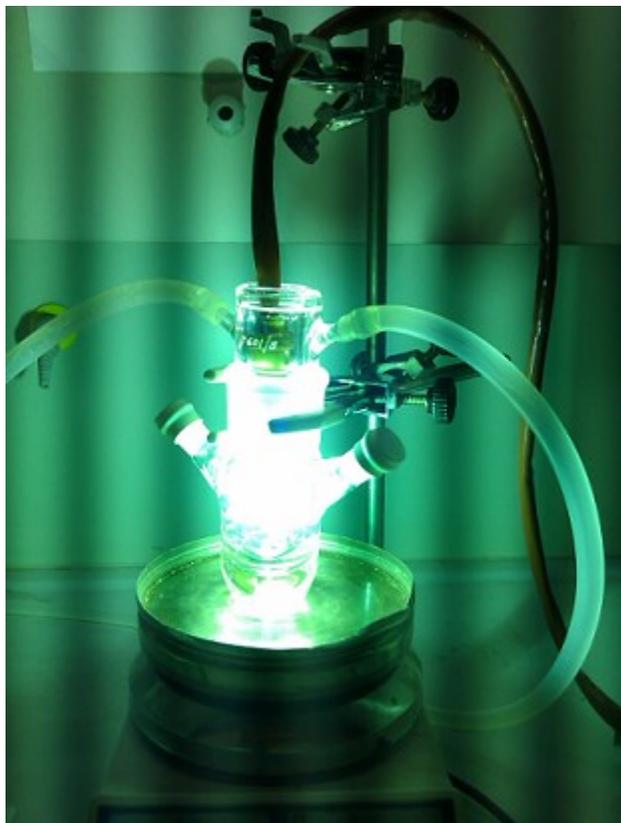
<sup>4</sup> a) Houk, K. N. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 1-74. b) Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99-150. c) Zimmerman, H. E. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2193-2203.

<sup>5</sup> a) Singh, S. P.; Stenberg, V. I.; Parmar, S. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 269-282. b) De Keukeleire, D.; He, S.-L. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380. c) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.

employé. Cette source de lumière sont particulièrement intenses, mais ont le désavantage d'irradier seulement une petite surface. Une méthode plus efficace consiste à l'utilisation de lampes au mercure. En effet, ce type de lampe permet l'irradiation d'un milieu à plusieurs longueurs d'onde grâce à différents filtres disponibles. La surface lumineuse est également beaucoup plus grande qu'avec un laser, ce qui permet d'effectuer des réactions chimiques sur une échelle préparative. Cependant, il existe aussi de nombreux désavantages à effectuer des réactions photochimiques en laboratoire. Tout d'abord, le choix de solvants est assez limité, en effet pour des longueurs d'onde hautement énergétiques, très peu de solvants peuvent être utilisés (principalement des hydrocarbures). Il est également très important d'exclure soigneusement l'oxygène de ces solvants, car des réactions non désirées peuvent se produire. Il est aussi nécessaire d'utiliser de la verrerie spéciale en quartz qui est très coûteuse, puisque le pyrex absorbe les rayons ultraviolets (UV). Ensuite, il est nécessaire d'utiliser un réfrigérant (**Figure 1.4**) afin de réduire l'effet de la chaleur causé par les lampes utilisées. Finalement, puisque les rayons UV sont dommageables pour la peau et pour la vue, il est important d'effectuer ces réactions dans un environnement contrôlé tel qu'un puits d'immersion<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Leigh W. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 487-505.



**Figure 1.4** Réaction photochimique utilisant un système de réfrigération.

## 1.2 Développement de la photocatalyse

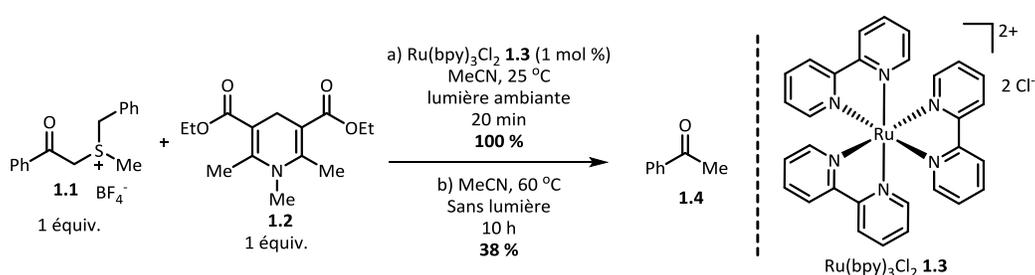
La photocatalyse diffère légèrement de la photochimie par l'ajout d'un intermédiaire qui participe à la réaction. Cet intermédiaire, nommé photocatalyseur, agit comme espèce photoactive qui absorbe l'énergie de la lumière, s'excite à son état singulet puis atteint son état triplet par CIS<sup>7</sup>. Le photocatalyseur excité peut ensuite réagir avec un autre composé pour revenir à son état fondamental selon deux mécanismes différents. Le premier mécanisme est un transfert d'énergie, ce qui permet au composé accepteur d'atteindre à son tour l'état excité. Le second mécanisme consiste en est un transfert d'électron nommé photorédox. Ces deux modes de relaxation ont été décrits précédemment (**Figure 1.2**). Cependant, ce qui distingue la photocatalyse de la photochimie est le fait que l'espèce photoactive n'est pas consommée lors de la réaction. Un autre avantage majeur pour ce type de

---

<sup>7</sup> Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry, Stephenson, C. R. J; Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C. Wiley-VCH: Weinheim, 2018.

réaction est le fait que les photocatalyseurs peuvent être soigneusement sélectionnés afin d'être actifs en présence de lumière visible, ce qui élimine les complications provenant de l'utilisation de la lumière UV.

Le premier exemple de chimie photorédox a été rapporté par Kellogg en 1978<sup>8</sup>. Ce dernier a démontré qu'il était possible d'utiliser un complexe de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  **1.3** en quantité catalytique en présence de lumière ambiante et d'un agent réducteur **1.2** afin de réduire des sels de sulfonium en leur alcane et thioéther correspondant avec des rendements quantitatifs (**Schéma 1.1**). Dans ce cas-ci, la réaction était également possible thermiquement, soit sans lumière et sans catalyseur, mais ne générait que de faibles rendements.



**Schéma 1.1** Réduction photochimique de sulfonium (a) et comparaison en absence de lumière (b).

Au cours des années suivantes, plusieurs autres chercheurs ont développé davantage la catalyse photochimique avec le complexe de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  **1.3**, notamment Pac, pour la réduction d'oléfine en leur alcane correspondant<sup>9</sup>, Deronzier, pour la synthèse de dérivé de phénanthrène<sup>10</sup> ou encore Okada et Oda, pour le développement d'addition de Michael décarboxylative<sup>11</sup>. Pendant que plusieurs méthodologies de synthèse photocatalytique étaient en cours de développement, d'autres chercheurs se sont quant à eux intéressés davantage aux propriétés photophysiques et photoélectriques du complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  **1.3**<sup>12</sup>.

<sup>8</sup> Hedstrand, D. M.; Kruijinga, W. H.; Kellogg R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *14*, 1255-1258.

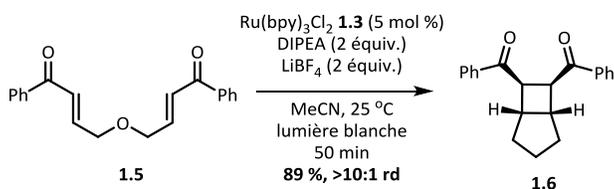
<sup>9</sup> Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495-6497.

<sup>10</sup> Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1705-1709

<sup>11</sup> Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401-9402.

<sup>12</sup> a) Paris, J. P.; Brandt, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5001-5002. b) Van Houten, J.; Crosby, G. A.; Perkins, W. G.; Klassen, D. M. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 1498-1503. c) Watts R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4853-4858. d) Fukuzumi, S.; Mochizuki, S.; Tanaka, T. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722-726.

Malgré ces travaux fondateurs au cours des années 1970, 1980 et 1990, la photocatalyse en synthèse organique est demeurée un sujet de recherche marginal. Ce n'est qu'à la fin des années 2000 que la photocatalyse organique a connu une véritable révolution, et a commencé à intéresser le domaine scientifique. Des contributions de Yoon, MacMillan et Stephenson ont permis de débloquent le potentiel non exploité de la photocatalyse. D'abord, Yoon a rapporté une méthodologie pour la synthèse de cyclobutane par cycloaddition [2+2] intra ou inter moléculaire à partir d'énone (**Schéma 1.2**). Cette méthode utilise le diisopropyléthylamine (DIPEA) comme anode sacrificielle afin de réduire le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  en  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ . Le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  transfère ensuite un électron à l'énone pour former un énolate radicalaire qui peut ensuite effectuer la cycloaddition [2+2] avec un second énone tandis que le  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  est régénéré. Il est à noter que cette réaction utilise également du  $\text{LiBF}_4$  afin de favoriser la solubilisation du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  dans l'acétonitrile grâce à l'anion  $\text{BF}_4^-$  et de permettre la réduction de l'énone avec le cation  $\text{Li}^+$  qui agit comme acide de Lewis<sup>13</sup>.

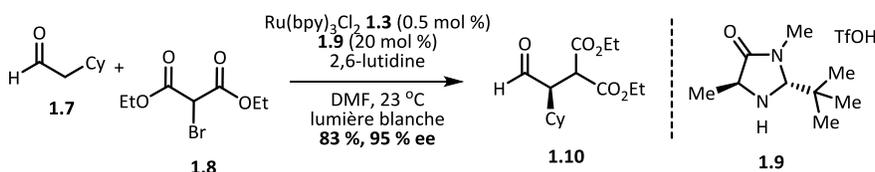


**Schéma 1.2** Cycloaddition [2+2] photochimique décrit par Yoon (2008).

Simultanément, le chercheur David MacMillan a rapporté une méthode pour l'alkylation énantiosélective en position  $\alpha$  d'aldéhyde par la fusion de l'organocatalyse et de la photocatalyse. Cette dernière utilise une imidazolidinone comme catalyseur organique et le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  **1.3** comme photocatalyseur (**Schéma 1.3**). La réaction commence par la condensation entre l'aldéhyde **1.7** et l'imidazolidinone **1.9** pour former un intermédiaire énamine pendant que le complexe  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  est excité en  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ . Une faible quantité de l'énamine formée est alors sacrifiée pour réduire le complexe de ruthénium excité en  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ , ce qui permet de démarrer le cycle photocatalytique. Dans sa forme réduite, le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  donne un électron au bromure d'alcane **1.8** pour former l'anion bromure et un radical anionique. Le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  régénéré peut continuer son cycle catalytique. Le radical anionique s'additionne ensuite à l'énamine et le radical formé est oxydé par le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ . L'iminium

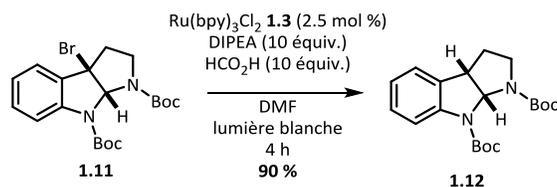
<sup>13</sup> Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

résultant est finalement hydrolysé pour produire l'aldéhyde alkylé **1.10** avec des très bons excès énantiomériques (ee) et rendements<sup>14</sup>.



**Schéma 1.3** Alkylation en α-d'aldéhyde rapporté par MacMillan (2008).

Finalement, Stephenson a publié une méthode photochimique pour effectuer une réaction de déhalogénéation réductrice pour faire l'abstraction de bromure ou de chlorure et les remplacer par un atome d'hydrogène. Stephenson a également démontré que cette réaction s'avérait très sélective pour les halogénures situés en position α d'un carbonyle et qu'il était possible de réduire ce groupement, tout en gardant intacts des halogénures d'aryle ou de vinyle<sup>15</sup> (**Schéma 1.4**).



**Schéma 1.4** Réduction photochimique de bromure d'alkyle par Stephenson (2009).

Jusqu'à présent, tous les exemples photocatalytiques qui ont été présentés ont un point en commun, ils utilisent le complexe Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> **1.3** comme photocatalyseur. En effet, le Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> **1.3** est un composé qui possède des applications qui sont très larges. On retrouve également l'utilisation de ce complexe en chimie des matériaux, en chimie inorganique et en chimie analytique. Il peut être utilisé pour l'oxydation de l'eau en dioxygène<sup>16</sup>, de même que pour la réduction du CO<sub>2</sub> en méthane<sup>17</sup> et même en tant qu'agent anti-cancer par activation lumineuse<sup>18</sup>. En tant que photocatalyseur, le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> possède des propriétés physico-chimiques très intéressantes. Son maximum d'absorption

<sup>14</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.

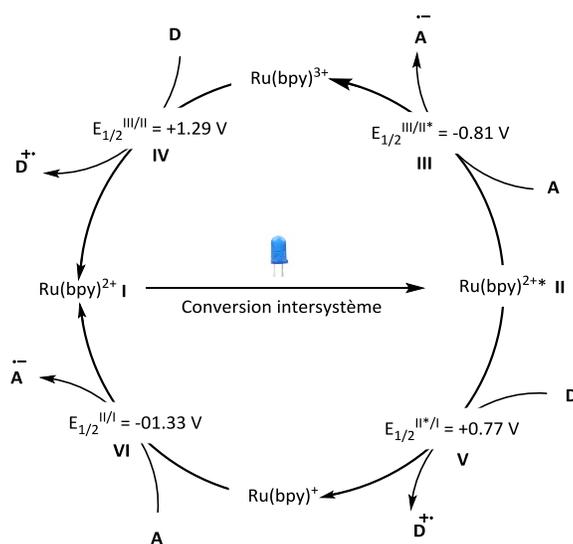
<sup>15</sup> Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

<sup>16</sup> Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170.

<sup>17</sup> Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346-354.

<sup>18</sup> Howerton, B. S.; Heidary, D. K.; Glazer, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8324-8327.

est à 452 nm, ce qui correspond à la lumière bleue du spectre visible et permet d'éviter les inconvénients de la lumière UV. Son temps de vie à l'état excité est de 1100 ns, ce qui est suffisant pour interagir efficacement dans des réactions intermoléculaires. Finalement le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ , une fois son état excité atteint, devient simultanément un meilleur oxydant et un meilleur réducteur, selon le milieu auquel il est soumis. Lorsque le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  (I) absorbe la lumière, un transfert de charge de métal à ligand survient et l'électron excité passe de l'orbital  $t_{2g}$  du ruthénium (HOMO) à l'orbital  $\pi^*$  d'un ligand (LUMO). Il se produit ensuite une relaxation de l'état singulet vers l'état triplet qui est la forme active du catalyseur. Pour quantifier les propriétés réductrice et oxydante, le potentiel de demi-réaction est utilisé avec une électrode de calomel saturé (ECS) comme référence. Ainsi, le potentiel de réduction du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$  (II) est  $E_{1/2}^{\text{III/II}^*} = -0.81 \text{ V}$  (vs ECS) (III) tandis qu'il est  $E_{1/2}^{\text{III/II}} = +1.29 \text{ V}$  (vs ECS) (IV) à l'état fondamental. Cela signifie donc que  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$  (II) est un réducteur et que  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  est un oxydant. De la même façon, le potentiel d'oxydation est  $E_{1/2}^{\text{II}^*/\text{I}} = +0.77 \text{ V}$  (vs ECS) (V) alors qu'à l'état fondamental, il est  $E_{1/2}^{\text{II/I}} = -1.33 \text{ V}$  (vs ECS) (VI). Cela veut dire que  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$  (II) est également un oxydant, alors que  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$  est un réducteur. Ces propriétés peuvent être contrôlées grâce à la présence de donneurs et d'accepteurs d'électrons. Le cycle catalytique du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  peut donc être résumé selon deux cycles différents, soit un cycle de parachèvement réductif ou un cycle de parachèvement oxydatif (**Figure 1.5**).



**Figure 1.5** Cycle photorédox du catalyseur  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ .

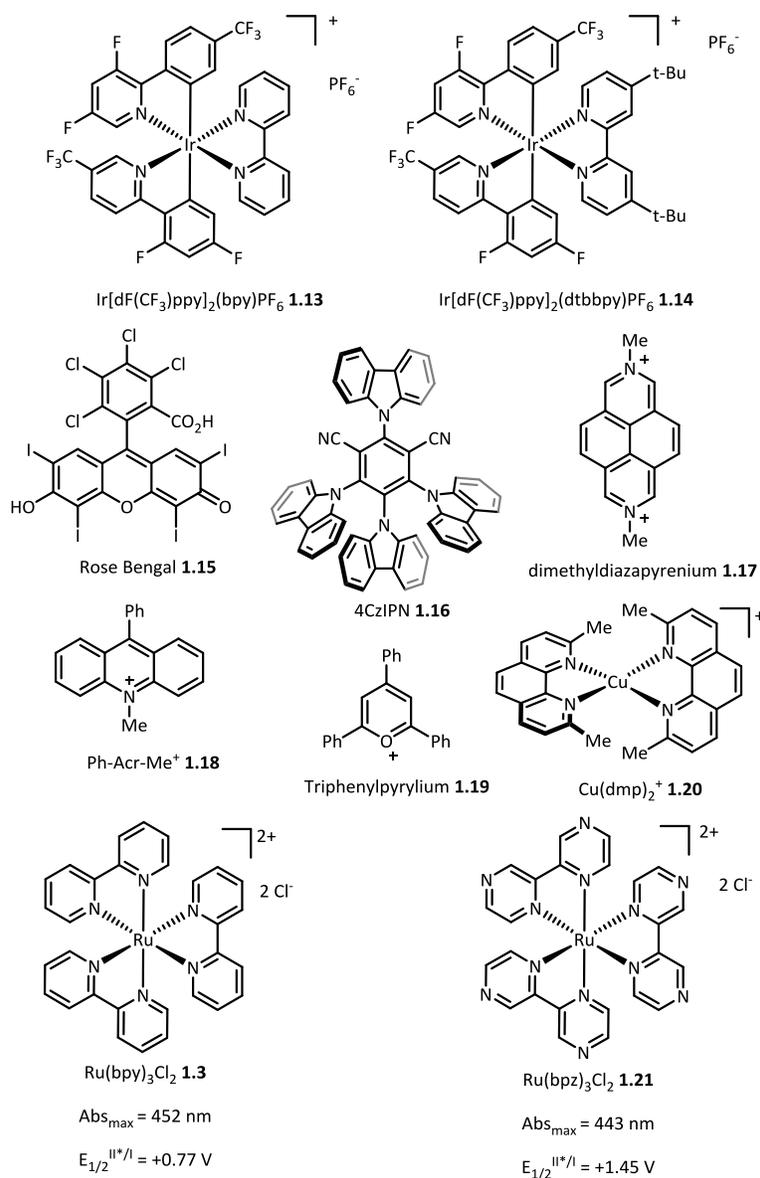
### 1.3 Photocatalyseurs

Avec le développement rapide de la photocatalyse à la fin des années 2000, de nombreux travaux ont été effectués dans le but de découvrir des nouveaux photocatalyseurs plus efficaces, sélectifs, stables et qui repoussent les limites des potentiels rédox connus<sup>19</sup>. Comme les photocatalyseurs peuvent être organiques ou organométalliques, ceux-ci peuvent facilement être modulés afin de modifier leurs propriétés photorédox et photophysique. Il est par exemple possible de changer les ligands d'un complexe métallique afin d'en faire un meilleur oxydant ou réducteur, ou encore de changer son contre-ion afin d'améliorer sa solubilité<sup>20</sup>. De la même façon, il sera possible de changer les groupements fonctionnels ou étendre la surface  $\pi$  d'un catalyseur organique pour changer ses potentiels rédox ou son maximum d'absorption (**Figure 1.6**).

---

<sup>19</sup> a) Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O. *Science* **2019**, 364; b) Speckmeier, E.; Fisher, T. G.; Zeitler, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353-15365.

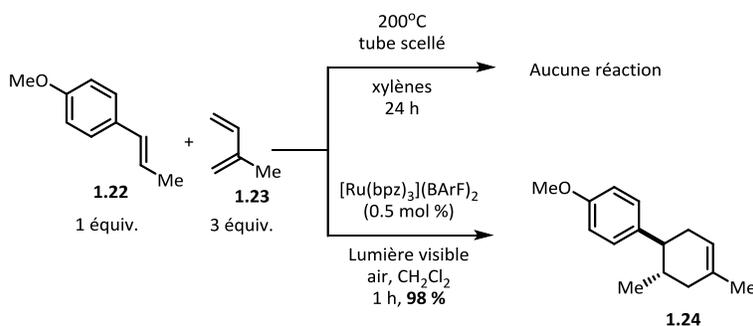
<sup>20</sup> Prier C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.



**Figure 1.6** Exemple de catalyseurs communément utilisés en photocatalyse.

Yoon, par exemple, a pu démontrer qu'il était possible de modifier le complexe de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  en remplaçant les ligands bipyridines par des ligands bipyrazines. Cette modification permet d'effectuer des réactions de Diels-Alder avec un diène et un diéophile qui sont normalement incompatibles (**Schéma 1.5**). Ainsi, le styrène riche en électrons **1.22** peut être oxydé par le  $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+*}$  pour former un radical cationique intermédiaire qui est suffisamment pauvre en électron pour intervenir dans une réaction de cycloaddition formelle [4+2] avec le diène **1.23**, le tout en une heure avec un rendement

de 98 %. À titre de comparaison, les conditions typiques pour une réaction de Diels-Alder standard ne donne aucun résultat. Dans cet exemple, le choix du  $[\text{Ru}(\text{bpz})_3]^{2+}$  est justifiable par le fait que ce complexe possède un potentiel rédox significativement plus élevé que le  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  dont les résultats préliminaires étaient beaucoup plus limités. De plus, le choix de ce catalyseur permet de remplacer le co-oxydant méthylviologène par l'oxygène de l'air, ce qui rend la réaction plus économique en atomes<sup>21</sup>.



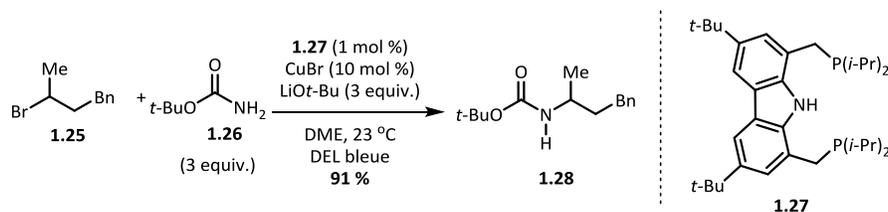
**Schéma 1.5** Réaction de Diels-Alder photochimique rapporté par Yoon (2011).

Une autre innovation récente dans le domaine de la photocatalyse est l'utilisation de métaux différents en tant que catalyseurs. Les complexes de cuivre, par exemple, sont particulièrement attrayants en raison de leur abondance naturelle et de leur potentiel de réduction élevé<sup>22</sup>. Récemment, Fu a rapporté un nouveau complexe de cuivre utile pour la *N*-alkylation de carbamates avec des électrophiles qui sont typiquement inactifs dans des réactions de substitutions nucléophiles (**Schéma 1.6**). Dans cette réaction, le ligand **1.27** forme *in situ* un complexe avec le CuBr et possède un potentiel de réduction très élevé estimé à  $E_{1/2}^{II/I^*} = -2.5$  V (vs ECS). Ce catalyseur est suffisamment efficace pour effectuer un transfert d'électron avec un électrophile R-X et former le radical R• et l'ion X<sup>-</sup>. Simultanément, le carbamate se coordonne au complexe de cuivre qui subit une élimination réductrice pour former le lien N-C. Cette réaction est particulièrement intéressante, car les électrophiles comme le bromure d'alcane **1.25** sont généralement trop encombrés pour servir dans des réactions de type  $S_N2$ <sup>23</sup>.

<sup>21</sup> Lin, S.; Ischay, M. I.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353.

<sup>22</sup> a) Reiser, O *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1990-1996. b) Hernandez-Perez, A.-C.; Collins, S. K. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1557-1565.

<sup>23</sup> Ahn, J. M.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18101-18106.



**Schéma 1.6** N-Alkylation de carbamates avec des halogénures d'alkyle stériquement encombré par Fu (2017).

Le choix de photocatalyseurs ne se limite maintenant plus seulement à des complexes métalliques. En effet, beaucoup de recherches récentes se penchent davantage sur la synthèse et le développement de méthodologie de synthèse organique employant des photocatalyseurs organiques. Ce type de catalyseur a l'avantage d'être une alternative efficace et plus verte que les métaux de transition généralement utilisés qui sont chers et peu abondants. De plus, ceux-ci possèdent des propriétés photophysiques et photochimiques qui leur permettent d'effectuer des transformations qui ne sont pas possibles avec leurs équivalents organométalliques<sup>24</sup>. Il existe plusieurs classes de photocatalyseurs organiques, notamment les xanthènes (**1.15**), les cyanoarènes (**1.16**), les acridiniums (**1.18**) et les pyryliums (**1.19**). Ceux-ci peuvent être utilisés de différentes façons, notamment pour des réactions de fluorination benzylique par activation C-H direct<sup>25</sup>, d'alkylation d'énol silylé<sup>26</sup> d'amination benzylique<sup>27</sup> d'addition de Michael<sup>28</sup>, d'amination d'arène par activation C-H<sup>29</sup>, de réduction d'halogénure d'aryle<sup>30</sup> ou encore des cycloaddition polaires radicalaires croisées (*polar radical crossover cycloaddition* ou PRCC)<sup>31</sup>. La différence de réactivité des photocatalyseurs organiques se doit aussi d'être démontrée. Il a été vu précédemment (**Schéma 1.2**) que la bis-énone **1.5** subit une réaction de cycloaddition [2+2] en présence de Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, ce n'est pas systématiquement le produit que sera formé dans des conditions photochimiques. En effet, la bis-énone **1.29**, structurellement similaire, peut faire une réaction de cyclisation réductrice en présence du photocatalyseur **1.30** pour générer le cyclopentane **1.31**. Cette preuve de concept est particulièrement intéressante, car elle démontre

<sup>24</sup> Romero N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.

<sup>25</sup> Xia, J. B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500.

<sup>26</sup> Pandey, G.; Murugan, A.; Balakrishnan, M. *Chem. Commun.* **2002**, *6*, 624-625.

<sup>27</sup> Pandey, G.; Laha, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14875-14879.

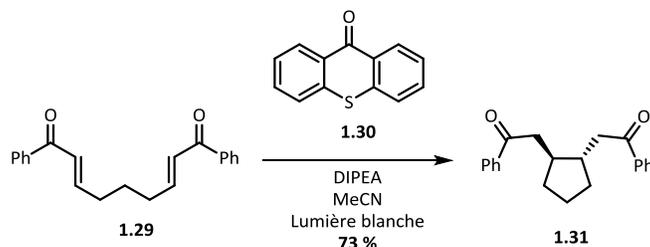
<sup>28</sup> Gutenberger, G.; Steckhan, E.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 660-662.

<sup>29</sup> Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. *Science* **2015**, *349*, 1326-1330.

<sup>30</sup> Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J. I.; König, B. *Science* **2014**, *346*, 725-728.

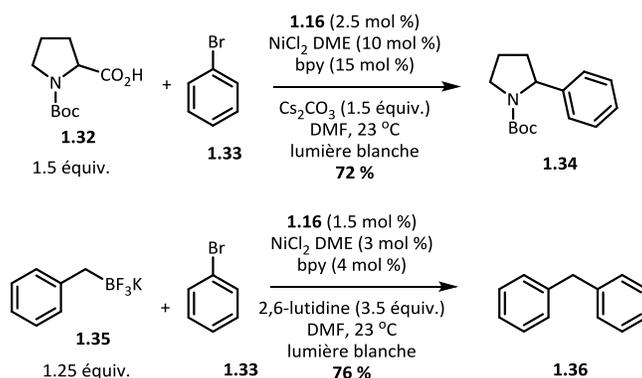
<sup>31</sup> Zeller, M. A.; Riener, M.; Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4810-4813.

qu'une réaction photochimique ne mène pas nécessairement à un seul produit, et qu'une grande sélectivité peut être déterminée en fonction du catalyseur choisi<sup>32</sup> (**Schéma 1.7**).



**Schéma 1.7** Cyclisation réductrice à partir de la bis-énone **1.29** par Scaiano (2013).

Finalement, un photocatalyseur organique dans la classe des cyanoarènes s'est largement distingué au cours des dernières années suite à une première publication démontrant son utilité en synthèse organique. Il s'agit du 1,2,3,5-tétrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzène (4CzIPN **1.16**). Dans cet article, Zhang rapporte que le 4CzIPN peut être utilisé efficacement comme alternative aux complexes métalliques à base d'iridium pour des réactions de couplage croisé C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) (**Schéma 1.8**). À titre de comparaison, le complexe Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)<sup>+</sup>, largement popularisé par MacMillan, possède des potentiels rédox de E<sub>1/2</sub><sup>II/I\*</sup> = -0,89 V et E<sub>1/2</sub><sup>I\*/0</sup> = +1,21 V respectivement. Le 4CzIPN possède des potentiels rédox de E<sub>1/2</sub><sup>II/I\*</sup> = -1,04 V et E<sub>1/2</sub><sup>I\*/0</sup> = +1,35 V, ce qui signifie que ce photocatalyseur organique est à la fois un meilleur oxydant et un meilleur réducteur à l'état excité que son équivalent métallique<sup>33</sup>.



**Schéma 1.8** Démonstration de l'utilité du 4CzIPN en photocatalyse par Zhang (2016).

<sup>32</sup> Ismaili, H.; Pitre S. P.; Scaiano, J. C. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 935-937.

<sup>33</sup> Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-877.

Depuis cette publication fondatrice, le 4CzIPN a été utilisé dans le développement de très nombreuses méthodologies de synthèse organique<sup>34</sup>. Le 4CzIPN et les autres composés de la classe des cyanoarènes sont particulièrement attrayants de par la présence des groupements nitriles électroattracteurs et des groupements carbazoles électrodonneurs qui font en sorte que ces catalyseurs peuvent être efficace dans des réactions de réduction ainsi que des réactions d'oxydation, ce qui n'est pas toujours le cas avec les catalyseurs organiques communs<sup>24</sup>. De plus, le coeur aromatique de ces cyanoarènes peut facilement être substitué par différents groupements fonctionnels à différentes positions afin d'en optimiser les potentiels rédox<sup>19</sup>.

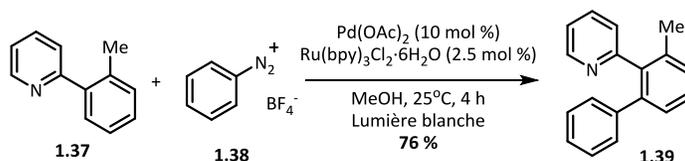
## 1.4 Métallaphotorédox/ Catalyse synergique

La métallaphotorédox est une innovation récente dans le domaine de la photocatalyse. Ce genre de méthodologie fait intervenir simultanément un photocatalyseur et un métal de transition inactif sous l'effet de la lumière. Cette combinaison permet au métal de transition d'atteindre des états d'oxydation inédits comparés à des conditions catalytiques sans lumière. Cela est dû aux propriétés des photocatalyseurs qui favorisent le transfert d'électrons. Le développement de la métallaphotorédox a permis aux chimistes la découverte de nouvelles méthodes de synthèses variées qui étaient auparavant inatteignables par les moyens connus<sup>35</sup>. Le premier rapport à démontrer l'utilité de combiner un métal de transition et un photocatalyseur provient de Osawa en 2007. L'auteur a découvert qu'il était possible

<sup>34</sup> a) **Revue**: Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He W.-M.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408-5419. b) **Alkylation d'imine**: Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander G. A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1766-1770. c) **Amidation à partir d'isocyanates**: Zheng, S.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, 7, 7957-7961. d) **Hydrocarboxylation**: Meng, Q.-Y.; Wang, S.; Huff, G. S.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3198-3201; e) Ju, T. Fu, Q.; Ye, J.-H.; Zhang, Z.; Liao, L.-L.; Yan, S.-S.; Tian, X.-Y.; Luo, S.-P.; Li, J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13897-13901. f) **Isomérisation d'alcènes**: Meng, Q.-Y.; Schirmer, T. E.; Katou, K.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 5723-5728. g) **Cyclopropanation**: Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 8037-8047. h) **Formylation**: Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1500-1505. i) **Carbonylation**: Cartier, A.; Levernier, É.; Corcé, V.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Ollivier, C.; Ryu, I.; Fensterbank, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1789-1793. j) **Synthèse d'hétérocycles**: Zhang, Q.-B.; Yuan, P.-F. Kai, L.-L.; Liu, K.; Ban, Y.-L.; Wang, X.-Y. Wu, L.-Z. Liu, Q. *Org. Lett.* **2019**, 21, 885-889. k) **Hydroxylilation**: Zhou, Rong, Goh, Y. Y.; Liu, H.; Tao, H.; Li, L.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16621-16625. l) **Hydroxylation**: Shah S. S.; Paul, A.; Bera M.; Venkatesh, Pradeep Singh, N. D. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5533-5536. m) **Trifluoromethylthiolation**: Xu, W.; Ma, J.; Yuan, X.-A.; Dai, J.; Xie, J.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10357-10361. n) **Alkylation d'arène**: Sherwood, T. C.; Xiao, H.-H.; Bhaskar, R. G.; Simmons, E. M.; Zaretsky, S.; Rauch, M. P.; Knowles, R. R.; Murali Dhar, T. G. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8360-8379. o) **Application en synthèse totale**: Tao, D. J.; Slutskyy, Y.; Muuronen, M.; Le, A.; Kohler, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3091-3102. p) **Cyclobutanation**: Shu, C. Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem Int. Ed.* **2019**, 58, 3870-3874.

<sup>35</sup> a) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898-6926; b) Skubi, K. L. Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035-10074. c) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 1-18.

d'accélérer des réactions de couplages de Sonogashira en ajoutant du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  et en irradiant avec de la lumière. La présence du photocatalyseur fait en sorte que la réaction est possible sans cuivre, réactif qui est habituellement essentiel pour activer les alcynes terminaux. Bien qu'aucune étude mécanistique poussée ait été faite pour cette réaction, il a été présumé que le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$  permet de faciliter l'addition oxydante du palladium avec les halogénures d'aryle<sup>36</sup>. Par la suite, la fusion de ces deux systèmes catalytiques n'a pas attiré beaucoup d'attention. Ce n'est qu'en 2011 qu'une seconde publication est apparue mettant en relief les applications de la photocatalyse en présence de palladium. Dans cet article de Sanford, il est énoncé que le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  **1.3** peut être utilisé avec l'acétate de palladium pour la fonctionnalisation d'aryle **1.37** par activation de lien C-H avec des sels de diazonium **1.38** (Schéma 1.9).

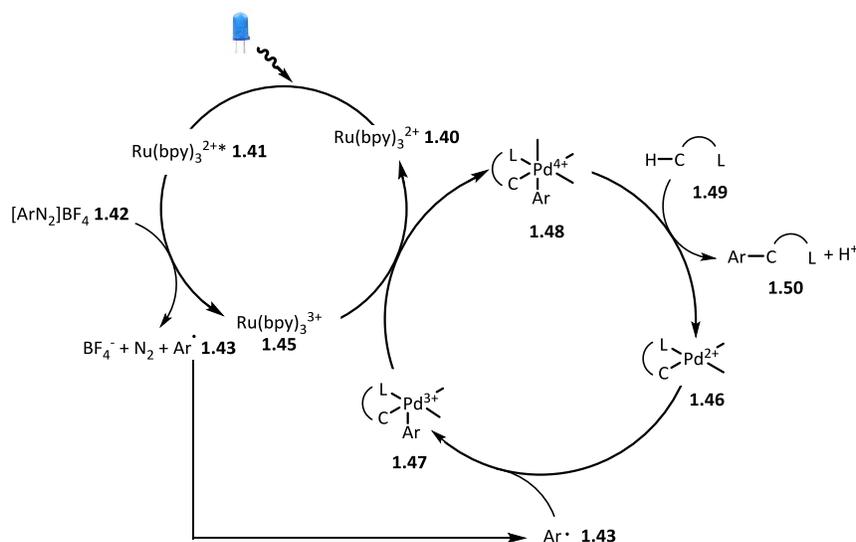


**Schéma 1.9** Travail fondateur de Sanford en métallaphotorédox (2011).

Cette fois-ci, le mécanisme de la réaction a été étudié plus en détail. Le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  **1.40** est excité en  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$  **1.41** et donne un électron au diazonium **1.42** pour décomposer celui-ci en radical d'aryle **1.43** et en azote moléculaire. Ce radical s'additionne ensuite au palladium qui passe de l'état d'oxydation +2 **1.46** à +3 **1.47** puis +4 **1.48** lorsqu'il entre en contact avec le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$  **1.45** qui est quant à lui régénéré en  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  **1.40**. Le  $\text{Pd}^{4+}$  peut ensuite subir une élimination réductrice pour revenir à sa forme initiale  $\text{Pd}^{2+}$  et libérer le 2-arylpyridine arylé **1.50** tandis qu'un second ligand **1.49** vient se coordonner au palladium (Figure 1.7)<sup>37</sup>.

<sup>36</sup> Osawa, M.; Nagai, H.; Akita, M. *Dalton Trans.* **2007**, 827-829.

<sup>37</sup> Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566-18569.



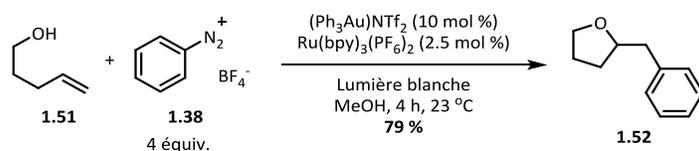
**Figure 1.7** Mécanisme proposé par Sanford pour la fonctionnalisation d'aryle avec des sels de diazonium.

Sanford a par la suite démontré que d'autres métaux pouvaient être compatibles pour la catalyse métallaphotorédox. En 2012, cette dernière a publié un article qui exploite cette fois-ci un catalyseur à base de cuivre pour faire de la catalyse en duo avec le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  **1.3**. Ce système permet la conversion d'acide boronique en groupement trifluorométhyle à partir du  $\text{CF}_3\text{I}$  selon un mécanisme analogue à celui proposé précédemment avec le palladium<sup>38</sup>. De son côté, Glorius a rapporté une première méthodologie qui utilise un complexe d'or dans des conditions photochimiques (**Schéma 1.10**). Dans cette réaction le catalyseur d' $\text{Au}^+$  se coordonne à l'alcène **1.51**, ce qui permet l'attaque intramoléculaire du groupement nucléophile  $-\text{OH}$  pour former l'éther cyclique. Simultanément, le  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  transfère un électron pour réduire le sel de diazonium **1.38** en radical aryle. Ce radical se coordonne à son tour au complexe alkyle-or pour former un intermédiaire  $\text{Au}^{2+}$  instable qui régénère le  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$  en  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  en s'oxydant à la forme  $\text{Au}^{3+}$ . À cet état d'oxydation, l'or subit une élimination réductrice pour fournir l'éther cyclique **1.52** fonctionnalisé avec un aryle<sup>39</sup>. Des résultats similaires ont également été obtenus par Toste, cette fois pour la formation de cétones cycliques par expansion de cycle d'allène ou d'alcène de cycloalcanols<sup>40</sup>.

<sup>38</sup> Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034-9037.

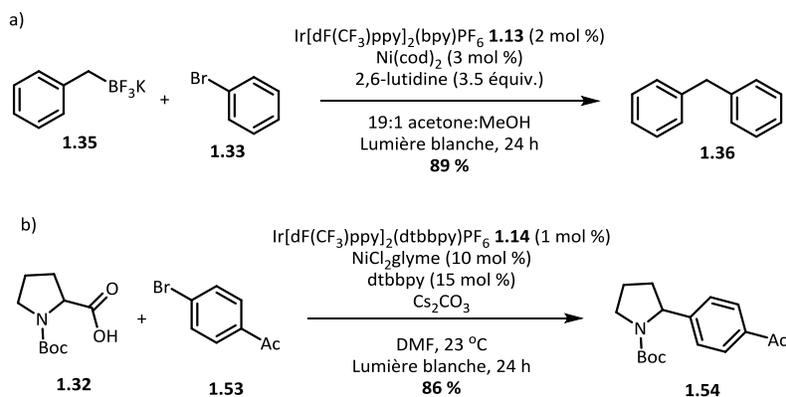
<sup>39</sup> Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505-5508.

<sup>40</sup> Shu, X.-z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.



**Schéma 1.10** Premier exemple de réaction photochimique avec un complexe d'or par Glorius (2013).

La découverte qui a eu l'impact le plus significatif dans le domaine de la métallophotoredox est l'introduction du nickel dans les systèmes de catalyse en duo. Cette découverte a été réalisée simultanément par Molander (**Schéma 1.11 a**)<sup>41</sup> et les groupes conjoints de MacMillan et Doyle (**Schéma 1.11 b**)<sup>42</sup>. Le nickel est un métal particulièrement attrayant dans les réactions de couplages croisés pour plusieurs raisons. Il s'agit d'un métal très efficace pour les additions oxydantes avec des électrophiles alkyles. Il est également beaucoup moins enclin que le palladium à causer des  $\beta$ -éliminations d'hydrure. Enfin, le nickel participe favorablement dans des réactions de transfert d'électron<sup>43</sup>. Le tout fait en sorte qu'il s'agit d'un métal de choix pour les couplages  $\text{C}(\text{sp}^3)$ <sup>44</sup>.



**Schéma 1.11** Premières réactions rapportées par a) Molander et b) MacMillan/Doyle pour la catalyse en duo avec des catalyseurs de nickel.

Dans leur publication, MacMillan et Doyle rapportent un exemple de couplage croisé  $\text{C}(\text{sp}^2)$ - $\text{C}(\text{sp}^3)$  entre un acide carboxylique **1.32** et un halogénure d'aryle **1.53** (**Schéma 1.8**). Le  $\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}$  avec le ligand 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine (dtbbpy) et le  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  sont utilisés

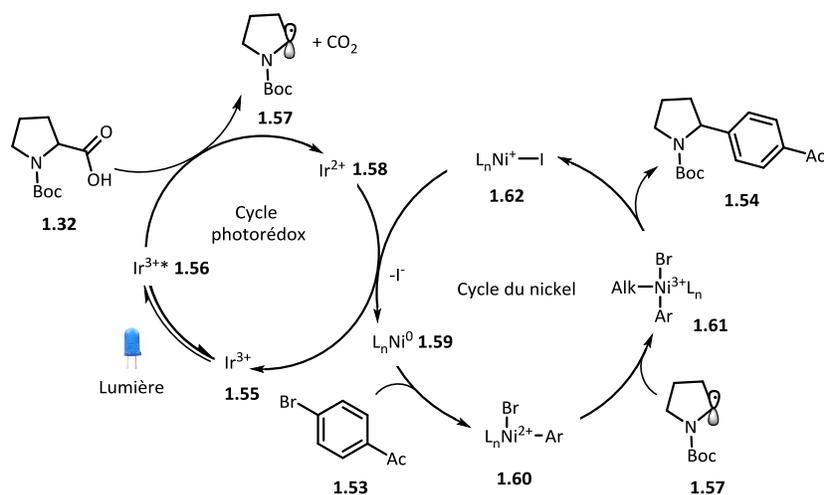
<sup>41</sup> Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science* **2014**, *345*, 433-436.

<sup>42</sup> Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437-440.

<sup>43</sup> Tellis, J. C.; Kelly, C. B.; Primer, D. N.; Jouffroy, M.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429-1439.

<sup>44</sup> Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299-309.

respectivement comme catalyseur métallique et photocatalyseur en présence de lumière visible. Le mécanisme proposé par les auteurs débute par le photocatalyseur Ir<sup>3+</sup> **1.55** qui est excité en oxydant Ir<sup>3+\*</sup> **1.56** sous l'effet de la lumière. Par transfert d'un électron, cette espèce permet l'oxydation décarboxylative de l'acide carboxylique **1.32** pour générer le radical alkyle **1.57**. Simultanément, le complexe de Ni<sup>0</sup> **1.59** commence par une addition oxydante avec l'halogénure d'aryle **1.53** pour former l'intermédiaire Ni<sup>2+</sup> **1.60** qui est ensuite oxydé en Ni<sup>3+</sup> **1.61** par l'addition de radical **1.57** préalablement formé. Une élimination réductrice permet finalement de former le lien C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) désiré et le produit de la réaction **1.54**, alors que les deux catalyseurs **1.58** et **1.62** se régénèrent simultanément par un transfert d'électron entre eux. Il a également été démontré par la suite qu'il est possible d'introduire de la chiralité dans la réaction en remplaçant le ligand dtbbpy par d'autres ligands chiraux<sup>45</sup>. La publication de Molander rapporte une réaction dont le mécanisme est analogue, mais qui utilise des sels de borate en tant que groupe partant au lieu des acides carboxyliques.



**Figure 1.8** Mécanisme proposé par MacMillan et Doyle pour le couplage entre la boc-proline et un bromure d'aryle.

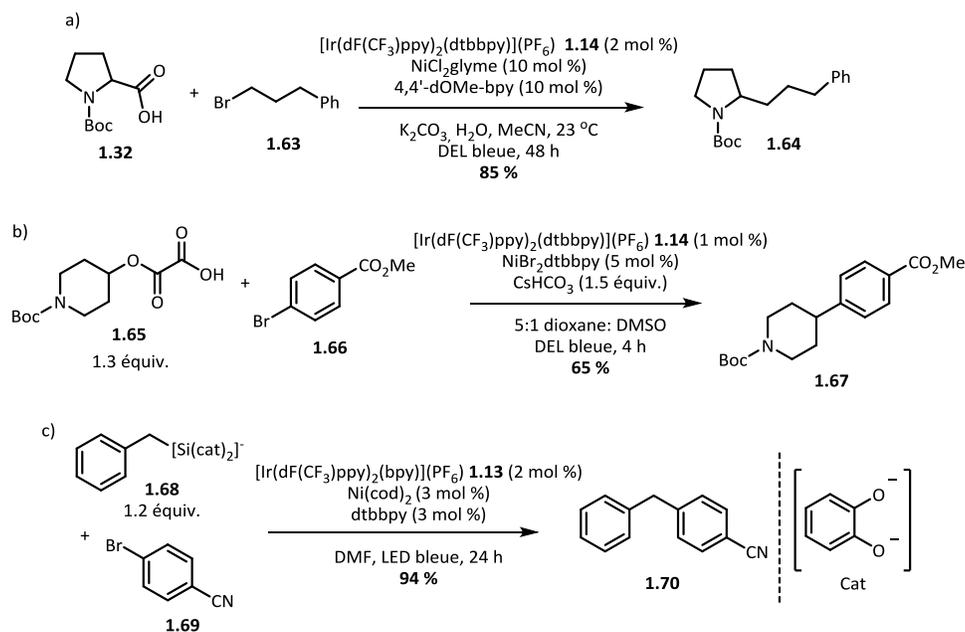
L'étendu des applications existantes avec les systèmes catalytiques à base de Ni/Ir a ensuite été développé dans les années qui ont suivies. MacMillan a démontré que sa méthodologie de couplage décarboxylatif pouvait permettre la formation de liens C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) avec des halogénures alkyles<sup>46</sup> (**Schéma 1.12 a**) ou la synthèse d'aryle-cétone par décarboxylation d' $\alpha$ -oxo acide<sup>47</sup>. Il a également

<sup>45</sup> Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832-1835.

<sup>46</sup> Johnston, C. P.; Smith, R. T.; Allmendinger, S.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2016**, *536*, 322-325.

<sup>47</sup> Chu, L.; Lipshultz, J. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929-7933.

prouvé que les alcools peuvent être employés en tant que partenaire de couplage avec des halogénures d'aryles<sup>48</sup> (**Schéma 1.12 b**), à condition d'être préalablement converti en oxalate. Les chercheurs Goddard, Ollivier et Fensterbank de leur côté ont rapporté une méthode qui permet l'oxydation de silicate pour des couplages C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)<sup>49</sup> (**Schéma 1.12 c**). L'utilisation de ces sels de silicates est particulièrement intéressante, car les conditions réactionnelles permettent les couplages en présence d'amines non protégées, groupement fonctionnel qui est généralement incompatible dans des conditions de couplage standard en raison des risques de déprotonation ou de coordination de l'atome d'azote<sup>50</sup>.



**Schéma 1.12** Exemples de métallaphotorédox avec le nickel pour la formation de lien C-C.

Pour terminer, de nombreuses autres innovations ont été développées au cours des quatre dernières années en photocatalyse en duo avec le nickel. La chercheuse Doyle a étudié davantage l'étendue de la réaction qui avait été initialement découverte<sup>42</sup> pour la fonctionnalisation directe de C(sp<sup>3</sup>)-H en  $\alpha$ -d'amine avec des halogénures aryles<sup>51</sup> et il s'avère que cette réactivité est également présente chez les éthers, pour le même type de fonctionnalisation en  $\alpha$  du lien C-O<sup>52</sup>. De son côté, le

<sup>48</sup> Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862-13865.

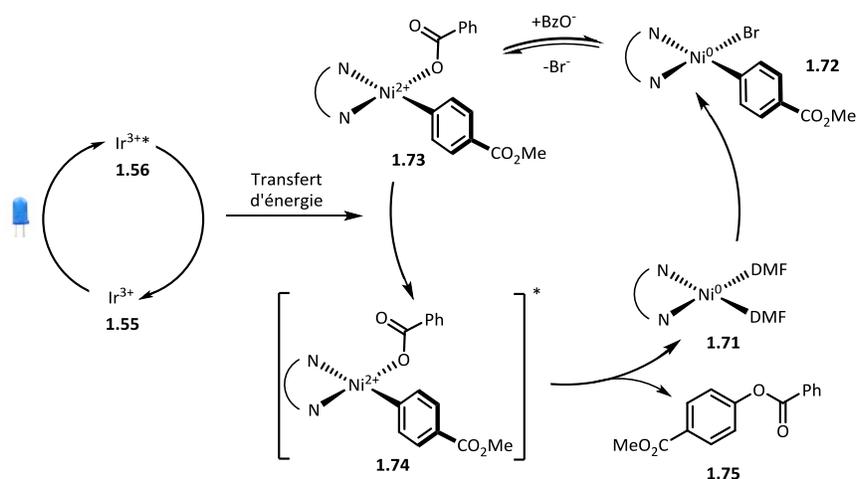
<sup>49</sup> Corcé, V.; Chamoreau, L.-M.; Derat, E.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11414-11418.

<sup>50</sup> Jouffroy, M.; Primer, D. N.; Molander G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 475-478.

<sup>51</sup> Ahneman D. T.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 7002-7006.

<sup>52</sup> Shields, B. J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719-12722.

groupe de MacMillan a développé une nouvelle méthode pour le couplage entre deux halogénures, alkyle et aryle, grâce à une activation via un radical silyle qui permet l'abstraction d'un radical Br· pour démarrer le cycle catalytique<sup>53</sup>. La métallaphotorédox ne se limite pas seulement à la formation de lien carbone-carbone, dans une première publication de MacMillan en 2015, il a rapporté un premier exemple qui permet la formation de lien C-O entre un alcool et un halogénure d'aryle. Cette méthodologie permet également la synthèse directe de phénols lorsque le nucléophile utilisé est l'eau<sup>54</sup>. Il a ensuite été découvert qu'il était possible de convertir des acides carboxyliques en benzoate. Cependant, cette réaction est mécanistiquement différente, car elle ne fait pas intervenir de transfert d'électron comme c'est le cas normalement. C'est plutôt un transfert d'énergie qui a lieu entre le complexe d'iridium excité **1.56** et l'intermédiaire Ni<sup>2+</sup> **1.73**, ce qui permet l'élimination réductrice de l'intermédiaire **1.74** qui serait impossible autrement (**Figure 1.9**)<sup>55</sup>. D'autres méthodes permettent également la formation de lien C-N (**Schéma 1.13 a**)<sup>56</sup>, C-S (**Schéma 1.13 b**)<sup>57</sup> et C-P (**Schéma 1.13 c**)<sup>58</sup>.



**Figure 1.9** Mécanisme réactionnel proposé pour les couplages C-O par transfert d'énergie.

<sup>53</sup> Zhang, P.; Le, C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084-8087.

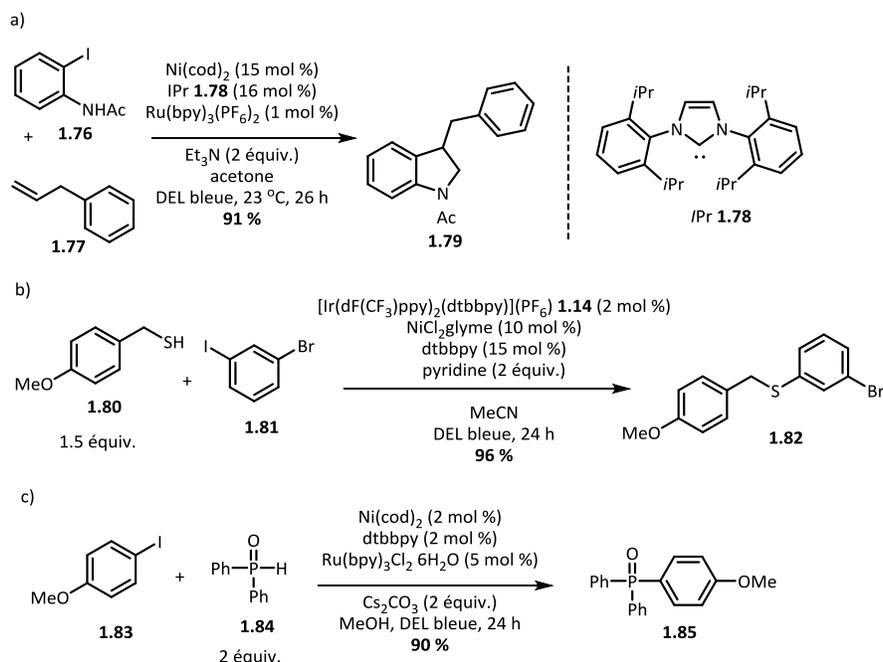
<sup>54</sup> Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; Shurtleff, V. W.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *524*, 330-334

<sup>55</sup> Welin, E. R.; Le, C.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, *355*, 380-385.

<sup>56</sup> a) Corcoran, E. B.; Pirnot, M. T.; Lin, S.; Dreher, S. D.; DiRocco, D. A.; Davies, I. W.; Buchwald, S. L.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *353*, 279-283. b) Tasker, S. Z.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9531-9534.

<sup>57</sup> a) Oderinde, M. S.; Frenette, M.; Robbins, D. W.; Aquila, B.; Johannes, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1760-1763. b) Jouffroy, M.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 876-879.

<sup>58</sup> Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4962-4965.



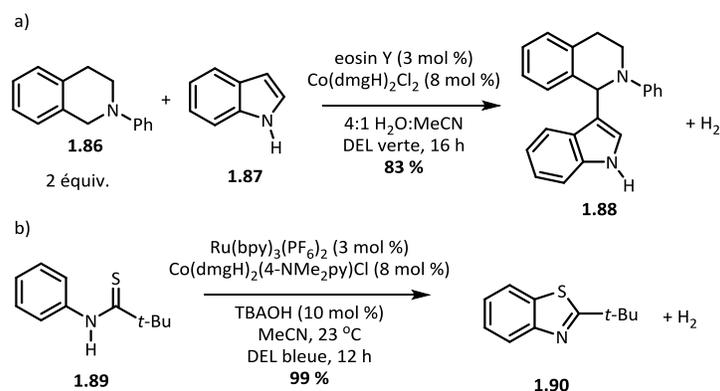
**Schéma 1.13** Exemples de métallaphotorédox avec le nickel pour la formation de lien a) C-N, b) C-S et c) C-P.

## 1.5 Photocatalyse avec des complexes de cobalt

L'utilisation du cobalt dans les systèmes métallaphotorédox est beaucoup moins commune que les métaux vus précédemment. Un premier exemple a été rapporté par le chercheur Wu en 2014. Dans cette première publication, l'auteur rapporte une nouvelle méthodologie pour des couplages oxydatifs entre des tétrahydroisoquinolines (THIQ) **1.86** et des indoles **1.87** (**Schéma 1.14 a**). Cette réaction est hautement sélective et le couplage se produit systématiquement à la position C-1 de la THIQ et la position C-3 de l'indole pour donner le produit **1.88** alors que le seul sous-produit de la réaction est un équivalent de dihydrogène. Le système catalytique utilisé consiste en 3 mol % d'éosin Y et 8 mol % de  $\text{Co}(\text{dmgH})_2\text{Cl}_2$  ( $\text{dmgH}$  = diméthylglyoximate) irradié avec de la lumière verte<sup>59</sup> (525 nm). Par la suite, les groupes conjoints de Wu et Lei ont rapporté une méthode similaire qui permet la conversion de *N*-phénylthioamide **1.89** en benzothiazole **1.90**. Encore une fois, le seul sous-produit de la réaction est un équivalent de dihydrogène, mais le système catalytique diffère légèrement. Le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  est utilisé

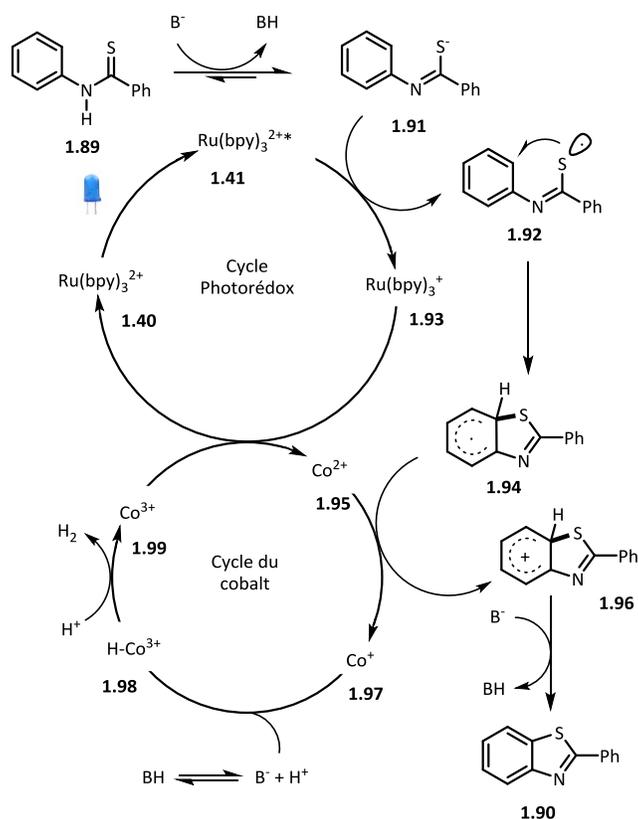
<sup>59</sup> Zhong, J.-J.; Meng, Q.-Y.; Liu, B.; Li, X.-B.; Gao, X.-W.; Lei, T.; Wu, C.-J.; Li, Z.-J.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1988-1991.

comme photocatalyseur, et la présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) et de *N,N*-diméthylaminopyridine sont nécessaires en tant que base et additif respectivement<sup>60</sup> (**Schéma 1.14 b**). Dans cette réaction de thiolation, le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> **1.40** est initialement excité en Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+\*</sup> **1.41**. Il est présumé que le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+\*</sup> **1.41** n'est pas un oxydant suffisamment fort pour effectuer un transfert d'électron avec le *N*-phénylbenzothioamide **1.89**, néanmoins, l'équilibre acide-base entre **1.89** et **1.91** permet de générer l'intermédiaire **1.91** qui sera alors oxydé en radical **1.92**, formant du même coup le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup> **1.93**. Ce radical pourra ensuite s'additionner au cycle aromatique afin de délocaliser le radical et ainsi former **1.94**. Au même moment, le Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup> **1.93** se régénère en Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> **1.40** en réduisant le complexe de Co<sup>3+</sup> **1.99** en Co<sup>2+</sup> **1.95** par un transfert d'électron. Un second transfert d'électron se produit entre **1.94** et le radical **1.93** pour former Co<sup>+</sup> **1.97** et le cation **1.96**. Au contact de la base, ce cation peut finalement être déprotoné, ce qui permet à la molécule de retrouver son aromaticité et former le produit **1.90**. En même temps, le Co<sup>+</sup> **1.97** peut être protoné pour former l'hydruide de cobalt **1.98** qui formera ensuite du dihydrogène au contact d'un second proton, terminant alors le cycle catalytique du cobalt (**Figure 1.10**).



**Schéma 1.14** Premiers exemples démontrant l'utilité du cobalt en photocatalyse.

<sup>60</sup> Zhang, G.; Liu, C.; Yi, H.; Meng, Q.; Bian, C.; Chen, H.; Jian, J.-J.; Wu, L.-Z.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9273-9280.



**Figure 1.10** Mécanisme réactionnel proposé pour la conversion photocatalytique de thioamide en benzothiazole.

Pendant les années qui ont suivi, Wu, Lei et d'autres chercheurs ont continué de développer des méthodes de synthèse qui emploient le complexe  $\text{Co}(\text{dmgH})_2\text{Cl}_2$  et ses dérivés, toujours en exploitant la capacité que ces catalyseurs ont pour permettre l'abstraction de molécule d'hydrogène. Des méthodologies de ce type ont ainsi été publiées pour la synthèse d'indoles<sup>61</sup> (**schéma 1.15 a**), la fonctionnalisation d' $\alpha$ -amino esters<sup>62</sup>, l'oxydation anti-Markovnikov de styrènes avec l'eau comme oxydant<sup>63</sup> (**schéma 1.15 b**), la synthèse de quinolines à partir de tétrahydroquinolines<sup>64</sup>, ou encore des couplages croisés avec un alcène terminal pour la formation de lien C-O ou C-N<sup>65</sup> (**schéma 1.15 c**).

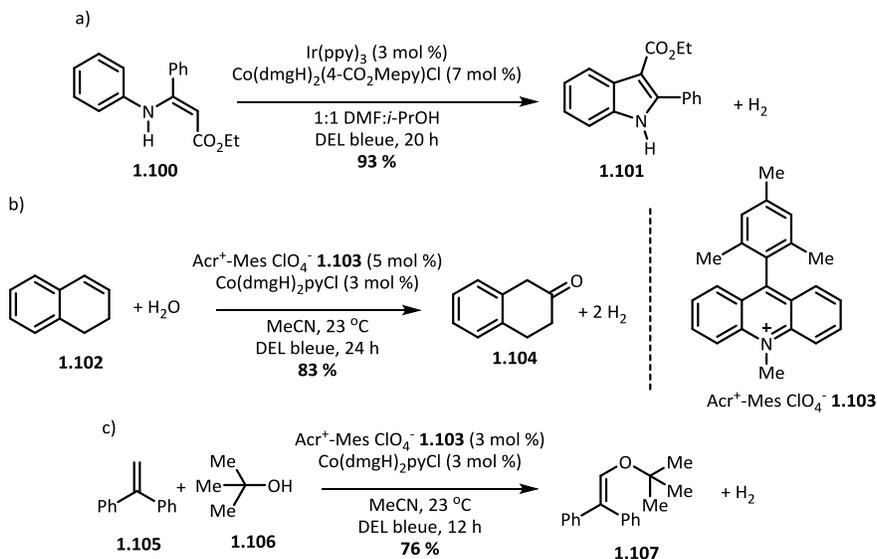
<sup>61</sup> Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Lei, T.; Zhong, J.-J.; Liu, W.-Q.; Zhao, L.-M.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4635-4639.

<sup>62</sup> Gao, X.-W.; Meng, Q.-Y.; Li, J.X.; Zhong, J.-J.; Lei, T.; Li, X.-B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2391-2396.

<sup>63</sup> Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12037-12040.

<sup>64</sup> He, K.-H.; Tan, F.-F.; Zhou, C.-Z.; Zhou, G.-J.; Yang, X.-L.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3080-3084.

<sup>65</sup> Yi, H.; Niu, L.; Song, C.; Li, Y.; Dou, B.; Singh, A. K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1120, 1124.



**Schéma 1.15** Exemples récents de méthodologies avec un catalyseur de cobalt.

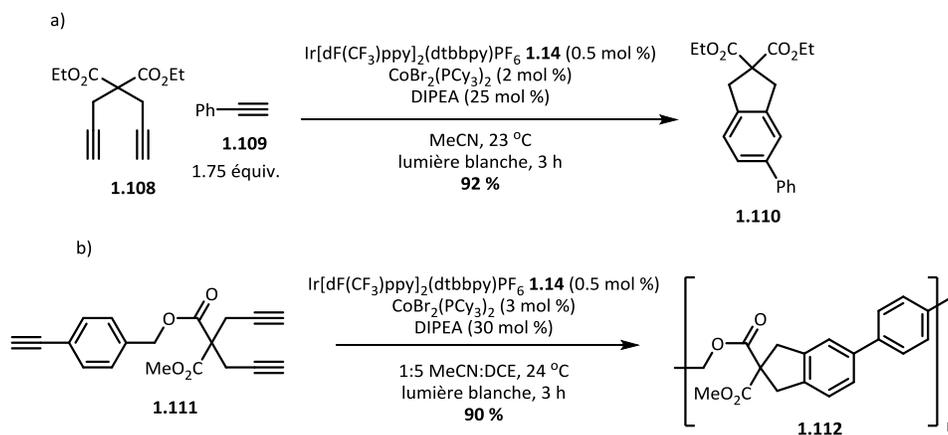
### 1.5.1 Métallaphotorédox avec des complexes de cobalt

Un contributeur important dans le domaine de la métallaphotorédox avec des complexes de cobalt est Tomislav Rovis. Celui-ci a publié un premier article en 2016 où il expose une nouvelle méthodologie pour effectuer des réactions de cycloaddition [2+2+2] avec trois fonctions alcynes afin de former des cycles aromatiques de type benzène. Bien que ce type de réaction soit connu depuis de nombreuses années<sup>66</sup> cette méthode permet d'éviter l'utilisation du complexe  $\text{CoCp}(\text{CO})_2$  qui est toxique et sensible à l'air et l'humidité. Les conditions développées par Rovis incluent deux alcynes liés entre eux par une chaîne de carbone aliphatique **1.108** et un troisième alcyne **1.109** qui peut être aromatique ou aliphatique, tandis que le système catalytique est composé de 2 mol % de  $\text{CoBr}_2$ , 4 mol % de  $\text{PCy}_3$  comme ligand, 0,5 mol % de  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ , et 25 mol % de DIPEA en tant que réducteur, le tout irradié par la lumière blanche. Cette méthode permet d'obtenir différents arènes comme **1.110** avec des rendements allant de 60 à 92 % (**Schéma 1.16 a**). De plus, la réaction peut être arrêtée et redémarrée à volonté lorsque la lumière est coupée ou non<sup>67</sup>. Cette méthode a par la suite été améliorée pour permettre une réaction de polymérisation qui a l'avantage de générer des

<sup>66</sup> Volhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539-556.

<sup>67</sup> Ruhl, K. E.; Rovis, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15527-15530.

polymères avec une masse moléculaire moyenne très constante, ainsi qu'une faible disparité<sup>68</sup> (**Schéma 1.16 b**).



**Schéma 1.16 (a)** Réaction de cycloaddition [2+2+2] photochimique pour la formation d'arènes simples **(b)** de polymères.

Finalement, Rovis a aussi rapporté une méthodologie pour effectuer des hydroaminoalkylations sur des diènes conjugués en utilisant le même système catalytique. Une réaction similaire était déjà possible photochimiquement<sup>69</sup>, mais celle-ci ne l'était que pour la fonctionnalisation d'alcènes activés par des groupements électroattracteurs. La méthodologie de Rovis fait intervenir 0.5 mol% de  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$  **1.14** en tant que photocatalyseur, 10 mol % de  $\text{CoBr}_2$  et de dppp (bis-diphénylphosphinopropane) comme catalyseur et ligand respectivement, de même que 40 mol % de pivalate de césium comme base, dans l'acétonitrile. Ce mélange permet l'addition d'un  $\alpha$ -alkylamine **1.113** sur un diène **1.114** (**Figure 1.11 a**). Le mécanisme de cette réaction débute par le complexe d' $\text{Ir}^{3+}$  **1.55** qui est excité en  $\text{Ir}^{3+*}$  **1.56** par la lumière bleue, cet intermédiaire va ensuite oxyder l'alkyl amine **1.120** en radical cationique **1.121**. Ce radical est ensuite déprotoné par le pivalate de césium **1.117**, ce qui donne le radical alkyle **1.123** et l'acide pivalique **1.116**. Entre-temps, le  $\text{Co}^{2+}$  **1.95** est réduit par le  $\text{Ir}^{2+}$  **1.58** pour donner la forme active  $\text{Co}^+$  **1.97** du cobalt et régénérer le  $\text{Ir}^{3+}$  **1.55** qui pourra être irradié à nouveau. Le  $\text{Co}^+$  **1.97** est alors oxydé par l'acide pivalique **1.116** préalablement formé pour générer l'hydrure de cobalt  $\text{H-Co}^{3+}$  **1.98** et le pivalate **1.117**. Le diène **1.118** se coordonne au cobalt et une migration de l'hydrure se produit pour former l'intermédiaire **1.119** qui

<sup>68</sup> Ravetz, B. D.; Rhul, K. E.; Rovis, T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5323-5327.

<sup>69</sup> Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338-3341.



## 1.6 Conclusion

Depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle, la photochimie est un domaine d'étude qui a intéressé de nombreux chercheurs. Ce n'est qu'au cours des années 1970 que la photocatalyse et l'utilisation de lumière visible ont fait leur apparition, sans pour autant supplanter l'emploi de lumière UV. Ce n'est qu'au milieu des années 2000 que la photocatalyse s'est véritablement distinguée dans le domaine de la chimie organique en tant que méthode importante pour le développement de nouvelles transformations chimiques qui étaient autrement impossibles. La photocatalyse a l'avantage d'utiliser une source d'énergie abondante et renouvelable, la lumière, ainsi que des catalyseurs qui permettent d'éviter l'utilisation de réactifs stœchiométriques. Le caractère modulable des catalyseurs organométalliques et organiques offre des possibilités très larges en termes de propriétés photophysiques. En effet, les photocatalyseurs peuvent être modifiés pour en améliorer leur performance. Avec seulement près de quinze ans d'étude extensive, la photocatalyse demeure un sujet très ouvert où de nombreuses innovations restent à découvrir.

## 1.7 Buts de recherche

Comme il a été vu dans le chapitre 1, la métallaphotorédox est une méthode qui a récemment été développée et qui permet d'effectuer des réactions chimiques qui ne sont pas possibles dans des conditions conventionnelles. Bien que les photocatalyseurs d'iridium et les catalyseurs à base de nickel soient communément utilisés dans ces réactions, d'autres systèmes catalytiques existent qui permettent d'obtenir des réactivités différentes. Il a déjà été démontré que l'organocatalyseur 4CzIPN peut être utilisé pour remplacer les complexes d'iridium avec un coût moindre. Il a également été démontré que les catalyseurs à base de cobalt peuvent être utilisés conjointement avec un photocatalyseur, bien que leur utilisation demeure marginale.

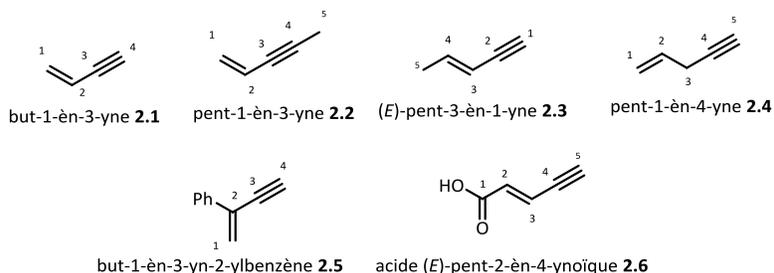
D'un autre côté, la synthèse de 1,3-ényne demeure un sujet d'intérêt, particulièrement par réaction de dimérisation d'alcyne en raison de l'économie d'atome que ce type de méthode permet. La réactivité, confection et l'utilisation des 1,3-énynes sera davantage contextualisé dans le prochain chapitre. Avec cette prémisse, le projet de recherche inscrit dans ce mémoire consiste à accomplir les objectifs suivants :

- 1) Développer un système de métallaphotorédox avec le 4CzIPN et un catalyseur de cobalt qui permet de former des 1,3-éynes plutôt que des produits de cycloaddition comme ceux observés précédemment par Rovis.
- 2) Optimiser les conditions réactionnelles afin d'obtenir les rendements les plus élevés possible, tout en maintenant la sélectivité de la régio- et la stéréochimie des produits formés.
- 3) Effectuer la réaction d'homo-dimérisation développée ainsi avec plusieurs substrats afin de confirmer la tolérance à différents groupements fonctionnels.
- 4) Déterminer des conditions réactionnelles qui permettent de former des produits d'hétéro-dimérisations entre un alcyne aliphatique ou aromatique et un alcyne de silyle; tester la réaction avec différents substrats et confirmer la régiochimie des produits obtenus.
- 5) Tester la méthodologie développée pour des réactions de macrocyclisation.

## Introduction à la chimie des 1,3-éynes

### 2.1 Éynes : présentation générale

Le motif ényne est un groupement fonctionnel qui est formé d'une liaison triple (alcyne) et d'une liaison double (alcène). D'un point de vue de nomenclature, l'ényne le plus simple se nomme but-1-èn-3-yne **2.1** selon l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). Le suffixe -yne a priorité sur le suffixe -èn, ce qui signifie que -yne sera toujours situé à la fin. Au niveau de la numérotation des atomes de carbone, celle-ci dépend la longueur de la chaîne de carbone et de la position des motifs alcène et alcyne dans la molécule **2.2** composée de 5 carbones, le nom sera pent-1-èn-3-yne, mais sera (*E*)-pent-3-èn-1-yne pour la molécule **2.3**. La numérotation est ainsi inversée, car l'alcyne est à une position terminale, mais pas l'alcène. Si l'ényne n'est pas conjugué, l'écart entre les numéros sera supérieur à 2, comme pour le pent-1-èn-4-yne **2.4**. Si l'ényne n'est pas le substituant prioritaire, le suffixe sera différent; par exemple dans la molécule **2.5** il faut ajouter -yl dans le but-1-èn-3-yn-2-ylbenzène, tandis que ça sera -ynoïque dans le cas d'un acide carboxylique comme l'acide (*E*)-pent-2-èn-4-ynoïque **2.6**.



**Figure 2.1** Exemples d'énynes et leur nomenclature correspondante.

## 2.2 Utilité des 1,3-énynes

### 2.2.1 En tant que groupement fonctionnel

Le motif 1,3-ényne se retrouve dans de nombreux composés biologiquement actifs d'intérêt pour les chercheurs (**Figure 2.2**). Les composés de la classe des dynemicines (**2.7**) par exemple possèdent un motif énediène, c'est-à-dire un alcène substitué par deux alcynes<sup>71</sup>, et sont connus pour leurs propriétés antibactériennes<sup>72</sup> et antitumorales<sup>73</sup>. L'Oxamflatin **2.8** est un autre composé connu pour être efficace contre la prolifération des cellules cancéreuses. Cette molécule contient également un ényne substitué par un amide du côté de l'alcène<sup>74</sup>. L'Isolaureatin **2.9**, isolé d'une algue rouge<sup>75</sup> possède un groupement ényne terminal qui est substitué sur un éther cyclique à huit chaînons. Ce dernier a fait l'objet d'une synthèse totale en 2007 et présente une forte activité en tant que larvicide.<sup>76</sup> Finalement, le motif 1,3-ényne fait encore l'objet de recherche en chimie médicinale. La molécule **2.10** et ses dérivés, par exemple pourraient vraisemblablement avoir des utilités en tant qu'agoniste des récepteurs de dopamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub><sup>77</sup>.

<sup>71</sup> Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Tsay, S.-C.; Estevez, V. A.; Wrasidlo, W. *Science* **1992**, *256*, 1172-1178.

<sup>72</sup> Konishi, M.; Ohkuma, H.; Matsumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. J. *Antibiot.* **1989**, *42*, 1449-1452.

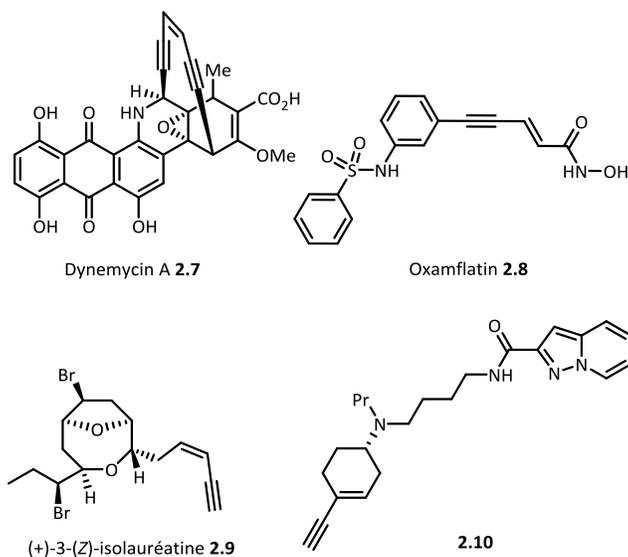
<sup>73</sup> a) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715-3716. b) Bhattacharya, P.; Basak, A.; Campbell, A.; Alabugin, I. V. *Mol Pharmaceutics*, **2018**, *15*, 768-797.

<sup>74</sup> Kim, Y. B.; Lee, K.-H.; Sugita, K.; Yoshida, M.; Horinouchi, S. *Oncogene* **1999**, *18*, 2461-2470.

<sup>75</sup> Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2735-2738.

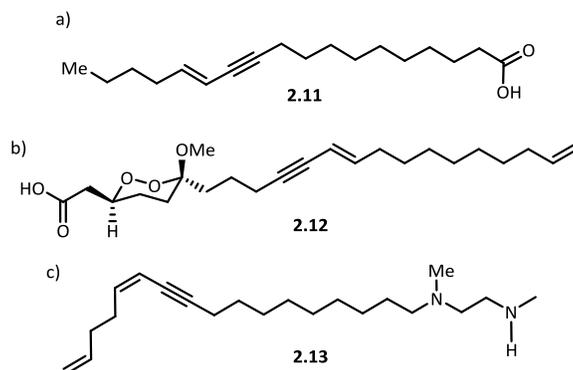
<sup>76</sup> Kim, H.; Lee, H.; Lee, D.; Kim, S.; Kim, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2269-2274.

<sup>77</sup> Hiller, C.; Kling, R. C.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Hübner, H.; Gmeiner, P. J. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 5130-5141.



**Figure 2.2** Exemples d'énynes biologiquement actifs.

Les énynes sont également présents dans de nombreux produits naturels de classes très variées (**Figure 2.3**). Par exemple, c'est un motif qui a été trouvé dans la chaîne d'acide gras (**2.11**) contenu dans des plantes chiliennes<sup>78</sup>. On en retrouve dans de nombreuses molécules produites par des éponges marines, notamment dans plusieurs endopéroxydes (**2.12**)<sup>79</sup> et dans des diaminoéthanés (**2.13**)<sup>80</sup>.



**Figure 2.3** Exemple de produits naturels contenant le motif 1,3-ényne.

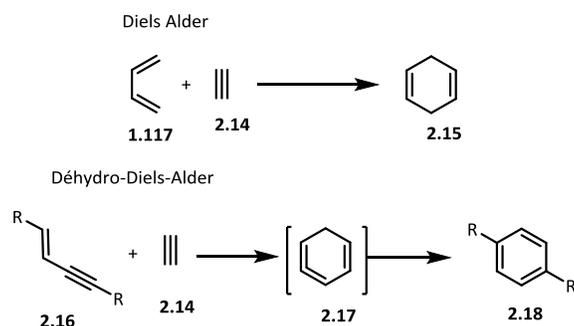
<sup>78</sup> El-Jaber, N.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Muñoz-Muñoz, O.; Rodríguez-Afonso, A.; Murguía, J. R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 722-724.

<sup>79</sup> Fontana, A.; d'Ippolito, G.; D'Souza, L.; Mollo, E.; Parameswaram, P. S.; Cimino, G. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 131-133.

<sup>80</sup> Rudi, A.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1434-1436.

## 2.2.2 En tant que synthon

En plus de leurs propriétés médicinales, les énynes sont également des produits de départ très importants dans la chimie des matériaux, plus particulièrement pour la construction de motifs hautement aromatiques<sup>81</sup>. Le motif conjugué, formé d'une liaison double et d'une liaison triple peut participer à une réaction appelée déhydro-Diels-Alder (DDA). Cette réaction diffère légèrement d'une Diels-Alder conventionnelle, car le diène est remplacé par un ényne (**Figure 2.4**). Avec la réaction de Diels-Alder, le 1,3-butadiène **1.117** réagit avec l'acétylène **2.14** pour former le 1,4-cyclohexadiène **2.15** qui n'est pas un cycle aromatique. À l'inverse, la réaction de DDA qui fait intervenir le but-1-èn-3-yne **2.16** avec l'acétylène **2.14** va d'abord former l'intermédiaire **2.17** qui va ensuite s'aromatiser pour générer le benzène **2.18**.



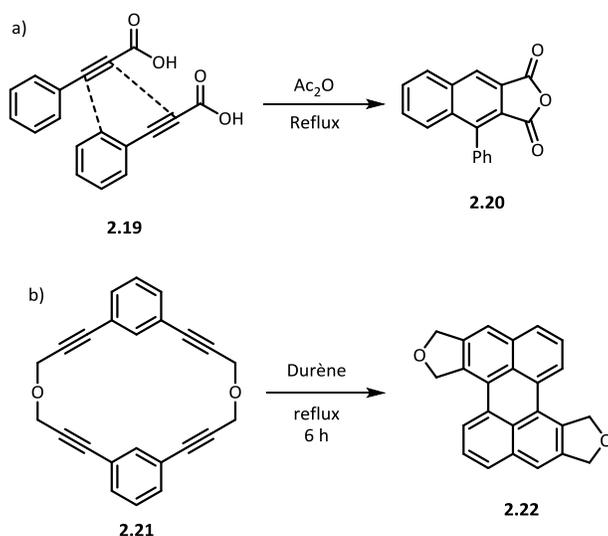
**Figure 2.4** Différence en la réaction de Diels-Alder et DDA.

Les travaux dans ce domaine ont été initiés et largement étendus par le groupe de Baddar vers la fin des années 1940. Ce dernier a initialement étudié la dimérisation de l'acide 3-phénylpropioïque dans l'anhydride acétique à reflux pour former le naphthalène **2.20**<sup>82</sup> (**Schéma 2.1 a**). Cette réaction a ensuite été utilisée pour la construction de composés aromatiques beaucoup plus larges, comme le composé **2.22** formé à partir du macrocycle **2.21**<sup>83</sup> (**Schéma 2.1 b**).

<sup>81</sup> a) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915. b) Wessig, P.; Müller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051-2063.

<sup>82</sup> Baddar, F.-G.; El-Assal, L. S. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1267-1270.

<sup>83</sup> Kobayashi, S.; Wakumoto, S.; Yamaguchi, Y.; Wakamiya, T.; Sugimoto, K.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1807-1810.



**Schéma 2.1 (a)** Réaction de dimérisation de l'acide 3-phénylpropiolique par réaction de DDA; **(b)** exemple d'hydrocarbure polyaromatique qui peut être synthétisé par cette méthode.

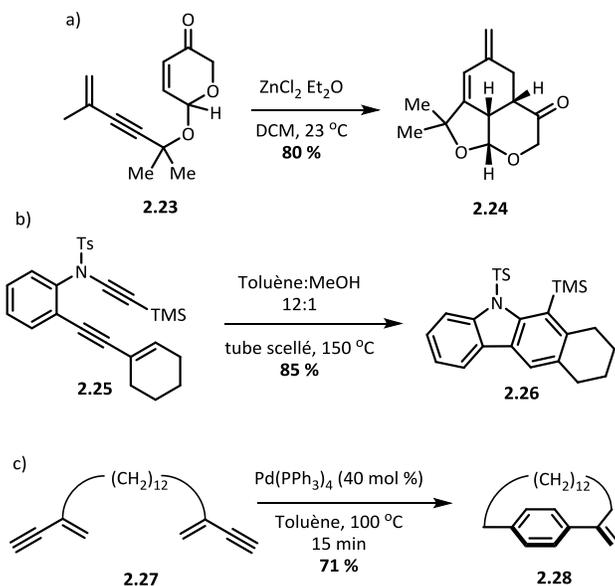
En choisissant soigneusement les substrats et les conditions réactionnelles, la réaction de DDA permet la synthèse de composés très variés. Hoffmann a rapporté en 1993 un exemple de réaction catalysée par un acide de Lewis. Dans ce cas-ci, l'acétal **2.23** se convertit en tricycle **2.24** en présence du chlorure de zinc<sup>84a</sup> (**Schéma 2.2 a**) d'autres exemples plus récents utilisent également des 1,n-ényne pour la synthèse d'autres produits naturels<sup>84b,c</sup>. Un autre exemple de Saá démontre qu'il est possible d'effectuer la synthèse de carbazole avec l'aide de cette même réaction<sup>85</sup> (**Schéma 2.2 b**). Finalement, les catalyseurs de palladium peuvent également être utilisés pour favoriser des réactions de DDA avec des ényne. Un premier exemple de Yamamoto rapporte la synthèse de paracyclophanes exométhylènes à partir d'un bis-ényne **2.27** en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (**Schéma 2.2 c**). Cette réaction permet ainsi la synthèse directe de macrocycles de plusieurs tailles<sup>86</sup>. La réaction de DDA est également applicable pour la synthèse d'hétérocycle, tel que démontré par Aguilar, qui rapporte la synthèse pyridine à partir d'un ényne et d'un nitrile en présence d'un catalyseur d'or<sup>87</sup>.

<sup>84</sup> a) Hoffmann, H. M. R.; Krumwiede, D.; Oehlerking, H. H.; Prahst, G. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8999-9018. b) Hu, Y.; Bai, M.; Yang, Y.; Zhou, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2256-2275. c) Xuan, J.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4329-4346.

<sup>85</sup> Martínez-Espéron, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2213-2216.

<sup>86</sup> Saito, S.; Tsuboya, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5042-5047.

<sup>87</sup> Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. Á.; García-García, Aguilar, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764-2765.



**Schéma 2.2** Exemples de réaction de DDA pour la synthèse de différents composés

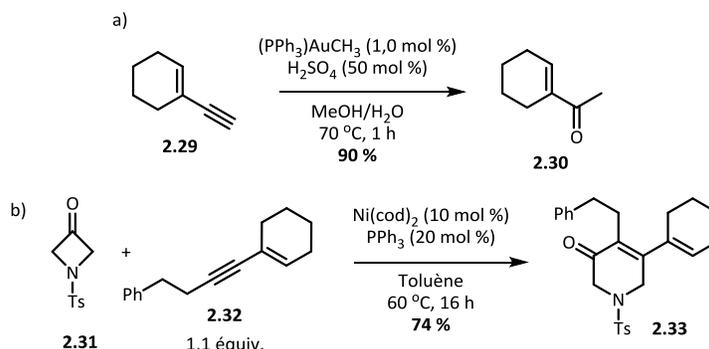
Les énynes peuvent également être utilisés dans toutes sortes de réactions pour la synthèse de différents produits. Étant donné que ce groupement fonctionnel est composé d'un alcène et d'un alcyne, il existe trois types de transformations possibles. Tout d'abord, il y a les transformations qui convertissent uniquement la partie alcyne de la molécule, puis les transformations qui convertissent seulement la partie alcène. Finalement, les deux parties de l'ényne peuvent se transformer simultanément tel que démontré précédemment avec les réactions de DDA. Cette propriété des 1,3-énynes en font des substrats de choix, puisqu'ils peuvent être utilisés de manière divergente ou convergente.

Dans un des premiers exemples d'hydratation catalysés par un complexe d'or, Tanaka avait déjà démontré que ce type de réaction était compatible avec les énynes. En effet, l'ényne **2.29** peut être hydraté en cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **2.30** (Schéma 2.3 a), ce qui démontre que l'alcène demeure intouché dans la réaction<sup>88</sup>. La synthèse de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées est particulièrement intéressante en raison de ses applications en synthèse totale de produit naturel<sup>89</sup>. Un autre exemple qui montre la réactivité de l'alcyne provient des chercheurs Aïssa et Halsall. Ces derniers ont démontré qu'il était possible d'utiliser des 1,3-énynes conjointement avec une azétidinone **2.31** pour la synthèse de

<sup>88</sup> Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565.

<sup>89</sup> Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, *2*, 171-196.

dihydropyridinone **2.33**. Cette espèce peut par la suite être convertie en hydroxypyridine qui est un motif important en chimie médicinale<sup>90</sup>.



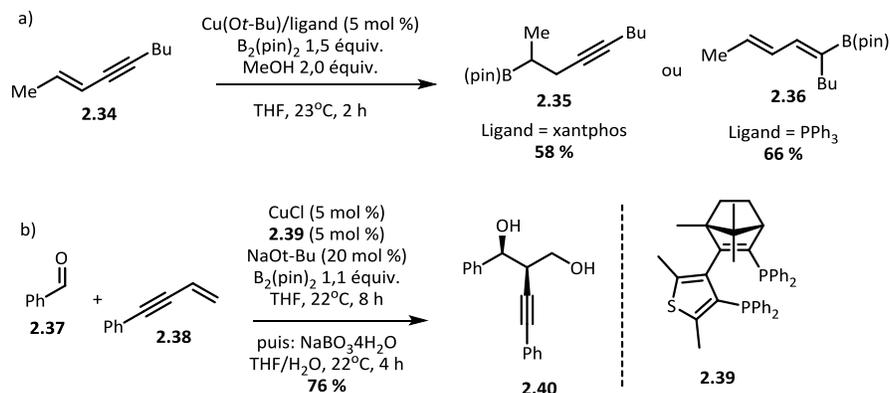
**Schéma 2.3** Exemples de transformations sur des ényne qui maintiennent l'alcène intact.

Il existe également des réactions qui peuvent être effectuées sélectivement sur la partie alcène ou alcyne d'un ényne en fonction des conditions utilisées. Le chercheur Ito rapporte un exemple d'hydroboration catalysé par un complexe de cuivre. Avec cette méthodologie, il est possible de faire une hydroboration sélective sur le carbone terminal de l'alcène d'un ényne **2.34** en présence du catalyseur Cu(*Ot*-Bu), du ligand Xantphos et du bis(pinacol)diborane B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> en tant que source de bore. Cependant, les conditions peuvent aussi être modifiées pour obtenir des produits différents. En effet, un ényne mono-substitué à l'alcène et à l'alcyne pourra subir l'hydroboration à une position différente selon le choix du ligand. Le bore sera inséré du côté de l'alcène avec un ligand stériquement encombrant comme le Xantphos (produit **2.35**), tandis que l'inverse sera observé avec un ligand faiblement encombrant comme la triphénylphosphine (produit **2.36**). Enfin, l'hydroboration sera sélective à l'alcyne si l'alcène de la molécule est doublement substitué<sup>91</sup>. Cette méthodologie a ensuite été modifiée par Hoveyda pour permettre l'addition stéréosélective d'un aldéhyde **2.37** et ainsi former l'éthynyldiol **2.40** avec l'aide du ligand chiral **2.39**. Cette méthodologie est également sélective aux énynes qui ne sont pas substitués à l'alcène<sup>92</sup>.

<sup>90</sup> Barday, M.; Ho, K. Y. T.; Halsall, C. T.; Aïssa C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1756-1759.

<sup>91</sup> Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778-2782.

<sup>92</sup> Meng, F.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11304-11307.



**Schéma 2.4** Exemples d'hydroboration, effectuée sur des ényne, qui peuvent maintenir l'alcyne intact.

Finalement il est aussi possible que l'alcyne et l'alcène d'un ényne participent simultanément dans une transformation chimique. Parmi ces réactions, on compte notamment la synthèse de thiophène<sup>93</sup>, la synthèse de pyridine<sup>94</sup> (**Schéma 2.5 a**), des cycloadditions [4+4] photochimiques<sup>95</sup>, la synthèse d'allène<sup>96</sup>, la synthèse d'énone arylé<sup>97</sup>, l'allylation de cétone<sup>98</sup>, la synthèse d'halo-cyclopenténone<sup>99</sup> (**Schéma 2.5 b**), ou encore la réaction de Pauson-Khand<sup>100</sup> (**Schéma 2.5 c**).

<sup>93</sup> Bharathiraja, G.; Sathishkannan, G.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2670-2674.

<sup>94</sup> Chun, Y. S.; Lee, J. H.; Kim, J. H.; Ko, Y. O.; Lee, S.-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6390-6393.

<sup>95</sup> a) Kulyk, S.; Dougherty Jr. W. G.; Kassel, W. S.; Zdilla, M. J.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2180-2183. b) Khatri, B. B.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4360-4363.

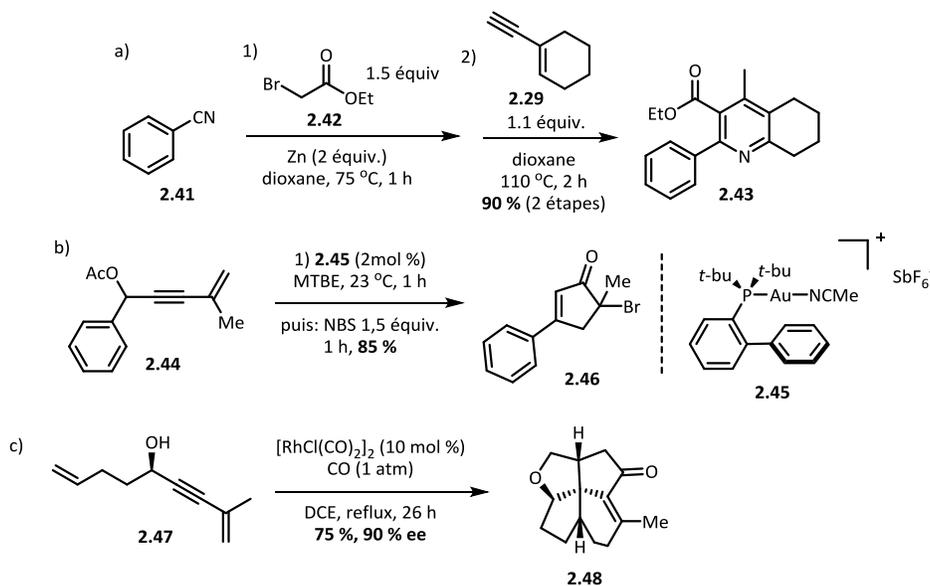
<sup>96</sup> Huang, Y.; Pozo, J. D.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2643-2655.

<sup>97</sup> Chen, Y.; Lu, Y.; Li, G.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3838-3841.

<sup>98</sup> Partridge, B. M.; Callingham, M.; Lewis, W.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7227-7232.

<sup>99</sup> a) Chen, X.; Zhou, Y.; Hong, M.; Ling, Y.; Yin, D.; Wang, S.; Zhang, X.; Rao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3700-3708. b) Zhou, Y.; Chen, X.; Yin, D.; Ling, Y.; Wang, S.; Zhang, X.; Rao, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 999-1007.

<sup>100</sup> Chen W.; Tay, J.-H.; Ying, J.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2256-2265.



**Schéma 2.5** Exemples de méthodologies de synthèse où l'alcyne et l'alcène de l'ényne sont convertis simultanément.

## 2.3 Synthèse d'énynes

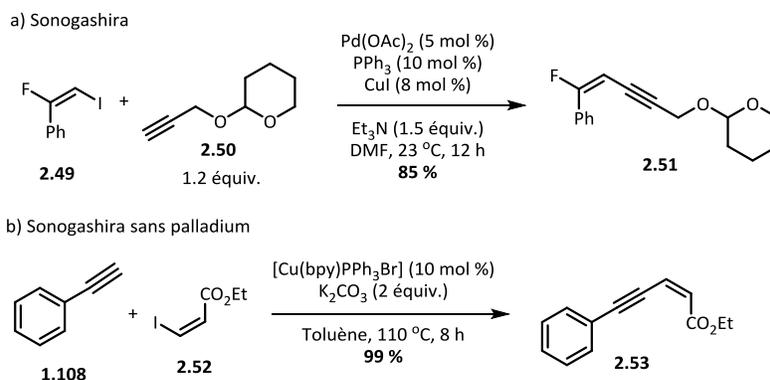
### 2.3.1 Couplages croisés

Étant donné que les 1,3-énynes comportent un lien  $C(sp^2)-C(sp)$ , il est possible de les former par des couplages croisés conventionnels. La réaction de couplage de Sonogashira est une manière pratique pour la formation de lien C-C entre un halogénure vinylique et un alcyne terminal<sup>101</sup>. Plusieurs méthodologies spécifiques ont été publiées au cours des dernières décennies pour la synthèse de 1,3-énynes par couplage de Sonogashira. Hara, a rapporté une méthode pour la synthèse de 1-fluoro-1,3-énynes à partir d'iodures vinyliques **2.49** et d'alcyne aliphatiques **2.50** ou aromatiques. Les rendements pour cette réaction varient de 67 à 92% (**Schéma 2.6 a**)<sup>102</sup>. Une autre méthodologie de Venkataraman a démontré qu'il était possible de faire des couplages de Sonogashira en absence de palladium dans des conditions optimales. Cette publication annonce que la réaction est tolérante à de nombreux

<sup>101</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.

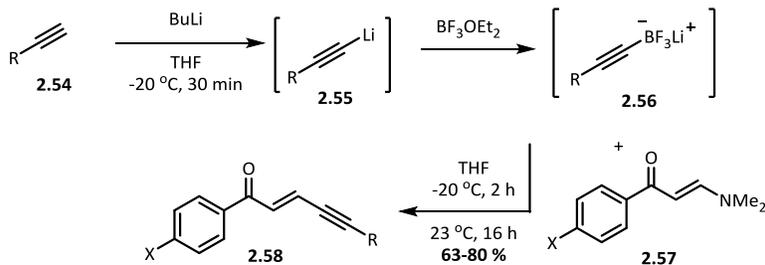
<sup>102</sup> Yoshida, M.; Yoshikawa, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7143-7148.

groupements fonctionnels, dont les thiophènes et les thioéthers, et les rendements rapportés oscillent entre 51 et 99% (**Schéma 2.6**)<sup>103</sup>.



**Schéma 2.6** Synthèse de 1,3-énynes par couplage de Sonogashira.

D'autres méthodes de couplages moins conventionnelles ont également été développées au cours des dernières années pour générer le motif 1,3-ényne sans nécessité l'utilisation de complexes de palladium. Martins rapporte une manière de synthétiser des (*E*)-1-aryl-2-alkén-4-yn-ones **2.58** à partir d'un alcyne terminal **2.54** et d'un énamine **2.57**. Cette réaction débute par la lithiation de l'alcyne **2.54**, suivi par l'addition de trifluorure de bore étheré ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). L'intermédiaire **2.56** formé fait une addition-1,4 sur l'énamine **2.57** et la coordination du  $\text{BF}_3$  avec l'atome d'azote permet l'élimination du groupe partant  $\text{N}(\text{Me})_2$  ce qui génère ultimement l'ényne **2.58** désiré<sup>104</sup>.

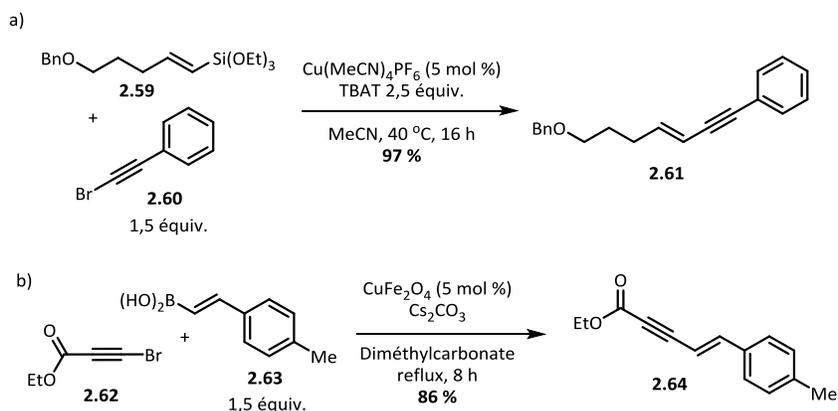


**Schéma 2.7** Conversion d'énamine en (*E*)-1-aryl-2-alkén-4-yn-ones tel que rapporté par Martins (2007).

<sup>103</sup> Bates, C. G.; Saejueng, P.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441-1444.

<sup>104</sup> Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Rosa, F.A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC*, **2007**, 205-212.

Parmi les autres couplages existants on compte également des méthodes qui utilisent des vinyles triméthylsilane avec des alcynes terminaux<sup>105</sup>, des vinyles siloxanes **2.59** avec des bromures d'alcynes **2.60** (Schéma 2.8 a)<sup>106</sup>, ou encore des vinyles d'acides boroniques **2.63** avec des bromures d'alcynes **2.62** (Schéma 2.8 b)<sup>107</sup>. Chacune de ces publications utilise des catalyseurs à base de cuivre pour la formation des liens C-C, mais le fer<sup>108</sup>, le cobalt<sup>109</sup> et le nickel<sup>110</sup> peuvent également être utilisés pour obtenir des résultats similaires. D'une manière générale, les réactions de couplages croisés sont attrayantes pour la formation d'ényne, car la régiochimie est contrôlable à partir des substrats et il est facile de coupler deux substrats asymétriques. Néanmoins, ces réactions requièrent l'utilisation de métaux de transitions qui peuvent être chers et il est souvent nécessaire de préfonctionnaliser les substrats, ce qui implique plusieurs réactions préalables.



**Schéma 2.8** Synthèse de 1,3 énynes à partir de bromures d'alcynes et d'alcènes préfonctionnalisés.

### 2.3.2 Conversion d'alcool propargylique

Les alcools propargyliques sont des produits de départ pratiques pour la formation d'énynes par réaction d'élimination du groupement -OH. Yamada a pu démontrer qu'il était possible de chauffer directement un alcool propargylique en présence de tamis moléculaires ayant des pores d'une taille de 5 Angström (0,5 nm) pour permettre la synthèse directe d'énynes, sans avoir recours à d'autres réactifs

<sup>105</sup> Ikeda, A. Omote, M.; Kusumoto, K.; Tarui, A.; Sato, K.; Ando, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8886-8892.

<sup>106</sup> Cornelissen, L.; Lefrancq, M.; Riant, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3024-3027.

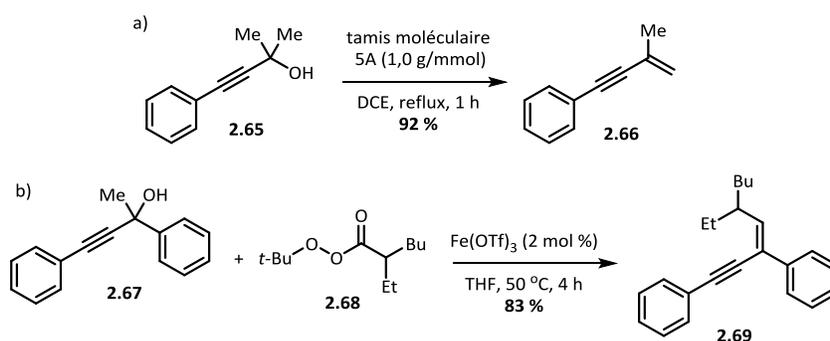
<sup>107</sup> Ahammed, S.; Kundu, D.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7391-7398.

<sup>108</sup> Hatakeyama, T.; Yoshimoto, Y.; Gabriel, T.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5341-5344.

<sup>109</sup> Shirakawa, E.; Sato, T.; Imazaki, Y.; Kimura, T.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2007**, 4513-4515.

<sup>110</sup> Madec, D.; Pujol, S.; Henryon, V.; Férézou, J.-P. *Synlett* **1955**, 435-438.

(Schéma 2.9 a)<sup>111</sup>. Un autre exemple de Shi utilise un catalyseur de fer jumelé à un ligand 1,2,3-triazole pour effectuer la même réaction avec une plus grande tolérance pour des groupements fonctionnels<sup>112</sup>. Pour ces deux exemples, la présence d'un groupement *gem*-diméthyl ou un autre alkyle est nécessaire pour permettre l'élimination de l'alcool. Néanmoins, il a été rapporté plus récemment un exemple qui démontre qu'il est possible d'alkyler simultanément l'ényne formé grâce à l'ajout d'un peroxyde d'alkyle. La fonctionnalisation de ces substrats s'effectue sélectivement pour former le produit *cis* (Schéma 2.9 b)<sup>113</sup>.



**Schéma 2.9** Méthode de synthèse pour la formation d'énynes par élimination d'alcools propargyliques.

Il est également possible d'introduire un cyclopropane à la position géminal de l'alcool propargylique. De cette manière, l'élimination du groupement -OH conduit également à l'ouverture du cyclopropane, ce qui permet de diversifier les produits de réactions différemment. Une publication de Liang utilise un catalyseur d'or pour permettre l'ouverture du cycle et l'élimination de l'alcool. Un nucléophile est également ajouté à la réaction et ce dernier s'additionne au produit final<sup>114</sup>. Cette réaction peut également être faite en utilisant l'acide triflique comme catalyseur. Ici, l'acide protone le groupement -OH pour former l'oxonium qui s'élimine rapidement pour générer le carbocation tertiaire. Le nucléophile peut ensuite attaquer le cyclopropane, ce qui entraîne l'ouverture du cycle tandis que le déplacement des électrons vient stabiliser le carbocation (Schéma 2.10)<sup>115</sup>.

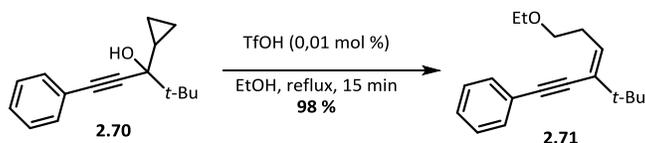
<sup>111</sup> Asakura, N.; Hirokane, T.; Hoshida, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 534-537.

<sup>112</sup> Yan, W.; Ye, X.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2358-2361.

<sup>113</sup> Ye, C.; Qian, B.; Li, Y.; Su, M.; Li, D.; Bao, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3202-3205.

<sup>114</sup> Xiao, H.-Q.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Qi, C.-Z.; Liang, Y.-M. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 2041-2043.

<sup>115</sup> Mothe, S. R.; Chan, W. H.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5887-5893.



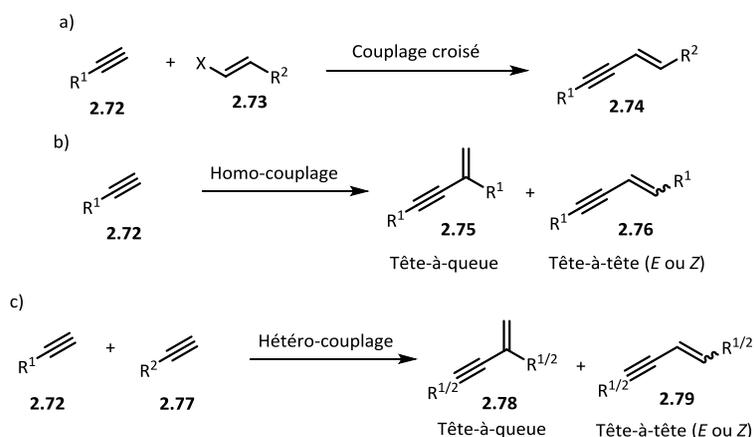
**Schéma 2.10** Exemple de synthèse d'ényne par ouverture de cycle de cyclopropane par Chan (2009).

### 2.3.3 Dimérisation d'alcynes

La dimérisation d'alcynes est une manière très attrayante pour la synthèse d'ényne, parce que les substrats utilisés sont facilement disponibles et il n'y a pas de sous-produits formés lors de ces réactions<sup>116</sup>. En effet, le fait de dimériser des alcynes terminaux permet d'éviter la synthèse préalable d'halogénure de vinyle ou d'alkyne ou d'autres substrats comme ceux présentés précédemment. Cependant, d'autres défis synthétiques se dressent pour le développement de méthodologies efficaces. La régio et la stéréosélectivité sont beaucoup plus difficiles à contrôler, puisque celles-ci ne sont pas définies avec les substrats de départ. La **figure 2.5** montre les différents produits qui peuvent être obtenus avec une réaction de couplage de Sonogashira et la comparaison avec une réaction de dimérisation. Ainsi, pour la formation du lien C-C par couplage croisé, la régiochimie est facile à contrôler puisque le groupement  $R^1$  sera systématiquement du côté de l'alkyne, tandis que le groupement  $R^2$  sera toujours du côté de l'alcène. De la même façon, l'alcène  $R^2$  possède une stéréochimie *E* et cette dernière sera retenue lors du couplage (**Figure 2.5 a**). La synthèse d'ényne se complique grandement avec une réaction d'homocouplage puisque plusieurs produits peuvent se former. D'abord, le lien C-C peut se former entre le carbone terminal d'alkyne et le carbone interne d'un second alkyne, ce qui formera le produit dit « tête-à-queue » où l'alcène formé est externe. Il est également possible que le lien C-C se forme entre deux carbones terminaux de deux alcynes ce qui donne le produit dit « tête-à-tête » où l'alcène est interne. Néanmoins, les isomères *E* et *Z* peuvent se former dans ce cas, complexifiant ainsi encore davantage la réaction, donnant au total trois produits potentiels (**Figure 2.5 b**). Dans le cas d'une réaction d'hétérocouplage entre des alcynes  $R^1$  et  $R^2$ , le nombre de produits qui peuvent se former augmente de façon exponentielle. Cela s'explique par le fait les groupements  $R^1$  et  $R^2$  peuvent se situer d'un côté ou de l'autre de la molécule formée (coté alkyne ou alcène) de plus, les homocouplages entre  $R^1$  et  $R^2$  entre également en compétition. Pour toutes ces raisons, le nombre théorique de produits qui peuvent se former est de douze (**Figure 2.5 c**). Il est donc

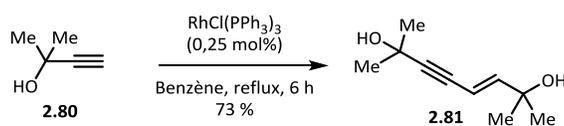
<sup>116</sup> Trost, B. M.; Masters, J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2212-2238.

primordial de développée des méthodes de synthèses qui permettront former sélectivement le produit dimérisation désirée.



**Figure 2.5** Comparaison entre la synthèse d'ényne par couplage croisé, homo couplage et hétéro couplage.

La dimérisation d'alcyne est une réaction connue depuis les années 1960<sup>117</sup>, un exemple de Wilkinson en 1968 démontre que le catalyseur de Wilkinson  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  peut être utilisé pour la dimérisation d' $\alpha$ -hydroxyacétylène où l'ényne *trans* était formé favorablement. Cependant, des tentatives d'hétéro-couplages ont générées des mélanges complexes de produits ayant une isomérie *cis* et *trans*<sup>118</sup>. Il a été démontré par la suite qu'un complexe de ruthénium pouvait également être utilisé pour des couplages entre des alcynes alkyles, mais le même problème de sélectivité était présent<sup>119</sup>.



**Schéma 2.11** Synthèse d'ényne par dimérisation d'alcool propargylique tel que rapporté par Wilkinson (1968).

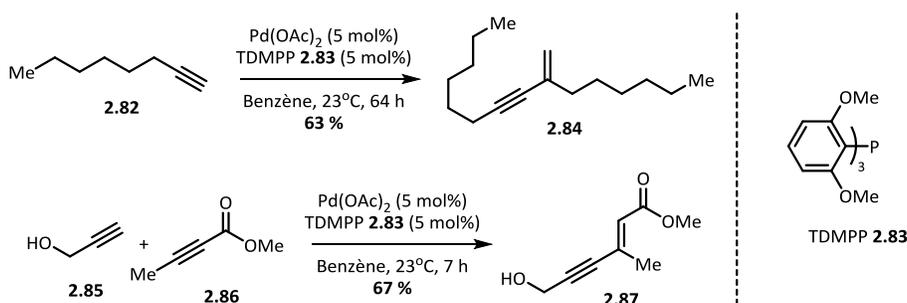
Ce sont sans doute les complexes de palladium qui ont eu l'impact le plus significatif dans le domaine de la dimérisation des alcynes. Le premier exemple qui utilise ce métal de transition provient

<sup>117</sup> Hagihara, N.; Tamura, M.; Yamazaki, H.; Fujiwara, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1961**, *26*, 892-893.

<sup>118</sup> Singer, H.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 849-853.

<sup>119</sup> Yamazaki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 841-842.

de Sabourin en 1984 et le produit tête-à-queue était formé favorablement dans la réaction<sup>120</sup>. Par contre, c'est une publication de Trost quelques années plus tard qui a véritablement changé la manière de voir ce type de chimie. En effet, il est rapporté dans cette publication une méthode simple et efficace pour la dimérisation d'alcyne pour former des énynes tête-à-queue. L'avantage de cette méthodologie vient du fait qu'elle emploie uniquement l'acétate de palladium comme catalyseur et la tris(2,6-diméthoxyphényl) phosphine **2.83** comme ligand. De plus les hétéro-dimérisation sont aussi possibles à condition d'ajouter un partenaire de couplage qui est pauvre en électrons (**Schéma 2.12**)<sup>121</sup>. Cette réaction est également applicable dans la synthèse de macrocycle où c'est encore une fois le produit tête-à-queue qui est formé<sup>122</sup>. Dans une publication suivante, il a été démontré que la réaction fonctionne également pour les couplages entre un alcyne terminal et un alcyne interne<sup>123</sup>.



**Schéma 2.12** Premiers exemples rapportés par Trost pour l'homo et l'hétéro-dimérisation d'alcyne.

En 2001, Gevorgyan a développé une méthode similaire à celle de Trost, permettant cette fois de générer le produit tête-à-tête avec le catalyseur  $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$ , le ligand tris(2,6-diméthoxyphényl) phosphine et la base diéthylamine dans le THF. Cette procédure fournit des rendements élevés avec les alcynes aromatiques *para*substitués, mais s'avère beaucoup moins efficace lorsqu'un *ortho*substituant est présent<sup>124</sup>. Ce n'est que plusieurs années plus tard que ce même chercheur a publié une méthodologie tolérante à un plus grand nombre de groupements fonctionnels, de même qu'à plusieurs substituants dans la position *ortho* (**Schéma 2.13**)<sup>125</sup>. Mécanistiquement, cette réaction débute par la coordination d'un alcyne **2.91** avec le palladium (0) **2.90** suivis de l'insertion du palladium

<sup>120</sup> Sabourin, E. T. *J. Mol. Catal.* **1984**, *26*, 363–373.

<sup>121</sup> Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3486–3487.

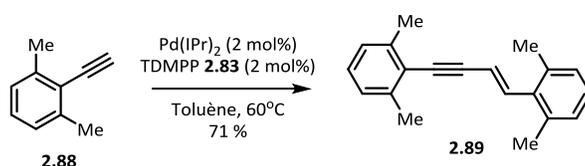
<sup>122</sup> Trost, B. M.; Matsubara, S.; Caringi, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8745–8746.

<sup>123</sup> Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3775–3778.

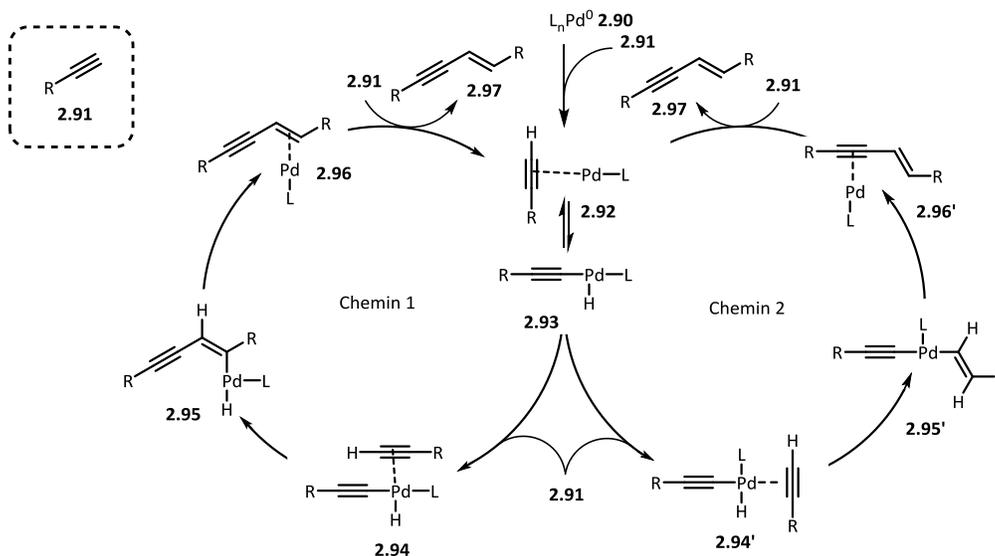
<sup>124</sup> Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11107–11108.

<sup>125</sup> Jahier, C.; Zatulochnaya, O. V.; Zvyagintsev, N. V.; Ananikov, V. P.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2846–2849.

entre la liaison carbone-hydrogène (**2.92** puis **2.93**). À partir de ce point, deux chemins réactionnels sont possibles. Dans le premier cas, un second alcyne **2.91** vient se coordonner au palladium en position *cis* vis-à-vis le premier alcyne (intermédiaire **2.94**). Cet alcyne va ensuite s'insérer entre le lien carbone-palladium pour former l'intermédiaire **2.95**. Ce dernier pourra ensuite subir une élimination réductrice pour générer l'ényne *trans* avec la géométrie tête-à-tête (**2.96** puis **2.97**). Dans le deuxième chemin réactionnel, le deuxième alcyne se coordonne au palladium à la position *trans* **2.94'** et l'insertion se fait entre le palladium-hydrogène. L'intermédiaire **2.95'** formé pourra ensuite subir l'élimination réductrice de la même manière que précédemment pour former le produit avec la même géométrie (**Figure 2.6**).



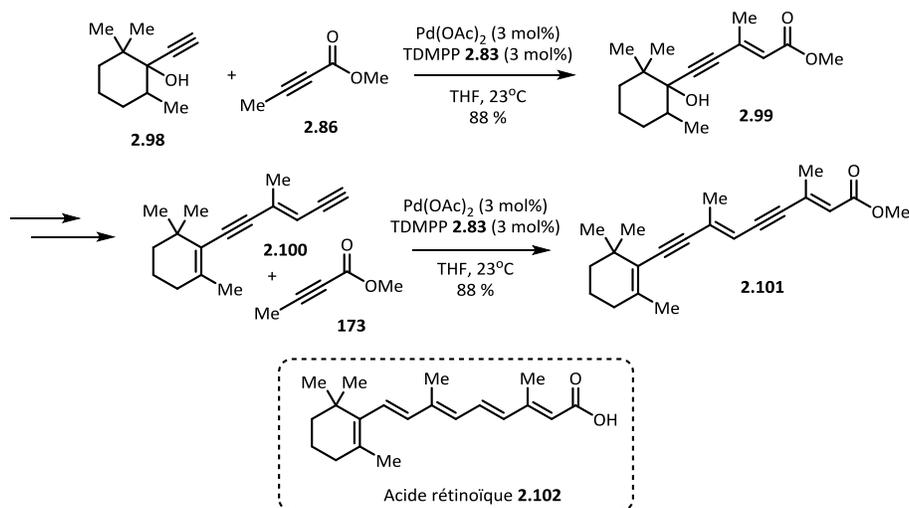
**Schéma 2.13** Méthode rapporté par Gevorgyan pour la formation d'ényne tête-à-tête.



**Figure 2.6** Mécanisme réactionnel proposé par Gevorgyan pour expliquer la géométrie de l'ényne formé.

La dimérisation d'alcyne a également des applications dans le domaine de la synthèse totale. Trost, par exemple, a utilisé plusieurs séquences d'hétéro-couplages pour la synthèse d'un analogue

**2.101** de l'acide rétinéique **2.102**<sup>126</sup> (Schéma 2.14) de même qu'un couplage pour la synthèse d'un analogue de la bryostatin A<sup>127</sup>.



**Schéma 2.14** Séquence synthétique décrite par Trost pour la synthèse de l'analogue **176** de l'acide rétinéique

Au cours des dernières années, de nombreuses méthodes ont été publiées pour la dimérisation d'alcyne avec des substrats et des catalyseurs spécifiques. Avec des catalyseurs de rhodium, il y a des exemples pour les alcools et les amines propargyliques<sup>128</sup> ou encore des couplages croisés entre le triisopropylsilylacétylène et d'autres alcyne aliphatiques<sup>129</sup>. Le nickel peut être utilisé pour permettre des couplages entre un alcyne interne et un éthynylborane<sup>130</sup>. L'iridium est utile pour des homo-couplages avec des alcyne aromatiques ou aliphatiques<sup>131</sup>. Une publication utilise le complexe de cobalt  $\text{HCo}(\text{PMe}_3)_4$  pour dimériser des alcyne aromatiques, de même que pour faire des dimérisations croisées entre un alcyne aliphatique terminal et un alcyne interne<sup>132</sup>. Finalement, des complexes d'hydrure de fer avec un ligand de type pinceur ont également été utilisés récemment pour les mêmes couplages.

<sup>126</sup> Trost, B. M.; Harms, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3971-3974.

<sup>127</sup> Trost, B. M.; Yang, H.; Thiel, O. R. Frontier, A. J.; Brindle, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206-2207.

<sup>128</sup> Xu, H.-D.; Zhang, R.-W.; Li, X.; Huang, S.; Tang, W.; Hu, W.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 840-843.

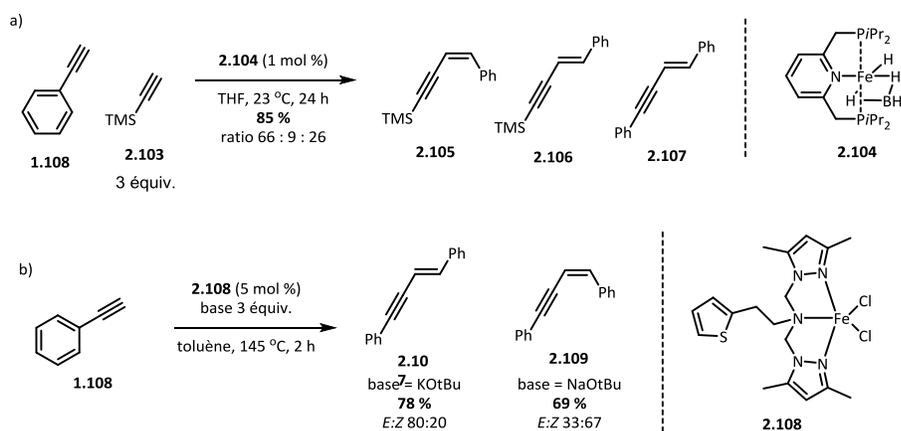
<sup>129</sup> Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3405-3407.

<sup>130</sup> Suginome, M.; Shirakura, M.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438-14439.

<sup>131</sup> Ogata, K.; Toyota, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4139-4146.

<sup>132</sup> Ventre, S.; Derat, E.; Amatore, M.; Aubert, C.; Petit, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2584-2590.

Dans une publication de Milstein en 2016, ce dernier rapporte un exemple pour la synthèse d'énynes tête-à-tête avec la stéréochimie *cis*, bien que l'isomère *trans* soit également formé avec certains substrats. Ces complexes de fer peuvent également être utilisés pour des dimérisations croisées entre un alcyne aromatique et le triméthylsilylacétylène à condition d'utiliser un ratio de substrats de 1:3. Malheureusement, les dimérisations croisées s'avèrent moins efficaces, puisqu'elles sont moins stéréospécifiques et génèrent toujours une certaine quantité de produits d'homo-couplage (**Schéma 2.15 a**)<sup>133</sup>. Cette réaction a ensuite été améliorée par Kirchner pour permettre des rendements plus élevés (94-99%) et une meilleure sélectivité pour la formation de l'isomère *cis* (entre 6:94 et 1:99). Par contre, cette publication ne présente pas d'exemple de dimérisation croisée<sup>134</sup>. En parallèle, Huang, Hor et Zhao, ont rapporté de leur côté un système qui utilise également un catalyseur à base de fer et qui permet la synthèse sélective de l'isomère *cis* ou *trans* en fonction de la base choisie. Néanmoins, les ratios *E/Z* demeurent relativement faibles, allant d'un ratio de 80 : 20 jusqu'à 30 : 70<sup>135</sup> (**Schéma 2.15 b**).



**Schéma 2.15 (a)** Méthode rapportée par Milstein pour la réaction d'hétérodimérisation entre **1.108** et **2.103**. **(b)** Méthode d'homodimérisation rapportée par Huang, Hor et Zhao où la stéréochimie est contrôlée par la base.

## 2.4 Conclusion

Le motif 1,3-ényne est présent dans de nombreux produits naturels et composé d'intérêt pharmaceutique. Il est également important en tant que groupement réactionnel en chimie organique.

<sup>133</sup> Rivada-Wheelaghan, O.; Chakraborty, S.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6942-6945.

<sup>134</sup> Gorgas, N.; Alves, L. G.; Stöger, B.; Martins, A. M. Veiros, L. F.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8130-8133.

<sup>135</sup> Xue, F.; Song, X.; Lin, T. T.; Munkerup, K.; Albawardi, S. F.; Huang, K.-W.; Hor, T. S. A.; Zhao, J. *ACS Omega* **2018**, *3*, 5071-5077.

Pour ces raisons le développement de nouvelles voies de synthèse demeure un sujet important encore de nos jours. Les couplages croisés tels que la réaction de Sonogashira sont des moyens très efficace et largement étudiés pour la synthèse d'ényne, mais requièrent des préfonctionnalisations des substrats. La dimérisation d'alcyne pour la synthèse de 1,3-énynes est une méthode plus économique que les réactions de couplages croisés, mais vient également avec le désavantage qu'il est plus difficile de contrôler la stéréochimie du produit formé. Il existe présentement de nombreuses méthodes qui offrent une sélectivité acceptable, mais le contrôle de la régio- et la stéréochimie demeure un défi.

# Photochemical Cobalt-Catalyzed Hydroalkynylation to Form 1,3-Enynes.

Jean-Christophe Grenier-Petel and Shawn K. Collins\*

Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal,  
CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

*ACS Catal.* **2019** *94*, 3213-3218

Reproduit avec la permission de American Chemical Society

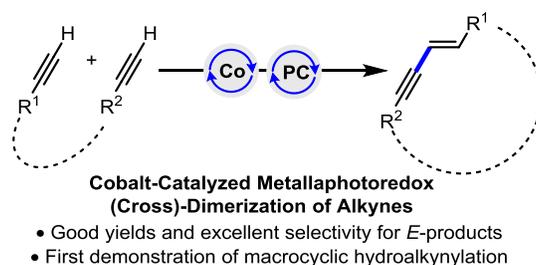
Lien permanent de l'article DOI: [10.1021/acscatal.9b00248](https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00248)

## Contributions :

- Jean-Christophe Grenier-Petel a participé à la conception des expériences, à l'optimisation de la réaction, au travail expérimental, l'écriture de la partie expérimentale et a contribué à la rédaction du manuscrit.
- Shawn Collins a participé au développement des expériences et à l'écriture du manuscrit.

### 3.1 Abstract

A photochemical hydroalkynylation is reported employing a metallaphotoredox approach using cobalt catalysis and an organic dye, 4CzIPN. The protocol enables catalysis without the need for stoichiometric metal reductants, normally needed to convert higher oxidation state cobalt complexes to their more active lower oxidation states. The hydroalkynylation provides 1,3-enynes in good to high yields and *E*-selectivity (25-99% yield, 17→>99:1 *E*:*Z*, 27 examples). Importantly, “cross-dimerizations” of terminal alkynes that are typically rare are also possible and occur with unusually high levels of stereoselection. In addition, macrocyclic hydroalkynylation are reported in good to high yields, affording macrocyclic enyne motifs which are found in numerous bioactive natural products.



**KEYWORDS:** Alkynes, Dimerization, Cobalt, Metallaphotoredox, Macrocyclization.

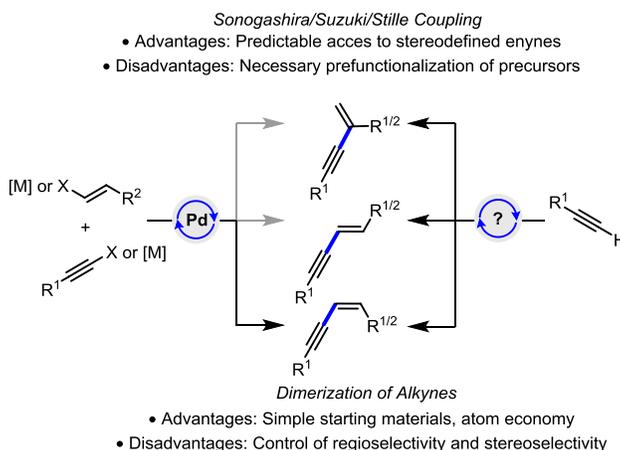
### 3.2 Introduction

Alkynes are fundamental synthons for organic synthesis,<sup>136</sup> whose reactive  $\pi$ -systems can be further functionalized by a host of transformations, particularly in the context of transition-metal catalysis. Alkyne reactivity often differs from that of alkenes, and the two functionalities can be exploited to generate complexity from relatively simple starting materials. The 1,3-enyne motif is a prominent example,<sup>71,76,137</sup> as the alkene unit can participate in a number of asymmetric addition

<sup>136</sup> a) Trost, B. M.; Tracy, J. S. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 18-27. b) Boyarskiy, V. P.; Ryabukhin, D.; Bokach, N. A.; Vasilyev, A. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894-5986. c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072. d) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173. e) Salvio, R.; Moliterno, M.; Bella, M. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 340-351.

<sup>137</sup> a) Modern Acetylene Chemistry (Ed.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, New York, 1995. b) Zhang, W.; Zheng, S.; Liu, N.; Werness, J. B.; Guzei, I. A.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664-3665. c) Weissig, P.; Miller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*,

processes, including copper-catalyzed hydroboration/additions,<sup>92,138,139,140</sup> or both  $\pi$ -systems can react to form new unsaturation patterns, such as in the synthesis of enantioenriched allenes,<sup>141</sup> alkenes via double proto-silylations,<sup>142</sup> or in annulations to form new ring systems.<sup>143</sup>



**Figure 3.1** Challenges in the synthesis of enynes.

Given their utility, 1,3-enyne synthesis has attracted significant attention (**Figure 3.1**). In general, cross-coupling processes such as the Sonogashira coupling between terminal alkynes and alkenyl halides are used, although examples of Suzuki or Stille coupling have also been reported.<sup>107,144</sup> While the stereoselectivity can often be easily predicted in cross-couplings, it can be difficult to prepare certain stereo-defined halides or organometallic coupling partners. Other routes to 1,3-enynes include olefinations,<sup>145</sup> which typically have the drawback of producing stoichiometric waste.

2051-2063. d) Campbell, K.; Kuehl, C. J.; Ferguson, M. J.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7266–7267.

e) Goldberg, I. H. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191-198.

<sup>138</sup> Gan, X.-C.; Zhang, Q.; Jia, X.-S.; Yin, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1070–1073.

<sup>139</sup> a) Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778–2782. b) Kong, J.-R.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718–719. c) Komanduri, V.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449. d) Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2016**, *353*, 144–150.

<sup>140</sup> Holmes, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6026–6052.

<sup>141</sup> Gao, D.-W.; Xiao, Y.; Liu, M.; Liu, Z.; Karunananda, M. K.; Chen, J. S.; Engle, K. E. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3650–3654

<sup>142</sup> Meng, F. F.; Xie, J.-H.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *ACS Catal.* **2018**, *6*, 5306-5312.

<sup>143</sup> Dooley, J. D.; Lam, H. W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4050 – 405.

<sup>144</sup> Ikeda, S.-i.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5975–5976.

<sup>145</sup> a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2018. b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. c) Ranu, B. C.; Adak, L.; Chattopadhyay, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5609-5612. d) Deussen, H.-J.; Jeppesen, L.; Scherer, N.; Bentzen, F. J. B.; Weber, B.; Weil, V.; Mozer, S. J.; Sauerberg, P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 363-371. e) Yan, W.; Ye, X.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2358-2361.

1,3-Enynes can also be formed via various hydrometallation pathways, including the hypopalladation of allenes,<sup>146</sup> or manganese-catalyzed hydroarylation of 1,3-diynes to access Z-enynes.<sup>147</sup> However, the most direct route would involve the controlled dimerization of alkynes.<sup>116,148</sup> The process is difficult to control, as it could form the 2,3- or the 1,3-enyne, and the latter can exist as the *E*- or *Z*-isomers, or mixtures thereof. For example, Zhao and co-workers reported a dimerization of terminal aryl alkynes catalyzed by iron pyrazoyl tripodal complexes, where the *E:Z* selectivity was controlled by nature of the base (80:20 to 30:70 *E:Z* for different compounds).<sup>135</sup> Kirchner and co-workers used Fe(II)-pincer complexes to promote dimerization of alkynes with high *Z*-selectivity.<sup>134</sup>

Cross-dimerizations of terminal alkynes, which are rare, can form an even more complicated distribution of products (**Figure 3.1**). To influence the chemoselectivity of a cross dimerization process, Okamoto and co-workers demonstrated that cobalt catalysis could promote a dimerization between trimethylsilylacetylene (TMSA) and internal alkynes at elevated temperatures,<sup>149</sup> while Reddy and co-workers demonstrated cross dimerizations using ynols as coupling partners.<sup>150</sup> Perhaps the state-of-the-art is represented by a cross dimerization of two terminal alkynes using iron pincer complexes (**Figure 3.2**).<sup>133</sup> Milstein and co-workers reported the *Z*-selective synthesis of the 1,3-enynes for both homo- and cross dimerizations, the latter exploited an excess of TMSA to help favor the formation of cross dimerization products, although homocoupling of the other acetylene coupling partner was observed. In examining new routes to the dimerization of alkynes, the identification of metal catalysts and conditions that exhibited reactivity with alkynes under mild conditions was necessary. In particular, recent reports from Rovis and co-workers described metallaphotoredox cobalt-catalyzed [2+2+2]cycloadditions under mild conditions.<sup>67</sup> In related reports, they demonstrated that polymerizations using similar reaction conditions (CoBr<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>), [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbpy)]PF<sub>6</sub>, DIPEA, CFL, 24 h),<sup>68</sup> as well reactions with 1,3-dienes,<sup>70</sup> proceeded with excellent selectivities when conducted under a photoredox manifold. In addition, Wu and co-workers also reported that Ir/Co dual-catalysis could be used to promote alkyne carboxylations using CO<sub>2</sub>.<sup>151</sup> Herein we report on the first photoredox

---

<sup>146</sup> Pradhan, T. R.; Kim, H. W.; Park, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9930–9935.

<sup>147</sup> Yan, Z.; Yuan, X.-A.; Zhao, Y.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1–6.

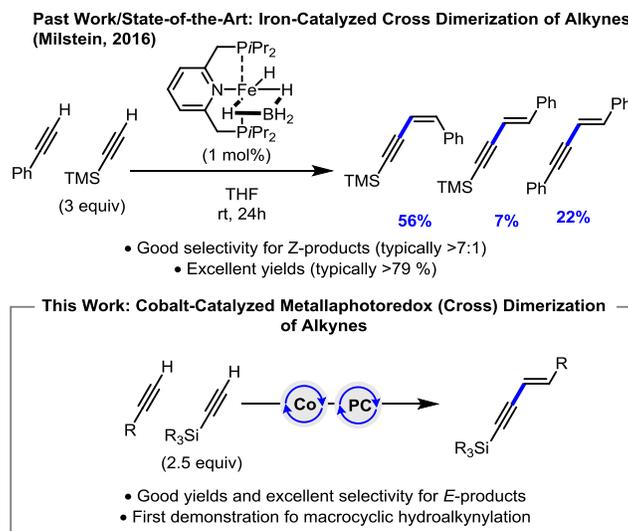
<sup>148</sup> a) Ogata, K.; Toyota, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4139–4146. b) Conifer, C.; Gunanathan, C.; Rinesch, T.; Hlscher, M.; Leitner, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 333–339. c) Powala, B.; Pietraszuk, C. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 413–418. d) Katayama, H.; Yari, H.; Tanaka, M.; Ozawa, T. *F. Chem. Commun.* **2005**, 4336–4338. e) Kawata, A.; Kuninobu, V.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 836–837. f) Ogoshi, S.; Ueta, M.; Oka, M.; Kurosawa, H. *Chem. Commun.* **2004**, 2732–2733.

<sup>149</sup> a) Sakurada, T.; Sugiyama, Y.-k.; Okamoto, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3583–3591. b) Xu, D.; Sun, Q.; Quan, Z.; Wang, X.; Sun, W. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 155–159.

<sup>150</sup> Babu, M. H.; Dwivedi, V.; Kant, R.; Reddy, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3783–3786.

<sup>151</sup> Hou, J.; Ee, A.; Feng, W.; Xu, J.-H.; Zhao, Y.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5257–5263.

approach to hydroalkynylation affording 1,3-enynes with excellent *E*-selectivities, in addition to cross dimerizations with trialkylsilyl-substituted alkynes as well as the first example of macrocyclic hydroalkynylation.



**Figure 3.2** Past and present strategies for the cross dimerization of alkynes.

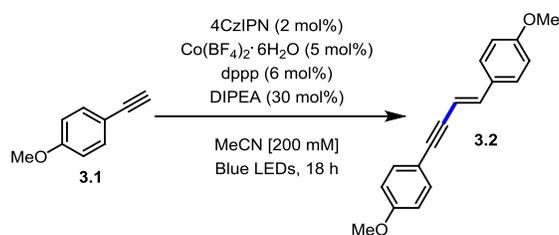
### 3.3 Results and Discussion

In attempting to develop a photoredox route to hydroalkynylation, a series of base metal complexes, ligands and photocatalysts were evaluated for their ability to promote the dimerization of 4-methoxyphenylacetylene **3.1**. The survey afforded an encouraging result, when a combination of the photocatalyst 4CzIPN,<sup>33</sup> Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (dppp), DIPEA in MeCN afforded the enyne in 71 % isolated yield of enyne **3.2**, with excellent selectivity for the *E*-isomer (>99:1 <sup>1</sup>H NMR) (Table 1). Changing the ligand for PPh<sub>3</sub> or BINAP afforded lower yields, while PCy<sub>3</sub> resulted in the formation of a [2+2+2]cycloaddition product, previously obtained by Rovis and co-workers. The Ir-based catalyst [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbpy)]PF<sub>6</sub> did not afford a better yield, but also reduced the *E*-selectivity (4.3:1 *E*:*Z* for **3.2**).<sup>152</sup> In addition, when the reaction was irradiated for only a single hour and then left

<sup>152</sup> Upon standing in ambient light, the enynes begin to isomerize to the *Z*-isomer over a period of weeks. Irradiation of enyne **3.2** (99% *E*:*Z*) with [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbpy)]PF<sub>6</sub> afford a 80:20 (*E*:*Z*) mixture. Ir-based photocatalysts are known to promote *E*/*Z* isomerization; Zhan, K.; Li, Y. Visible-Light Photocatalytic *E* to *Z* Isomerization of Activated Olefins and Its Application for the Syntheses of Coumarins. *Catalysts* **2017**, *7*, 337-346

to stir in the dark, no further reaction was observed, implying the need for constant irradiation throughout the reaction time. Note that control reactions performed in the absence of light, Co-catalyst or base afforded none of the desired enyne **3.2**.

**Table 3.1** Optimization of a Photochemical Cobalt-Catalyzed Homocoupling Hydroalkynylation Process.



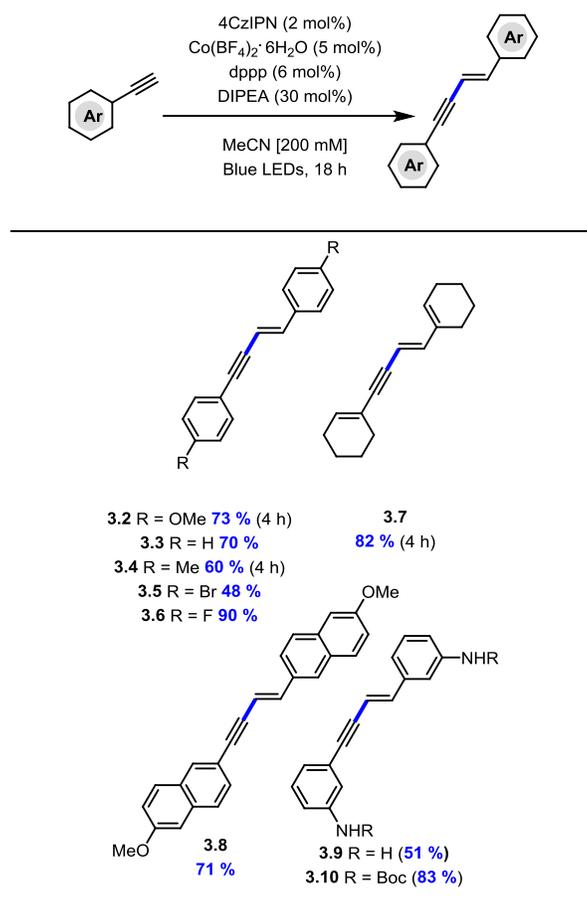
Entry	Changes	Yield <b>3.2</b> (%) <sup>a</sup>	<i>E</i> : <i>Z</i> <sup>b</sup>
1	-	71	>99:1
2	PPh <sub>3</sub> (12 mol%)	48	>99:1
3	BINAP	53	>99:1
4	PCy <sub>3</sub> (12 mol%)	- <sup>c</sup>	-
5	[Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbpy)]PF <sub>6</sub>	28 <sup>b</sup>	4.3:1
6	CoBr <sub>2</sub>	-	-
7	1 h irradiation, then 17 h in dark	21	>99:1
8	Without light, Co(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O, or DIPEA	-	-

<sup>a</sup> Yields following chromatography. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. <sup>c</sup> Isolated a 53% yield of the [2+2+2]cycloaddition product.

The homodimerization of alkynes could be conducted with a variety of aromatic groups maintaining good to excellent yields (Table 2). For example, unsubstituted enynes (**3.3**) as well those substituted with methoxy (**3.2**), Me (**3.4**), Br (**3.5**), F (**3.6**), NH<sub>2</sub> (**3.9**) and NHBoc (**3.10**) were isolated in 48-90 % yield. In addition cyclohexenyl and naphthyl alkynes afforded their corresponding enynes **3.7**

and **3.8** in 82 and 71 % yield respectively. Importantly, all the enynes were isolated in >99:1 *E:Z* selectivity.

**Table 3.2** Scope of the Photochemical Cobalt-Catalyzed Homocoupling Hydroalkynylation Process.<sup>a</sup>

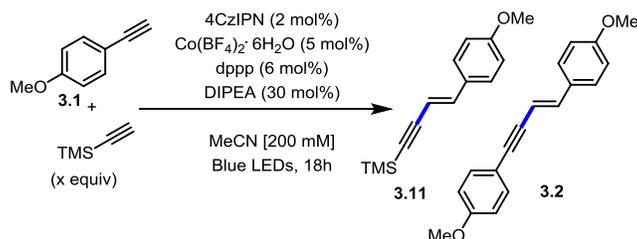


<sup>a</sup> Isolated yields. All enynes isolated in >99:1 *E:Z* selectivity.

Given the results from the homodimerization of alkynes, the cross dimerization of 4-methoxyphenylacetylene with TMSA was explored (Table 3). When 1.5 equivalents of TMSA were used in the cross dimerization with **3.1**, only a 23 % yield of the desired mixed product **3.11** was isolated, along with 37 % of the enyne **3.2** resulting from homocoupling of **3.1** (Table 3, entry 1). Increasing the number of equivalents of TMSA from 1.5 to 2.5 increased the yield of the desired cross dimerization product **3.11** to 91 %, while the homocoupling product **3.2** was no longer observed. Further increasing the number of equivalents of TMSA did not improve the isolated yields of enyne **3.11**, and decreasing

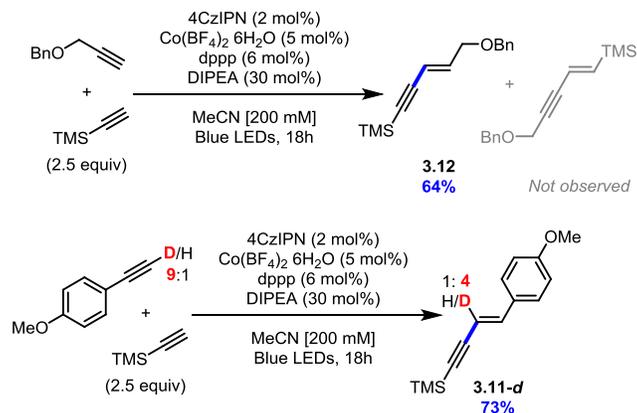
the reaction time to 4 h lowered the yield. Once again, all the enynes isolated during the optimization were obtained in >99:1 *E*:*Z* selectivity.

**Table 3.3** Optimization of a Photochemical Cobalt-Catalyzed Cross Dimerization of Alkynes.



Entry	x	Time (h)	Yield <b>3.11</b> (%) <sup>a</sup>	Yield <b>3.2</b> (%) <sup>a</sup>
1	1.5	18	23	37
2	2.0	18	50	10
3	2.5	18	91	-
4	3.0	18	92	-
5	2.5	4	73	-

<sup>a</sup> Yields following chromatography. No observation of the *Z*-isomer by <sup>1</sup>H NMR

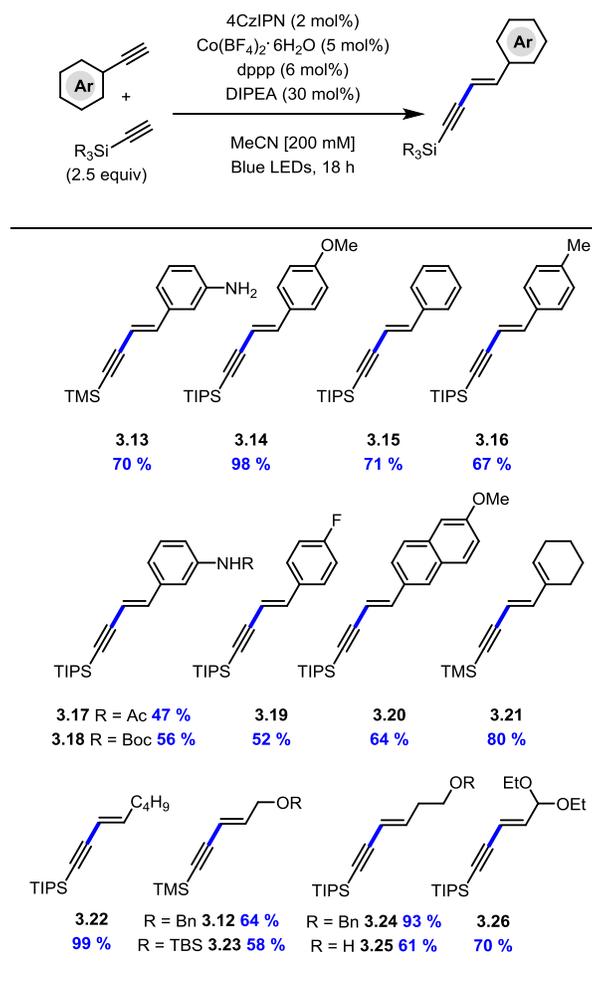


**Scheme 3.1** Confirming the structure of the enynes formed via cross dimerization.

To confirm the structure of the enynes formed via cross dimerization, the hydroalkynylation with TMSA was repeated and an alkyl-substituted alkyne was used in place of **3.1** (Scheme 1). The cross dimerization product **3.12** was isolated in 64 % yield, and analysis of the <sup>1</sup>H NMR confirmed coupling between the adjacent methylene and alkenyl hydrogens. A cross dimerization of with a deuterium-

labelled derivative of alkyne **3.1** afforded the enyne **3.11-d** in 73 % yield, where the deuterium from the alkyne was found to be present only at the alkenyl position next to the alkyne.

With optimized conditions in hand for the cross dimerization of alkynes, the scope was investigated with regards to cross dimerizations with either TMS- or TIPS-protected alkynes with both aromatic and aliphatic alkynes (Table 4). With regards to aromatic alkynes, phenyl as well as substituted benzenes bearing methoxy, amino, methyl, fluoro, *N*-acetyl and *N*-Boc were all found to be compatible. The respective enynes **3.13**→**3.19** were isolated in 47-98 % yield. Enynes such as **3.20** and **3.21** having naphthyl or cyclohexenyl groups were also synthesized in 64 and 80 % yield respectively. Aliphatic alkynes also underwent cross dimerization effectively, as 1-hexyne afforded the enyne **3.22** in near quantitative yield (99 %). A TBS-protected propargyl alcohol afforded the corresponding 1,3-enyne **3.23** in 58 % yield, while a Bn-protected propargyl alcohol also underwent cross-dimerization in good yield (64 % yield). A homo-propargyl alkynol either as its free hydroxyl, or as a Bn-protected ether were also compatible couplings partners (**3.24**, 61 %, **3.25**, 93 % yields). A diethyl acetal also afforded its corresponding 1,3-enyne in good yield (**3.26**, 70 %).

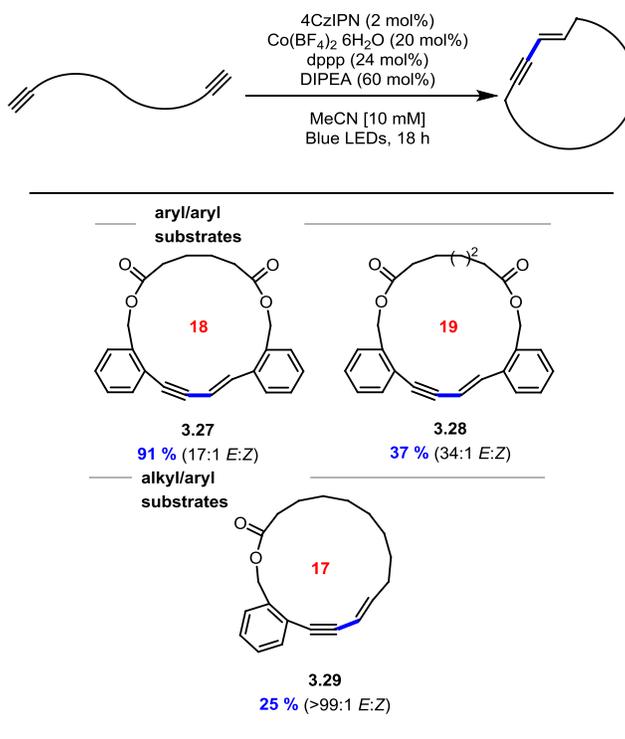
**Table 3.4** Scope of the Photochemical Cobalt-Catalyzed Cross Dimerization Process.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Isolated yields. No observation of the Z-isomer by <sup>1</sup>H NMR.

In an effort to expand the substrate scope, it was decided to investigate whether a macrocyclic hydroalkynylation was possible. Such a process would also expand the toolbox of photochemical macrocyclization processes, which are rare and underdeveloped, as well as offer a new route to macrocyclic enynes, a motif found in numerous macrocyclic bioactive natural products (Table 5). The macrocyclic hydroalkynylation process required changes to the optimized reaction conditions: 1) the concentration was decreased from 200 mM to 10 mM, to help prevent oligomerization processes, and as consequently, 2) to maintain a reaction time of 18 h, the catalyst loadings were increased to 20 and 24 mol% for the cobalt catalyst and dppp ligand respectively, and 60 mol % for DIPEA. Gratifyingly, under these conditions, the macrocyclization of an aromatic symmetrical diyne afforded the corresponding

18-membered macrocyclic enyne **3.27** in 91 % yield as a 17:1 *E:Z* ratio of diastereomers, and a 19-membered enyne **3.28** in 37 % yield (34:1 *E:Z* ratio) (Table 5). Finally, a mixed alkyl/aryl diyne could be cyclized to afford the unsymmetrical enyne **3.29** in 25 % total yield, but with high regio- and stereoselectivity (>99:1 *E:Z*).

**Table 3.5** Macrocyclic Hydroalkynylation.<sup>a</sup>

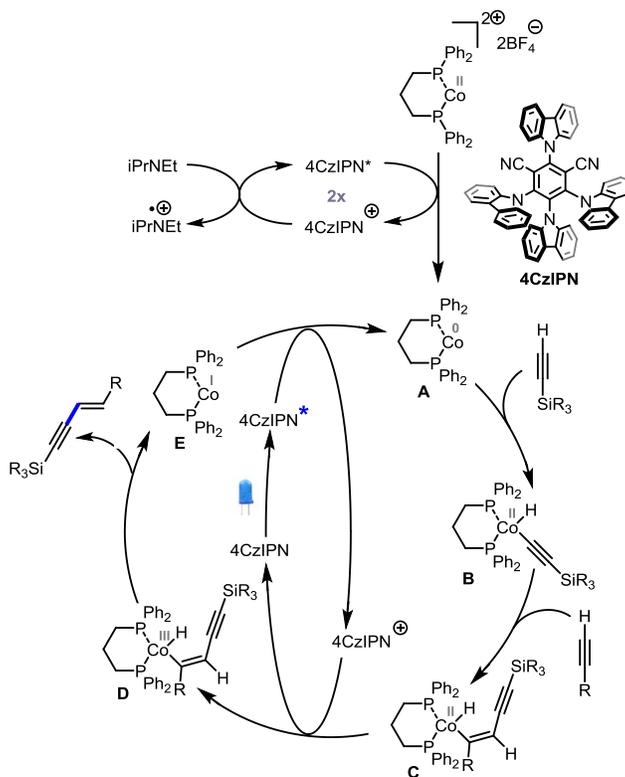


<sup>a</sup> Isolated yields.

A possible mechanism for the photochemical hydroalkynylation process is outlined in Figure 3. In many cobalt-catalyzed reactions, reduction of Co(II) species to Co(I) or Co(0) oxidation states requires stoichiometric metal additives, either Zn, Mn or through the use of a Grignard reagent. It is possible that under the reaction conditions optimized herein, that the Co(II) species is reduced to Co(0) through sequential single electron transfers (SETs) from the excited state of the photocatalyst 4CzIPN.<sup>153</sup> In such a manner, DIPEA is proposed to act as a sacrificial electron donor to regenerate 4CzIPN, however more data is needed to rule other roles such as a traditional base or H-atom donor. Oxidative addition of an alkyne (TMSA in the cross dimerization process, given that it is present in excess) followed by

<sup>153</sup> Previous reports (ref. 19) of an analogous Co complex Co(dppp)Br<sub>2</sub> exhibited redox potentials of E<sub>1/2</sub> ≈ -0.6 V. The photocatalyst 4CzIPN has redox potentials capable of reducing such a complex (E<sub>P\*/P+</sub> = +1.35 V).

subsequent migratory insertion into a second alkyne would afford the intermediate **C**. The oxidative addition and migratory insertion steps are suggested based upon the deuterium labelling experiment conducted in a cross dimerization process (Scheme 1). Oxidation of the Co(II) intermediate to Co(III) via SET from the ground state of 4CzIPN, followed by reductive elimination would afford the enyne product and a Co(I) by-product. To close both catalytic cycles, the reduction via the excited state of 4CzIPN would regenerate the Co(0) catalyst. It should be noted that early optimization experiments established the need for irradiation throughout the reaction time to achieve high yields, and suggest the intersecting transition-metal and photoredox catalytic cycles.



**Figure 3.3** Proposed mechanism for the cobalt-catalyzed photochemical hydroalkynylation (cross dimerization of alkynes).

### 3.4 Conclusion

In summary, a catalyst system employing cobalt catalysis and an organic dye, 4CzIPN, promotes the first photochemical hydroalkynylation process. Employing a metallaphotoredox approach affords the possibility to omit stoichiometric metal reductants, normally needed to convert higher oxidation state cobalt complexes to their more active lower oxidation states. Using the Co/4CzIPN catalytic system, enynes are prepared in good to excellent yields, with excellent *E*-selectivity (25-99 % yield, 17 → >99:1 *E*:*Z*, 27 examples). In addition to the dimerization of alkynes, cross-dimerizations of terminal alkynes are also possible. Such processes are generally scarce and do not occur with such high levels of stereoselection. Notably, the first macrocyclic hydroalkynylations are reported and occur up to 91 % yield, affording macrocyclic enyne motifs which are found in numerous bioactive natural products.

#### ASSOCIATED CONTENT

Experimental procedures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

#### AUTHOR INFORMATION

##### Corresponding Author

Shawn.collins@umontreal.ca

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), Université de Montréal and the Centre for Green Chemistry and Catalysis (CGCC) for generous funding.

## Conclusion et perspectives

### 4.1 Conclusion

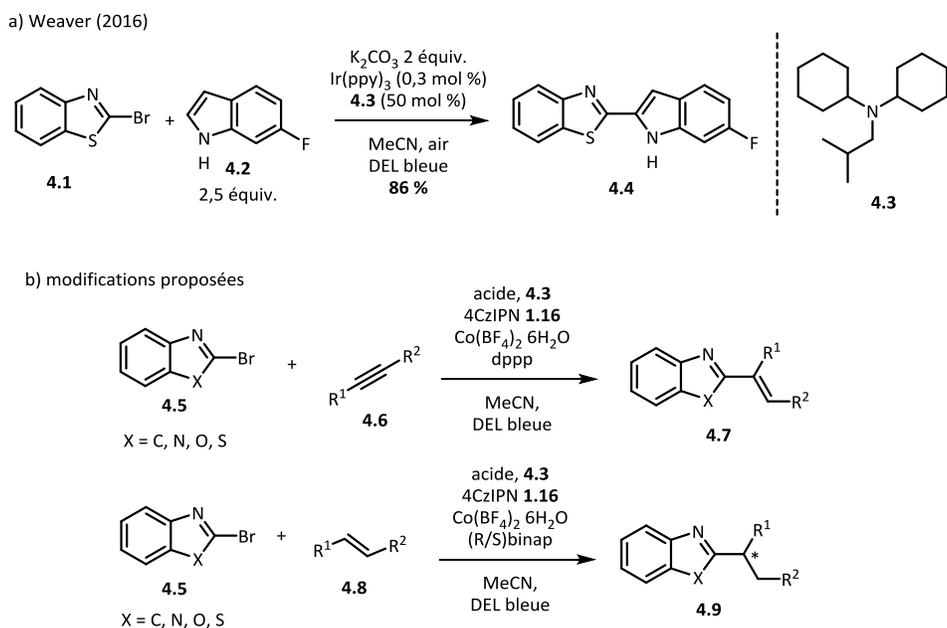
Pour conclure, les objectifs du projet qui ont été énoncés précédemment ont été atteints à divers degrés :

- 1) Un système utilisant la métallaphotorédox a été développé. L'utilisation du 4CzIPN est avantageuse par rapport à un complexe tel que  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ , car elle permet d'obtenir sélectivement l'isomère *E* de l'ényne formé. Des expériences ont été effectuées et ont démontré que les énynes s'isomérisent en présence des complexes d'iridium pour atteindre un équilibre entre les isomères *E* et *Z*. L'utilisation du ligand DPPP plutôt que  $\text{PCy}_3$  permet aussi de changer la réactivité du complexe de cobalt, ce qui engendre favorablement la formation du produit de dimérisation au lieu du produit de cycloaddition [2+2+2].
- 2) La réaction a été optimisée avec 2 mol % du photocatalyseur 4CzIPN, 5 mol % du catalyseur  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 6 mol % du ligand DPPP et 30 mol % de la base DIPEA, dans l'acétonitrile pour une concentration de 200 mM et une irradiation de 18 h avec de la lumière bleue. Ces conditions permettent de former sélectivement le produit tête-à-tête avec un ratio *E*:*Z* de >99:1.
- 3) La réaction d'homo-dimérisation est possible avec les alcynes aromatiques ou conjugués, ainsi qu'avec plusieurs groupements fonctionnels différents. Les rendements obtenus pour cette réaction varient de 48 à 90 %.
- 4) La réaction d'hétéro-dimérisation a été effectuée avec des alcynes aromatiques et aliphatiques couplés au triméthylsilylacétylène ou au triisopropylsilylacétylène. L'utilisation de 2,5 équivalents de l'alcyne de silyle permet d'éliminer la réaction parasite d'homo-dimérisation. L'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  et une expérience avec un alcyne deutéré ont permis de confirmer la régiochimie des produits obtenus.
- 5) Il a ensuite été possible de tester le système développé pour la synthèse de macrocycles. Les conditions expérimentales ont été modifiées à 2 mol % de 4CzIPN, 20 mol % de  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 24 mol % de dppp et 60 mol % de DIPEA. La concentration a également été diminuée à 10 mM. Au total, trois macrocycles composés de différents nombres d'atomes ont pu être synthétisés. Deux ont été formés à partir d'alcynes aromatiques, le premier était composé de 18 atomes et

le rendement obtenu était de 91 % avec un ratio *E:Z* de 17:1. Le second était composé de 19 atomes et le rendement obtenu était de 37 % avec un ratio *E:Z* de 34:1. Enfin, le troisième macrocycle était formé d'un alcyne aromatique et un autre aliphatique, le rendement pour cette réaction était de 25 %, pour un ratio *E:Z* de >99:1.

## 4.2 Perspectives

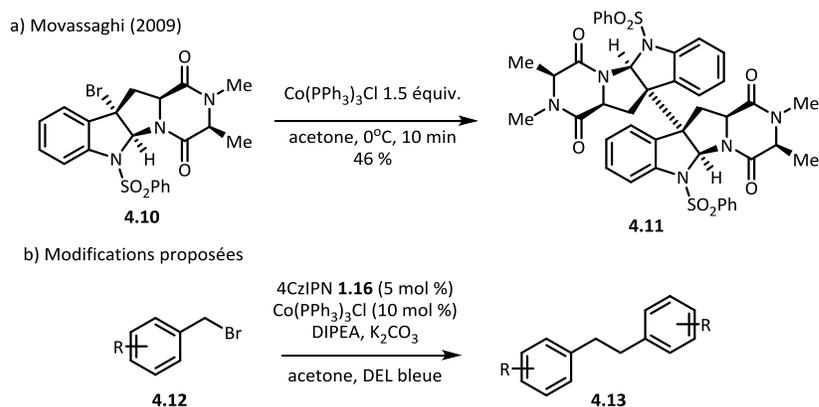
Comme la métallaphotorédox impliquant des catalyseurs de cobalt demeure peu commune, beaucoup de travaux peuvent encore être faits dans ce domaine. Weaver a rapporté en 2016 une méthode photocatalytique pour générer des radicaux d'azoles. Ces radicaux ainsi formés peuvent être utilisés pour l'arylation de groupements aromatiques ou d'hétérocycles<sup>154</sup>. Considérant l'affinité des complexes de cobalt, il serait intéressant d'étudier la possibilité de trapper ces radicaux de manière différentes (**Schéma 4.1 a**). Il serait possible, par exemple, de remplacer le cycle aromatique ou l'hétérocycle par un alcyne terminal ou interne pour effectuer le couplage avec le radical azole. Il serait aussi possible de faire un couplage similaire, mais avec un alcène. Un tel couplage générerait alors un centre chiral qui pourrait être contrôlé par le choix du ligand (**Schéma 4.1 b**).



**Schéma 4.1 (a)** Exemple de couplage photocatalytique rapporté par Weaver. **(b)** Modifications proposées pour permettre des couplages avec des alcynes ou des alcènes.

<sup>154</sup> Arora, A.; Weaver, J. D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3996-3999

Un autre exemple qui serait intéressant à explorer est l'utilisation du cobalt en tant que donneur d'un électron pour la formation de radicaux alkyles à partir de d'halogénures l'alkyles. Cette réaction est connue depuis plusieurs années<sup>155</sup>, il est ainsi possible d'utiliser le complexe  $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$  pour dimériser des halogénures d'alkyles à partir de l'intermédiaire radicalaire formé. Cette réaction s'avère également efficace en synthèse totale pour la dimérisation de molécules complexes (**Schéma 4.2 a**)<sup>156</sup>. Néanmoins, cette réaction utilise une quantité stœchiométrique du complexe de cobalt, ce qui la rend peu intéressante dans un contexte d'économie d'atomes. Étant donné la capacité des photocatalyseurs à effectuer des transferts d'un seul électron, il serait possible de croire que ce serait une méthode efficace pour régénérer le complexe  $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ , ce qui permettrait d'en utiliser seulement une quantité stœchiométrique (**Schéma 4.2 b**).



**Schéma 4.2 (a)** Exemple de dimérisation radicalaire d'alkyle par le  $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ . **(b)** Modifications proposées utilisant une quantité catalytique de  $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ .

Concernant le projet comme tel, il serait intéressant de pousser davantage la synthèse de macrocycles. Pour l'instant, il a été constaté que les macrocycles formés à partir de deux alcynes aromatiques doivent être assez grands. La raison est que l'ényne substitué par deux groupements aromatiques est très large et très rigide. Cela fait en sorte que la connexion entre les deux alcynes peut ne pas se faire si le cycle est trop petit. Des tentatives pour la synthèse d'un cycle à 17 chaînons ont été essayées sans succès, cependant il serait possible de synthétiser des cycles plus grands. Du côté du macrocycle formé d'un alcyne aromatique et d'un alcyne aliphatique, aucune autre tentative n'a été

<sup>155</sup> Yamada, Y.; Momose, D.; Iguchi, K.; Sugiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 921.

<sup>156</sup> a) Bagal, S. K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Marquez, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9100-9108; b) Kim, J.; Ashenhurt, J. A.; Movassaghi, M. *Science* **2009**, *324*, 238-241

effectuée pour la formation de cycle de taille différente. Par contre, la flexibilité de la chaîne alkyle pourrait permettre la synthèse de cycles plus petits.

Un autre point qui serait intéressant serait d'étudier est l'influence de l'eau dans la réaction. En effet, il a été rapidement constaté que le complexe hydraté  $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  était plus efficace dans la réaction que les complexes anhydres  $\text{CoBr}_2$  ou  $\text{CoCl}_2$ . De plus l'utilisation d'acétonitrile anhydre entraîne une diminution drastique du rendement de la réaction et les conditions optimales sont obtenues avec le solvant utilisé directement de la bouteille. Ce résultat demeure difficile à expliquer, mais il semble que la coordination de l'eau au cobalt joue un rôle important dans la réactivité et la formation du produit.

## Partie expérimentale

Toutes les réactions qui ont été effectuées dans des conditions anhydres ont été faites sous une atmosphère d'azote sec. La verrerie utilisée a été séchée dans une étuve à 120 °C ou flambée à la torche et refroidis par un flux d'azote.

Tous les produits chimiques ont été achetés chez Sigma-Aldrich, Alfa Aesar ou Oakwood et ont été utilisés tels quels. Les solvants anhydres (THF, DCM,  $\text{Et}_2\text{O}$ , DMF, toluène et *n*-hexane ont été séchés et déoxygenés à l'aide d'un système GlassContour (Irvine, CA).

Le photocatalyseur 4CzIPN<sup>33</sup>, le (2-éthynylphényl)méthanol<sup>157</sup>, le *tert*-butyl (3-éthynylphényl)carbamate<sup>158</sup> et le *N*-(3-éthynylphényl)acetamide<sup>159</sup> ont tous été synthétisés en suivant des procédures publiées.

Les rendements isolés correspondent à la masse obtenue suivant une purification par chromatographie flash sur gel de silice suivant la procédure de Still<sup>160</sup>. La silice utilisée provient de Silicycle Chemical Division (40-63 nm; 230-240 taille de maille). La chromatographie sur couche mince a été faite en utilisant des plaques de verre plaquées de gel de silice 60 F254 d'une épaisseur de 25  $\mu\text{m}$ . La visualisation des produits actifs à l'UV a été faite à l'aide d'une lampe UV 254 nm.

---

<sup>157</sup> Nugent, B. M.; Williams, A. L.; Prabhakaran, E. N.; Johnston, J. N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8877-8888.

<sup>158</sup> Liu, G.; Xin, Z.; Pei, Z.; Hajduk, P. J.; Abad-Zapatero, C.; Hutchins, C. W.; Zhao, H.; Lubben, T. H.; Ballaron, S. J.; Haasch, D. L.; Kaszubska, W.; Rondinone, C. M.; Trevillyan, J. M.; Jirousek, M. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4232-4235.

<sup>159</sup> Gerrard, S. R.; Edrees, M. M.; Bouamaied, I.; Fox, K. R.; Brown, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5087-5096.

<sup>160</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Les spectres de résonance magnétique ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Bruker AV-300 ( $^1\text{H}$  300 MHz,  $^{13}\text{C}$  75 MHz) ou AV-400 ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  100 MHz). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) et les constantes de couplage (J) sont donnés en parties par million (ppm) et en hertz (Hz) respectivement. Le signal du solvant résiduel a été utilisé en tant que standard interne ( $\text{CHCl}_3$  :  $\delta$  7.27 pour  $^1\text{H}$  et  $\delta$  77.0 pour  $^{13}\text{C}$ ). Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux dans les spectres RMN sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), br (large).

La spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS) a été effectuée par le centre régional de spectrométrie de masse au département de chimie de l'Université de Montréal à l'aide d'un appareil LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies. Sauf lorsque mentionné autrement, l'ionisation électrospray positif (ESI) a été utilisé et le calcul de la masse empirique correspond à la masse protonnée  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## **Annexe: Photochemical Cobalt-Catalyzed Hydroalkynylation to Form 1,3-Enynes.**

Jean-Christophe Grenier-Petel and Shawn K. Collins\*

Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal,  
CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada

### **SUPPORTING INFORMATION**

#### **TABLE OF CONTENTS:**

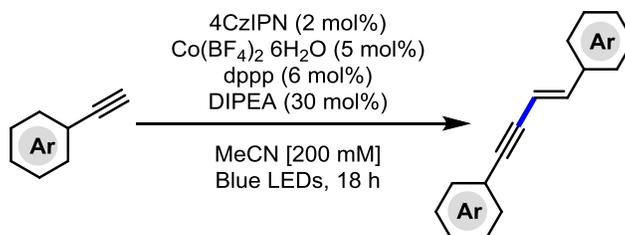
<b>GENERAL</b>	<b>S2</b>
<b>EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA</b>	<b>S3</b>
<b>NMR DATA</b>	<b>S17</b>

## GENERAL :

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen. All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Alfa Aesar and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, THF, DMF, toluene, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). The photocatalyst 4CzIPN<sup>33</sup>, (2-ethynylphenyl)methanol<sup>157</sup>, *tert*-butyl (3-ethynylphenyl)carbamate<sup>158</sup> and *N*-(3-ethynylphenyl)acetamide<sup>159</sup> were all prepared according to published procedures. Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still<sup>160</sup> and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F<sub>254</sub>). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO<sub>4</sub> or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by <sup>1</sup>H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl<sub>3</sub> using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl<sub>3</sub>: δ 7.27 for <sup>1</sup>H, δ 77.0 for <sup>13</sup>C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The <sup>1</sup>H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High resolution mass spectrometry (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted.

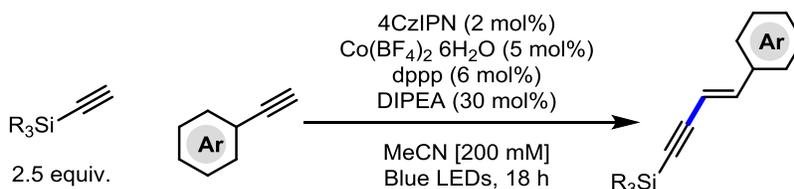
## EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA

### General Procedure for the Homocoupling of Alkynes:



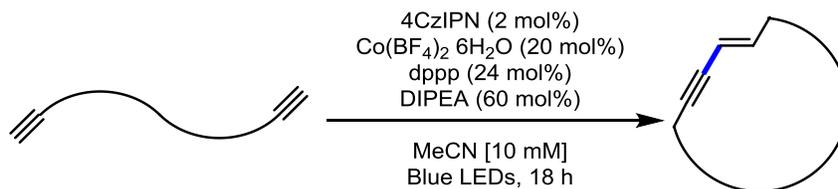
To a 4 mL vial equipped with a stir bar was added the terminal alkyne (0.4 mmol, 1.0 equiv.), 4CzIPN (8  $\mu$ mol, 2 mol%), dppp (24  $\mu$ mol, 6 mol%) and Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (20  $\mu$ mol, 5 mol%). The vial was capped with a rubber septum and sparged with N<sub>2</sub>. Degassed MeCN (0.2 M) was added and the mixture was stirred under a N<sub>2</sub> atmosphere. Then, DIPEA (0.12 mmol, 30 mol%) was added and the septum was replaced with a screw cap. The reaction mixture was then stirred under irradiation from blue LEDs at room temperature for 4-18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

### General Procedure for the Cross-Coupling of Alkynes and Trialkylsilyl-Substituted Alkynes:



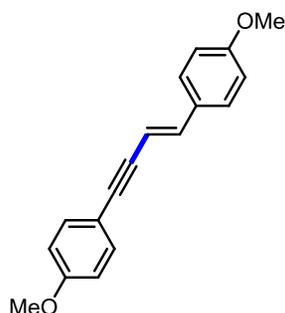
To a 4 mL vial equipped with a stir bar was added the terminal alkyne (0.4 mmol, 1.0 equiv.), the silyl alkyne (1.0 mmol, 2.5 equiv.), 4CzIPN (8  $\mu$ mol, 2 mol%), dppp (24  $\mu$ mol, 6 mol%) and Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (20  $\mu$ mol, 5 mol%). The vial was capped with a rubber septum and sparged with N<sub>2</sub>. Degassed MeCN (2.0 mL, 0.2 M) was added and the mixture was stirred under a N<sub>2</sub> atmosphere. Then, DIPEA (0.12 mmol, 30 mol%) was added and the septum was replaced with a screw cap. The reaction mixture was then stirred under irradiation from blue LEDs at room temperature for 4-18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

### General Procedure for the Macrocyclization:

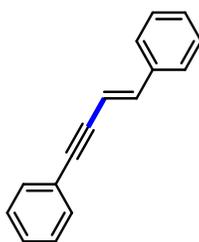


To a 20 mL vial equipped with a stir bar was added the diyne (0.15 mmol, 1.0 equiv.), 4CzIPN (3  $\mu$ mol, 2 mol%), dppp (36  $\mu$ mol, 24 mol%) and Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (30  $\mu$ mol, 20 mol%). The vial was capped and sparged with N<sub>2</sub>. Degassed MeCN (10.0 mM) was added and the mixture was stirred under a N<sub>2</sub> atmosphere. Then, DIPEA (0.90 mmol, 60 mol%) was added. The reaction mixture was then stirred

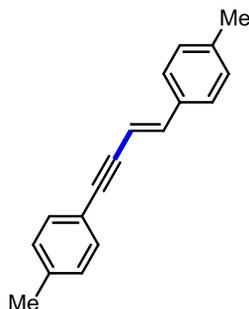
under irradiation from blue LEDs at room temperature for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel.



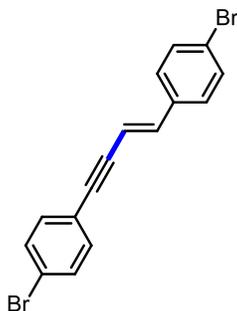
**(E)-4,4'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)bis(methoxybenzene) (3.2):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 4 hours with 1-ethynyl-4-methoxybenzene (53 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane, 13:87,  $R_f = 0.3$ ) to afford a pale yellow solid (39 mg, 73 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.40$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.86 (m, 4H), 6.23 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160.1, 159.6, 140.2, 133.0, 129.5, 127.7, 115.9, 114.3, 114.1, 106.1, 91.2, 88.1, 55.5, 55.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2$ ,  $m/z$ : 265.1223, found: 265.1217.



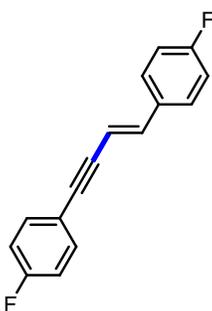
**(E)-But-1-en-3-yne-1,4-diyl dibenzene (3.3):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with phenylacetylene (41 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.55$ ) to afford a white crystalline solid (29 mg, 70 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.51$ -7.48 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 6H), 7.06 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.3, 136.3, 131.5, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 126.3, 123.4, 108.1, 91.7, 88.9$ ; HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{13}$ ,  $m/z$ : 205.1012, found: 205.1013.



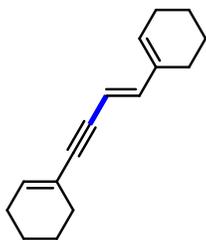
**(E)-4,4'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)bis(methylbenzene) (3.4):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 4 hours with 1-ethynyl-4-methylbenzene (47 mg 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (DCM:hexane 1:9,  $R_f = 0.55$ ) to afford a white solid (28 mg, 60 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.36$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.16-7.13 (m, 4H), 7.00 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.36 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.0, 138.8, 138.4, 133.9, 131.5, 129.6, 129.3, 126.3, 120.6, 107.3, 91.7, 88.6, 21.6, 21.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{17}$ ,  $m/z$ : 233.1325, found: 233.1334.



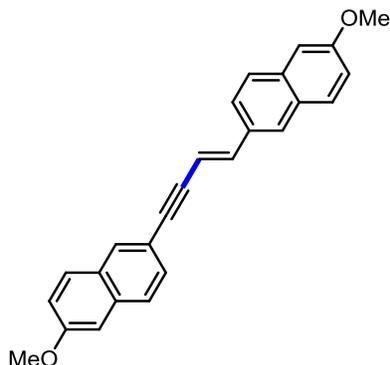
**(E)-4,4'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)bis(bromobenzene) (3.5):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 1-bromo-4-ethynylbenzene (72 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 3:97,  $R_f = 0.7$ ) to afford a yellow solid (35 mg, 48 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.48$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 16$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 140.5, 135.2, 133.1, 132.1, 131.8, 127.9, 122.9, 122.7, 122.4, 108.7, 91.4, 89.8$ ; HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2$ ,  $m/z$ : 360.9222, found: 360.9212.



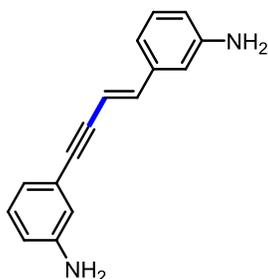
**(E)-4,4'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)bis(fluorobenzene) (3.6):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 1-ethynyl-4-fluorobenzene (48 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (10% DCM in hexane,  $R_f = 0.8$ ) to afford a yellow solid (43 mg, 90 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.48$ -7.39 (m, 4H), 7.07-6.98 (m, 5H), 6.28 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H); 107.7 (d,  $J = 2.4$  Hz), 90.6, 88.3;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 162.9$  (d,  $J = 247.5$  Hz), 162.5 (d,  $J = 248.2$ ), 140.0, 133.3 (d,  $J = 8.3$  Hz), 132.5 (d,  $J = 3.4$  Hz), 127.9 (d,  $J = 8.1$  Hz), 119.4 (d,  $J = 3.5$  Hz), 115.9 (d,  $J = 9.3$  Hz), 115.6 (d,  $J = 9.6$  Hz); HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2$ ,  $m/z$ : 241.0233, found: 241.0814.



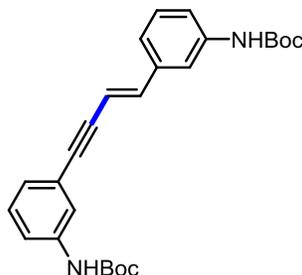
**(E)-1,1'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)dicyclohex-1-ene (3.7):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 4 hours with 1-ethynylcyclohex-1-ene (43 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.9$ ) to afford a colorless viscous oil (35 mg, 82 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.54$  (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.59 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 8H), 1.70-1.57 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 143.2, 134.8, 133.5, 131.2, 120.2, 103.5, 91.6, 86.1, 28.4, 25.2, 24.9, 23.0, 21.52, 21.47, 21.42, 20.7$ ; HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{21}$ ,  $m/z$ : 213.1638, found: 213.1635.



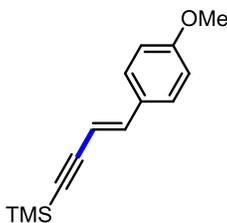
**(E)-6,6'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)bis(2-methoxynaphthalene) (3.8):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 2-ethynyl-6-methoxynaphthalene (75 mg, 0.4 mmol). The desired product was filtered and washed with ethyl acetate to afford a pale yellow powder (52 mg, 71 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.94$  (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 5H), 7.61 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 5H), 6.50 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.94 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 158.3, 141.2, 134.7, 134.1, 131.9, 131.1, 129.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.5, 127.3, 126.8, 126.7, 123.4, 119.4, 119.2, 118.4, 107.4, 105.9, 105.8, 92.4, 89.0, 55.3$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_2$ ,  $m/z$ : 365.1536, found: 365.1545.



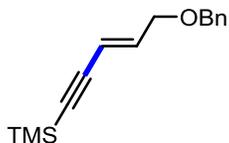
**(E)-3,3'-(But-1-en-3-yne-1,4-diyl)dianiline (3.9):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 3-ethynylaniline (47 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 1:2,  $R_f = 0.3$ ) to afford a pale yellow viscous oil (24 mg, 51 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.16\text{--}7.10$  (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66–6.63 (s, 1H), 6.32 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146.6, 146.2, 141.4, 137.4, 129.6, 129.3, 124.1, 122.0, 117.7, 117.0, 115.5, 115.3, 112.5, 108.0, 91.9, 88.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ,  $m/z$ : 235.1230, found: 235.1227.



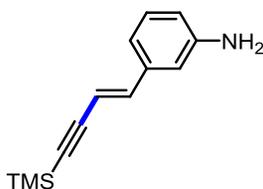
**tert-Butyl-(E)-(3-(4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)but-1-en-3-yn-1-yl)phenyl)carbamate (3.10):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with tert-butyl (3-ethynylphenyl)carbamate (87 mg, 0.4 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 1:4,  $R_f = 0.25$ ) to afford a white crystalline solid (67 mg, 83%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.52$  (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33–7.22 (m, 4H), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.11–7.09 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 1.54 (s, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.8, 152.7, 141.2, 138.9, 138.5, 137.3, 129.5, 129.1, 126.4, 124.2, 121.4, 121.3, 118.9, 118.6, 116.2, 108.7, 91.8, 89.0, 80.9, 80.8, 28.48, 28.47$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ,  $m/z$ : 457.2098, found: 457.2106.



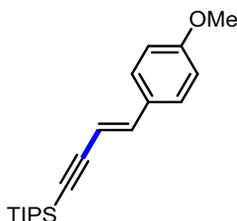
**(E)-(4-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (3.11):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 4-ethynylanisole (53 mg, 0.4 mmol) and (trimethylsilyl)acetylene (98 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 5:95,  $R_f = 0.6$ ) to afford a colorless oil (84 mg, 91 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.03 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 0.22 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160.2, 142.0, 129.0, 127.7, 114.1, 105.6, 104.8, 95.9, 55.3, 0.01$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{OSi}$ ,  $m/z$ : 231.1200, found: 231.1194.



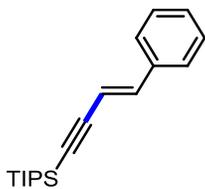
**(E)-5-(Benzyloxy)pent-3-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (3.12):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with ((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (58 mg, 0.4 mmol) and (trimethylsilyl)acetylene (98 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 5:95,  $R_f = 0.7$ ) to afford a colorless oil (63 mg, 64 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.38\text{-}7.30$  (m, 5H), 6.28 (dt,  $J = 16, 5.4$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.08 (dd,  $J = 5.4, 1.7$  Hz, 2H), 0.20 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 140.6, 138.0, 128.4, 127.7, 127.6, 111.6, 103.1, 95.1, 72.2, 69.6, -0.1$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Ag}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{OSiAg}$ ,  $m/z$ : 351.0329, found: 351.0320.



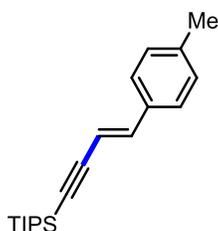
**(E)-3-(4-(Trimethylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)aniline (3.13):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 3-ethynylaniline (47 mg, 0.4 mmol) and ethynyltrimethylsilane (98 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:1,  $R_f = 0.4$ ) to afford a colorless oil (70 mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.13\text{-}7.09$  (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.12 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.67 (br. s, 2H), 0.23 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146.6, 142.6, 137.1, 129.6, 117.0, 115.7, 112.5, 107.7, 104.5, 96.6, 0.1$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NSi}$ ,  $m/z$ : 216.1203, found: 216.1207.



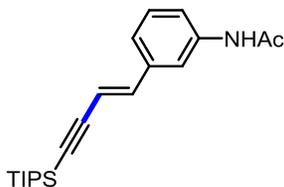
**(E)-Triisopropyl(4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-yn-1-yl)silane (3.14):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 3-ethynylaniline (47 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 5:95,  $R_f = 0.7$ ) to afford a colorless oil (123 mg, 98%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.33$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.12 (21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 160.1, 141.6, 129.1, 127.6, 114.1, 106.7, 106.0, 92.2, 55.3, 18.7, 11.3$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{OSi}$ ,  $m/z$ : 315.2139, found: 315.2133.



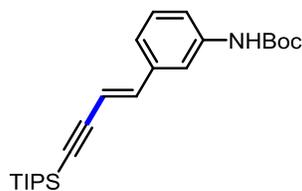
**(E)-Tri-isopropyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane (3.15):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with ethynylbenzene (41 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.55$ ) to afford a colorless oil (81 mg, 71 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.40\text{--}7.38$  (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 1.13 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 142.2, 136.4, 128.8, 128.7, 126.4, 108.6, 106.4, 93.5, 18.8, 11.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{Si}$ ,  $m/z$ : 285.2033, found: 285.2047.



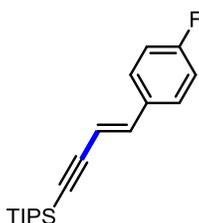
**(E)-Tri-isopropyl(4-(p-tolyl)but-3-en-1-yn-1-yl)silane (3.16):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 1-ethynyl-4-methylbenzene (46 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.6$ ) to afford a colorless oil (80 mg, 67 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.28$  (d,  $J = 8$  Hz, 2H) 7.12 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.11 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 142.2, 138.8, 133.7, 129.6, 126.3, 107.5, 106.7, 92.9, 21.5, 18.8, 11.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{Si}$ ,  $m/z$ : 299.2189, found: 299.2198.



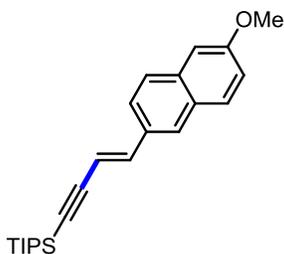
**(E)-N-(3-(4-(Triisopropylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)phenyl)acetamide (3.17):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with *m*-acetylaminophenylacetylene (64 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 15:85,  $R_f = 0.15$ ) to afford a colorless oil (64 mg, 47 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.57$  (s, 1H) 7.51 (br s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 16$  Hz), 6.20 (d,  $J = 16$  Hz), 2.17 (s, 3H), 1.12 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.5, 141.7, 138.4, 137.3, 129.4, 122.3, 120.1, 117.6, 109.3, 106.2, 93.9, 24.8, 18.8, 11.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NOSi}$ ,  $m/z$ : 342.2247, found: 342.2264.



**tert-Butyl (E)-(3-(4-(triisopropylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)phenyl)carbamate (3.18):** Following the general procedure for homocoupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with *tert*-butyl (3-ethynylphenyl)carbamate (87 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 3:47,  $R_f = 0.3$ ) to afford a colorless oil (89 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.5$  (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.44 (s br., 1H), 6.21 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.10 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 152.8, 141.9, 138.9, 137.3, 129.4, 121.1, 118.7, 116.1, 109.2, 106.3, 93.7, 80.8, 28.5, 18.8, 11.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$ ,  $m/z$ : 400.2683, found: 400.2666.

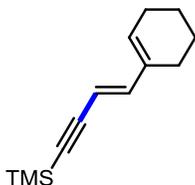


**(E)-(4-(4-Fluorophenyl)but-3-en-1-yn-1-yl)triisopropylsilane (3.19) :** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 1-ethynyl-4-fluorobenzene (48 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:49,  $R_f = 0.9$ ) to afford a colorless oil (63 mg, 52 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.37$ -7.34 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 1.12 (s, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 164.6$ -161.3 (d,  $J = 247$  Hz), 140.7, 132.5 (d,  $J = 3$  Hz), 127.8 (d,  $J = 8$  Hz), 115.7 (d,  $J = 22$  Hz), 108.2 (d,  $J = 2$  Hz), 106.0, 93.3, 18.6, 11.3; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{SiF}$ ,  $m/z$ : 303.1939, found: 303.1927.

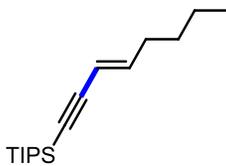


**(E)-Tri-isopropyl(4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)but-3-en-1-yn-1-yl)silane (3.20):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 2-ethynyl-6-methoxynaphthalene (75 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:49,  $R_f = 0.85$ ) to afford a yellow solid (90 mg, 64 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.71$ -7.66 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H),

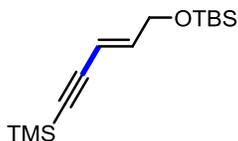
6.29 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.13 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 158.3, 142.4, 134.9, 131.9, 129.9, 129.0, 127.4, 126.9, 123.5, 119.3, 107.7, 106.8, 106.1, 93.3, 55.5, 18.8, 11.5$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{OSiNa}$ ,  $m/z$ : 387.2115, found: 387.2134.



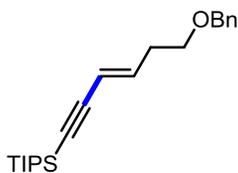
**(E)-4-(Cyclohex-1-en-1-yl)but-3-en-1-yn-1-yltrimethylsilane (3.21):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 1-ethynylcyclohex-1-ene (75 mg, 0.4 mmol) and ethynyltrimethylsilane (98 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.3$ ) to afford a colorless oil (65 mg, 80 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.65$  (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.50 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 0.19 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 146.3, 135.6, 133.3, 105.5, 104.0, 95.3, 26.3, 23.9, 22.4, 22.3, 0.2$ ; HRMS Compound **21** failed to ionize using ESI and APCI techniques.



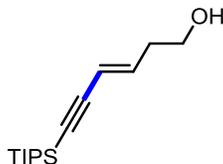
**(E)-Triisopropyl(oct-3-en-1-yn-1-yl)silane (3.22):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with hex-1-yne (33 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (100% hexane,  $R_f = 0.75$ ) to afford a colorless oil (105 mg, 99 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.23$  (dt,  $J = 15.8, 7.0$  Hz, 1H), 5.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.11 (m, 21H), 0.93 (t,  $J = 7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 145.8, 109.9, 106.1, 88.5, 32.7, 30.7, 22.2, 18.6, 13.9, 11.3$ ; HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{Si}$ ,  $m/z$ : 265.2346, found: 265.2344.



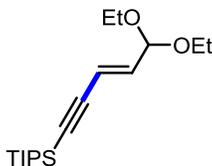
**(E)-tert-Butyldimethyl((5-(trimethylsilyloxy)pent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane (3.23):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with tert-butyl dimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (68 mg, 0.4 mmol) and ethynyltrimethylsilane (98 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 5:95,  $R_f = 0.85$ ) to afford a colorless oil (62 mg, 58 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.27$  (dt,  $J = 15.8, 4.1$  Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J = 15.8, 2.1$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 4.1, 2.2$  Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), 0.07 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 143.6, 108.6, 103.6, 94.5, 62.8, 25.8, 18.3, -0.1, -5.4$ ; HRMS (APCI) calcd for  $[\text{M}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{OSi}_2$ ,  $m/z$ : 268.1673, found: 268.1672.



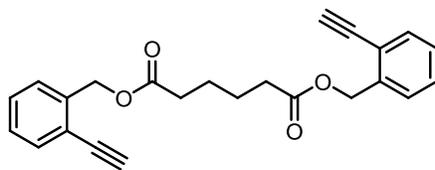
**(E)-6-(Benzyloxy)hex-3-en-1-yn-1-yltriisopropylsilane (3.24):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with ((but-3-yn-1-yloxy)methyl)benzene (64 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 1:19,  $R_f = 0.7$ ) to afford a colorless oil (127 mg, 93 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.35\text{--}7.28$  (m, 5H), 6.21 (dt,  $J = 15.9, 7$  Hz, 1H), 5.61 (dt,  $J = 15.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.53 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.08–1.07 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.8, 138.4, 128.5, 127.8, 127.7, 112.0, 105.8, 89.6, 73.1, 69.1, 33.6, 18.8, 11.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{OSi}$ ,  $m/z$ : 343.2452, found: 343.2454.



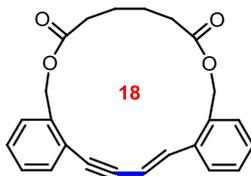
**(E)-6-(Tri-isopropylsilyloxy)hex-3-en-5-yn-1-ol (3.25):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with but-3-yn-1-ol (28 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 1:9,  $R_f = 0.15$ ) to afford a colorless oil (62 mg, 61 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.18$  (dt,  $J = 15.9, 7.2$  Hz, 1H), 5.65 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.41 (br s, 1H), 1.07 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 141.2, 113.0, 105.4, 90.0, 61.7, 36.5, 18.8, 11.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{OSi}$ ,  $m/z$ : 253.1982, found: 253.1980.



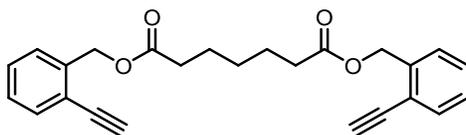
**(E)-5,5-Diethoxypent-3-en-1-yn-1-yltriisopropylsilane (3.26):** Following the general procedure for cross-coupling, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 3,3-diethoxyprop-1-yne (51 mg, 0.4 mmol) and ethynyltriisopropylsilane (182 mg, 1.0 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 7:93,  $R_f = 0.45$ ) to afford a colorless oil (87 mg, 70 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 6.13$  (dd,  $J = 16.1, 4.6$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 16.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 4.6, 1.1$  Hz, 1H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.55–3.48 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 6H), 1.10–1.08 (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 140.3, 113.7, 104.5, 100.4, 93.2, 61.3, 18.7, 15.4, 11.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{K}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiK}$ ,  $m/z$ : 349.1960, found: 349.1966.



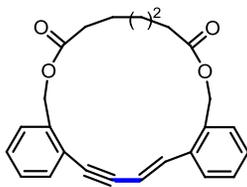
**Bis(2-ethynylbenzyl)adipate (S1):** In a 25 ml flask, (2-ethynylphenyl)methanol (480 mg, 3.63 mmol, 2.0 equiv.), adipic acid (265 mg, 1.82 mmol, 1.0 equiv.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (1.12 g, 5.45 mmol, 3 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (222 mg, 1.82 mmol, 1.0 equiv.) were mixed together and dissolved in dichloromethane (9.1 mL, 0.2M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting heterogeneous mixture was filtered and the filtrate was reduced *in vacuo*. The crude product purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:4,  $R_f = 0.35$ ) to afford an orange solid (382 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.53$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.30 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.44-2.40 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.2, 138.3, 133.1, 129.2, 128.5, 128.2, 121.7, 82.3, 80.9, 64.6, 34.0, 24.6$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ ,  $m/z$ : 397.1410, found: 397.1419.



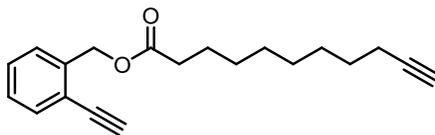
**Macrocycle (3.27):** Following the general procedure for macrocyclization, the reaction mixture was stirred for 18 hours with bis(2-ethynylbenzyl) adipate (56 mg, 0.15 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:9,  $R_f = 0.10$ ) to afford a pale yellow amorphous solid (51 mg, 91 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H) 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 7H), 7.38 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.38-2.34 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.2, 173.1, 138.5, 137.1, 136.7, 133.0, 132.7, 131.5, 130.9, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 125.9, 124.5, 110.4, 93.2, 89.5, 65.8, 65.5, 34.4, 34.2, 25.0, 24.6$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ,  $m/z$ : 375.1591, found: 375.1590.



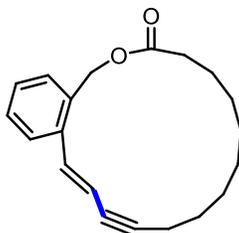
**Bis(2-ethynylbenzyl)heptanedioate (S2) :** In a 25 ml flask, (2-ethynylphenyl)methanol (280 mg, 2.12 mmol, 2.0 equiv.), pimelic acid (170 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (656 mg, 3.18 mmol, 3 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (129 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.) were mixed together and dissolved in dichloromethane (5.3 mL, 0.2M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting heterogeneous mixture was filtered and the filtrate was reduced *in vacuo*. The crude product purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:4,  $R_f = 0.40$ ) to afford an orange oil (243 mg, 59 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 5.28 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.4, 138.4, 133.1, 129.2, 128.4, 128.2, 121.6, 82.3, 81.0, 64.6, 34.1, 28.7, 24.7$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ,  $m/z$ : 411.1567, found: 411.1589.



**Macrocycle (3.28):** Following the general procedure for macrocyclization, the reaction mixture was stirred for 18 hours with bis(2-ethynylbenzyl)heptanedioate (58 mg, 0.15 mmol). The desired product was purified by column chromatography (acetone:hexane 1:9,  $R_f = 0.15$ ) to afford a pale yellow amorphous solid (22 mg, 37 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 7H), 6.40 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.37 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.3$  (2C), 138.1, 136.9, 136.7, 132.8, 132.7, 131.7, 130.7, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 125.9, 124.3, 110.6, 92.9, 89.5, 65.3, 65.0, 33.8, 29.7, 27.8, 24.2, 24.0; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ,  $m/z$ : 411.1567, found: 411.1585.



**2-Ethynylbenzylundec-10-ynoate (S3) :** In a 25 ml flask, (2-ethynylphenyl)methanol (280 mg, 2.12 mmol, 1.0 equiv.), 10-undecynoic acid (386 mg, 2.12 mmol, 1.0 equiv.),  $N,N'$ -dicyclohexylcarbodiimide (656 mg, 3.18 mmol, 1.5 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (129 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in dichloromethane (10.6 mL, 0.2M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting heterogeneous mixture was filtered and the filtrate was reduced *in vacuo*. The crude product purified by column chromatography (EtOAc:hexane 1:9,  $R_f = 0.50$ ) to afford a pale yellow oil (563 mg, 90 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.53$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.18 (td,  $J = 7.0, 2.6$  Hz, 2H), 1.95 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.6, 138.3, 132.9, 129.0, 128.2, 127.9, 121.5, 84.7, 82.1, 80.8, 68.1, 64.3, 34.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.6, 28.4, 24.9, 18.4$ ; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ,  $m/z$ : 319.1668, found: 319.1678.

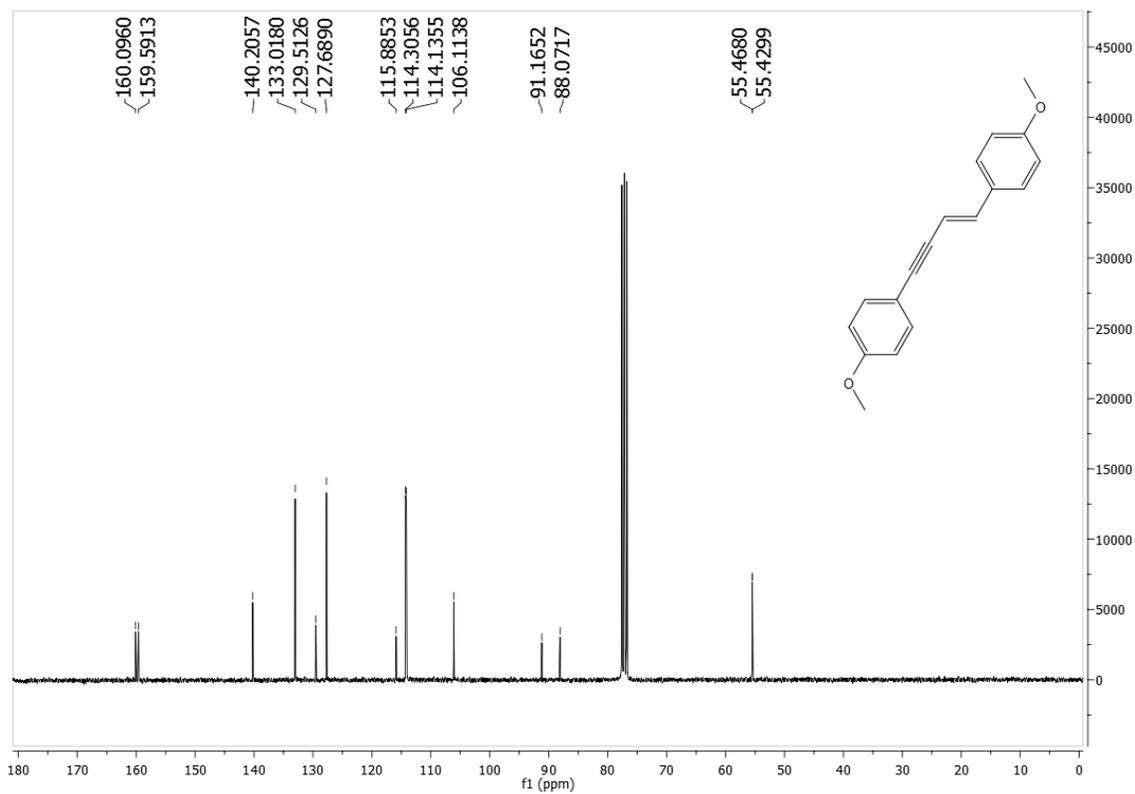
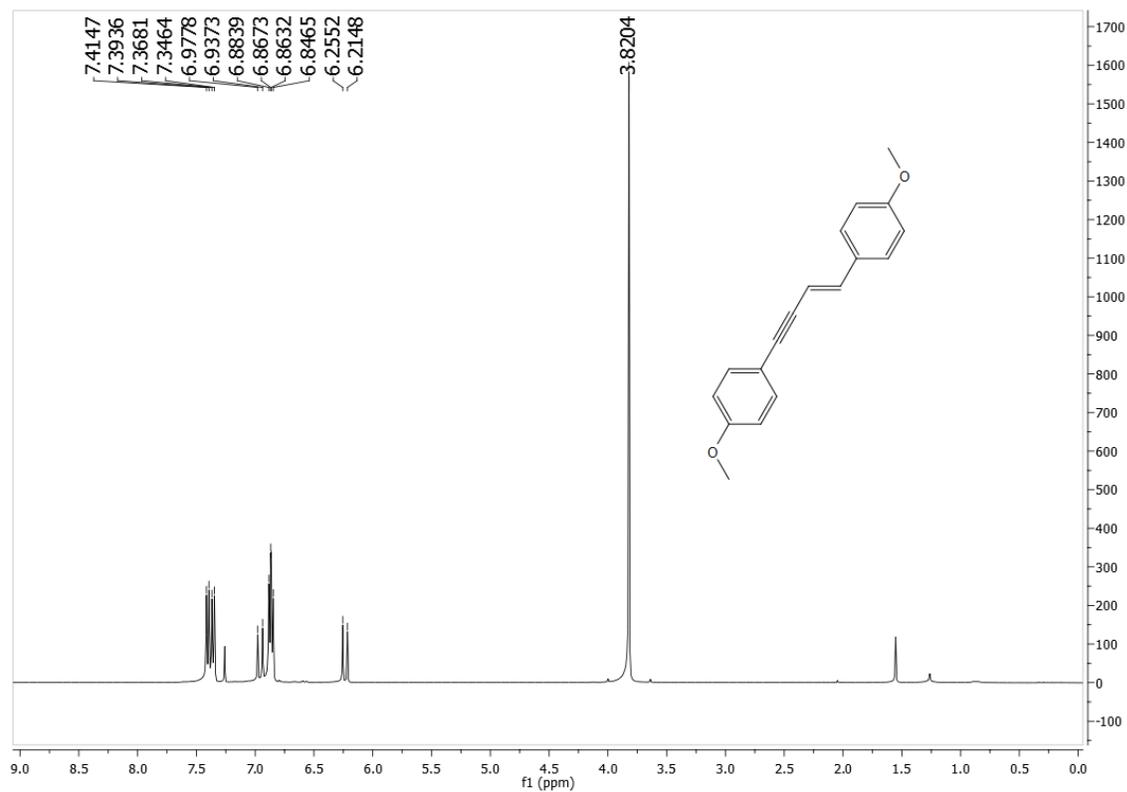


**Macrocycle (3.29):** Following the general procedure for macrocyclization, the reaction mixture was stirred for 18 hours with 2-ethynylbenzylundec-10-ynoate (44 mg, 0.15 mmol). The desired product was purified by column chromatography (EtOAc:hexane 7:93,  $R_f = 0.15$ ) to afford a pale yellow amorphous solid (11 mg, 25 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.50$ -7.48 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 6.18 (dt,  $J = 15.4, 7.5$  Hz, 1H), 5.72 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H),

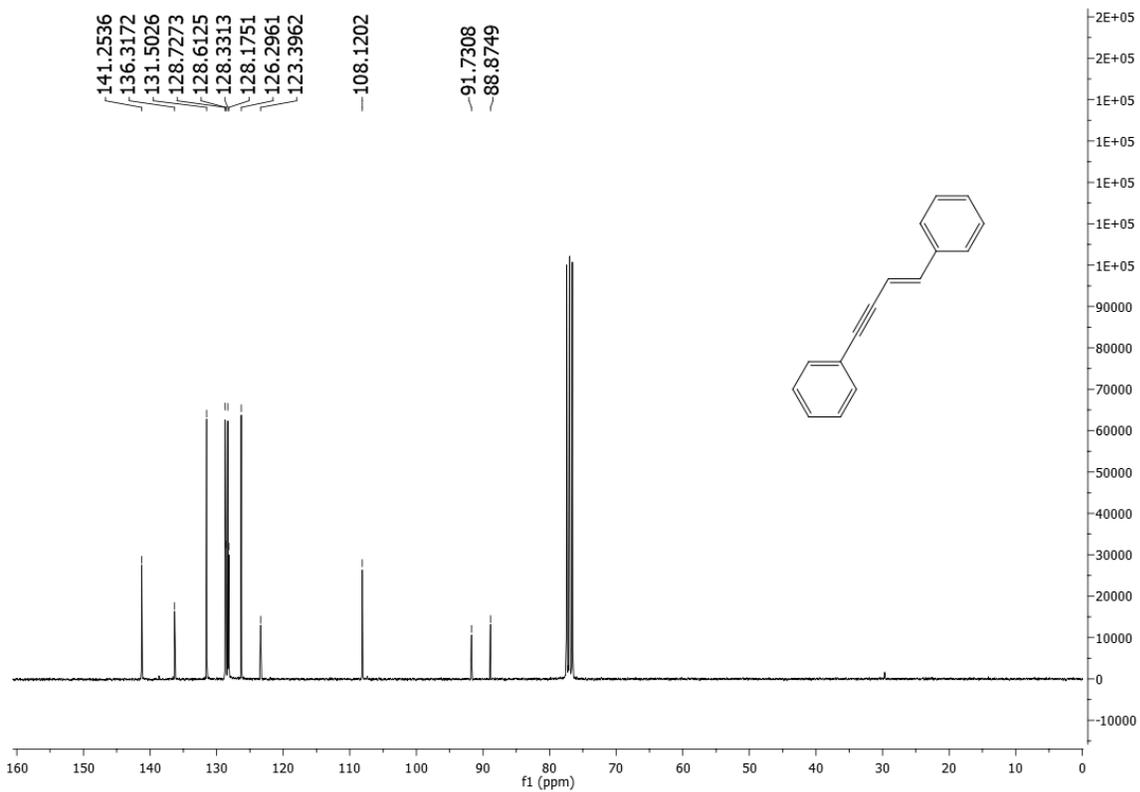
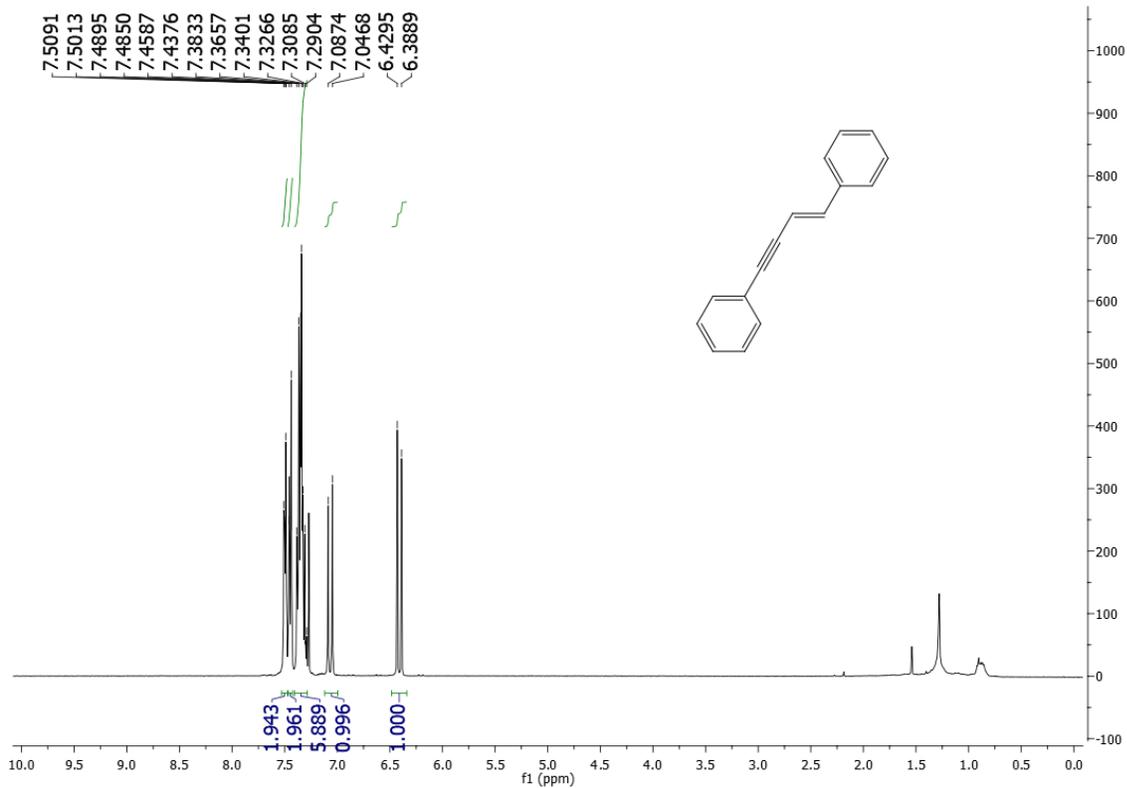
1.68-1.60 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.9, 145.4, 136.9, 132.1, 130.6, 128.8, 128.0, 124.8, 110.5, 93.1, 85.2, 66.0, 34.2, 31.7, 27.3, 27.2, 25.8, 25.6, 24.8, 24.6; HRMS (ESI) calcd for  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ ,  $m/z$ : 319.1668, found: 319.1686.

#### **NMR DATA**

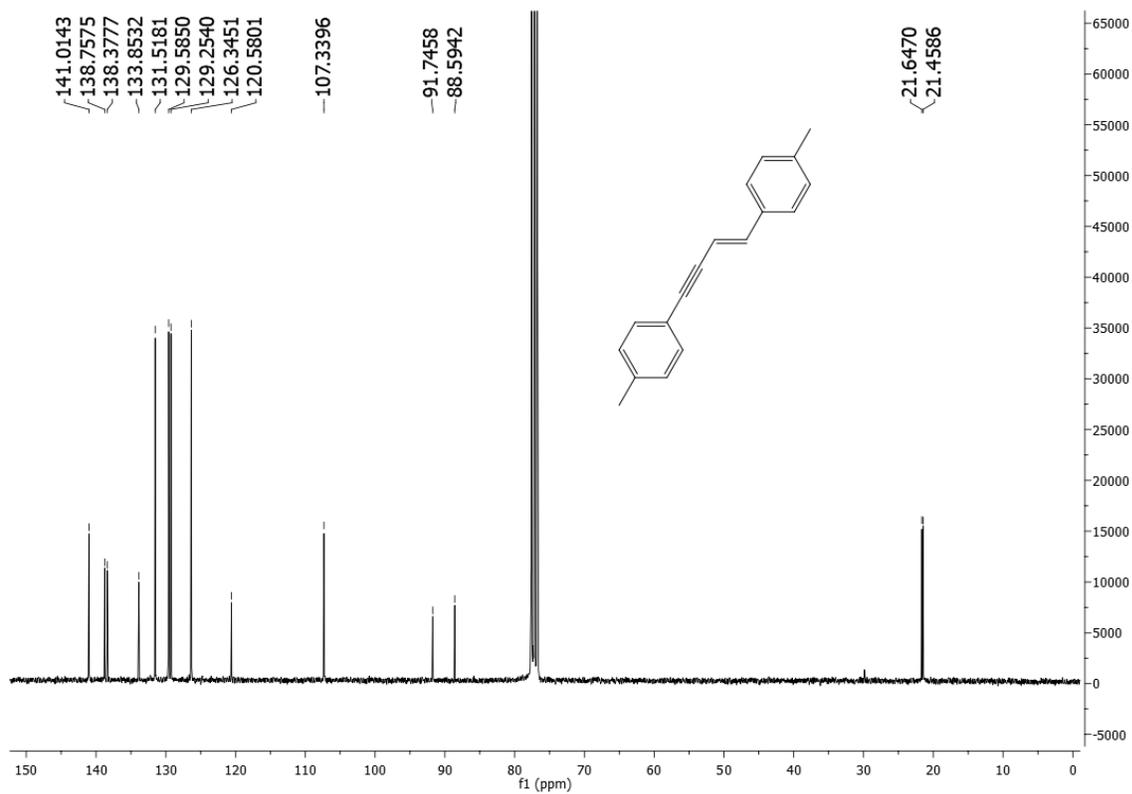
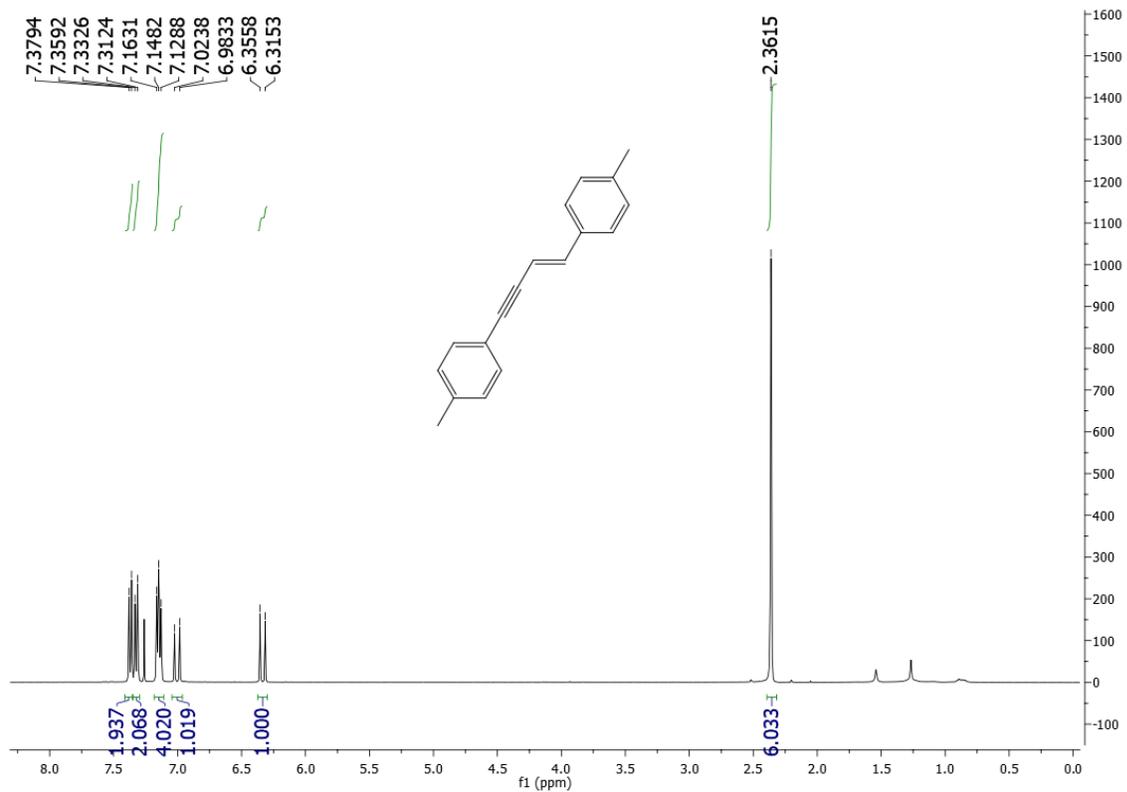
(3.2)



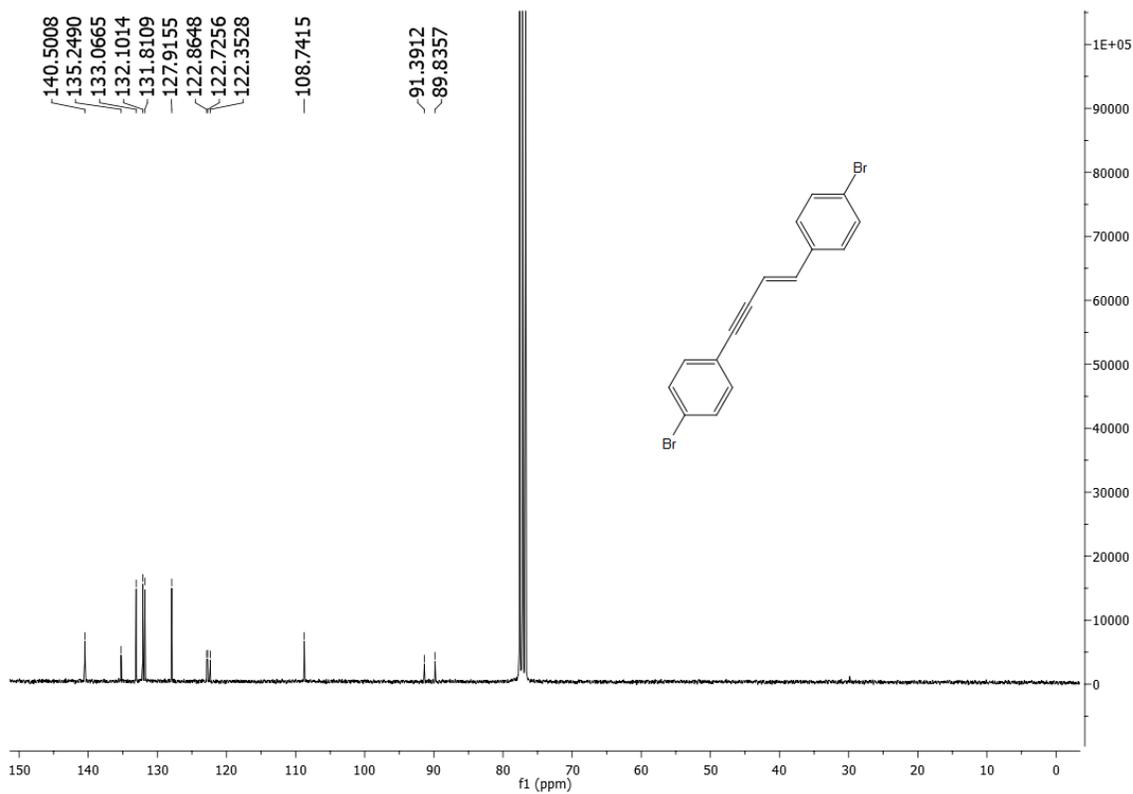
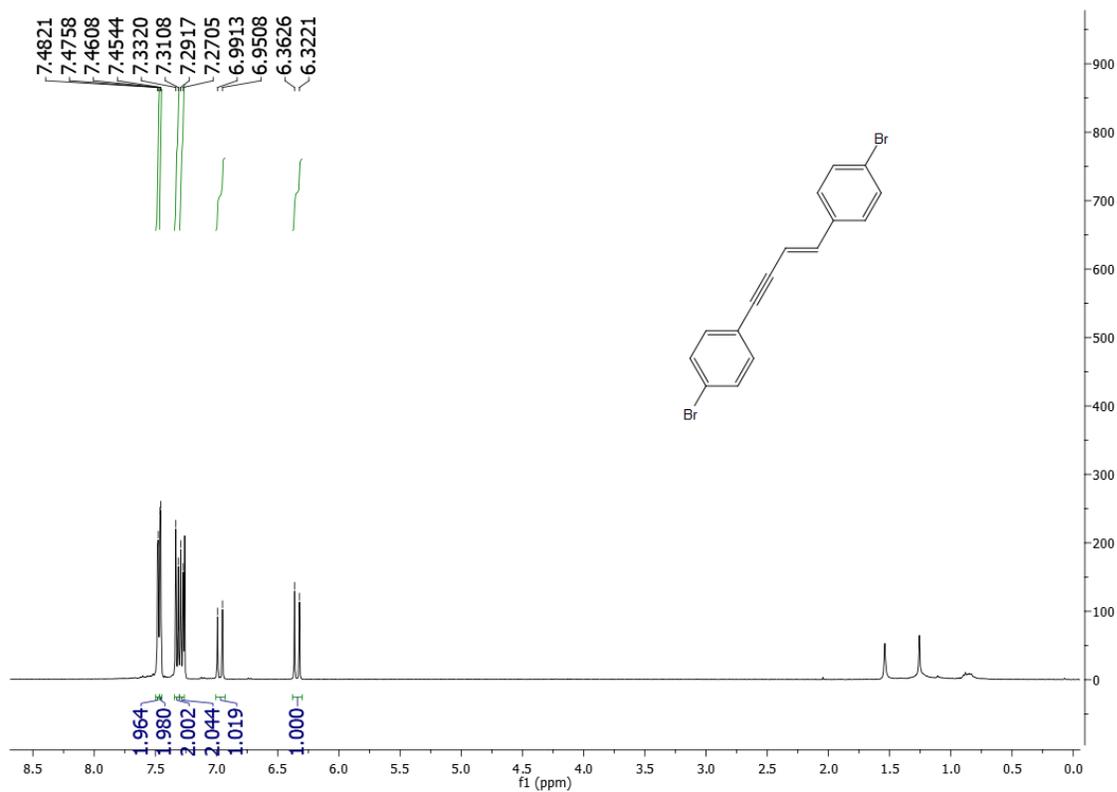
(3.3)



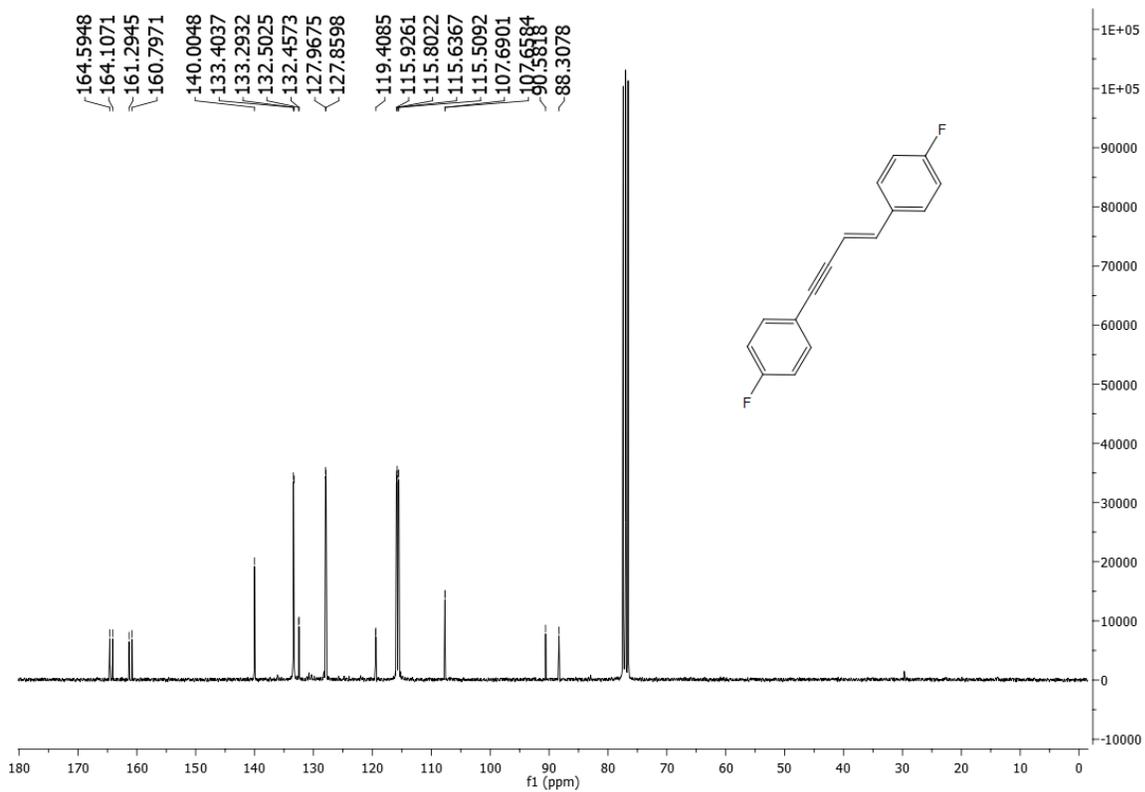
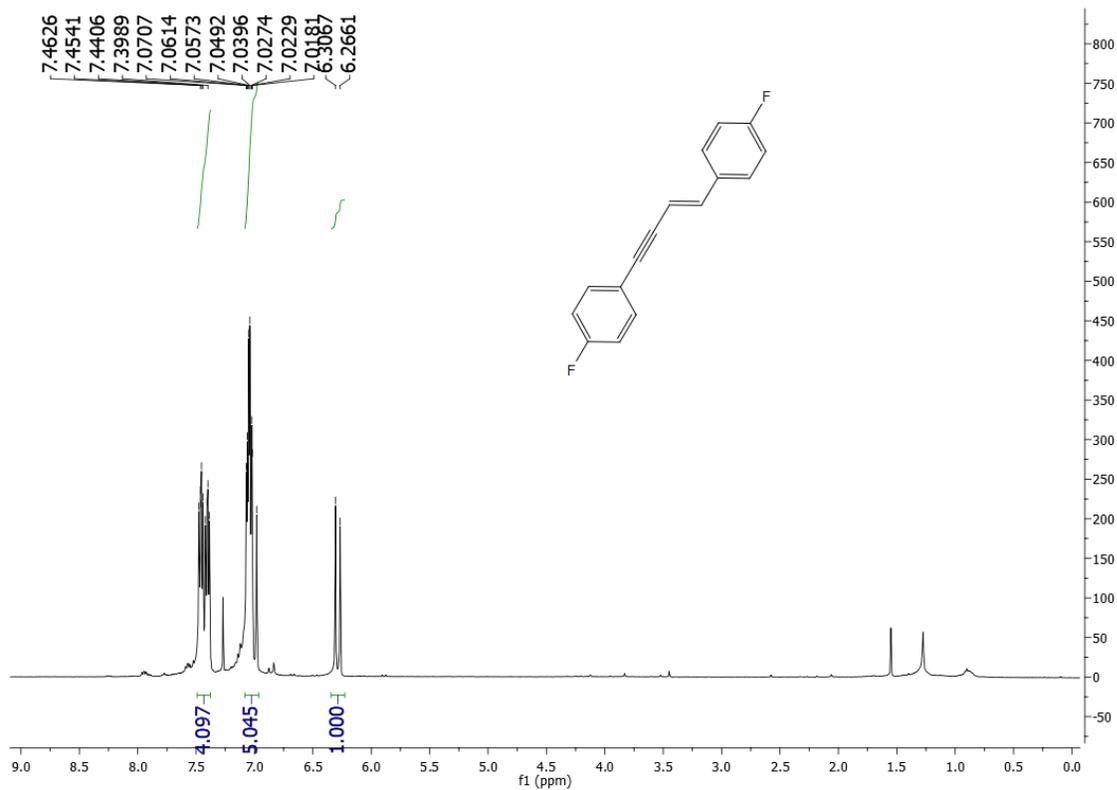
(3.4)



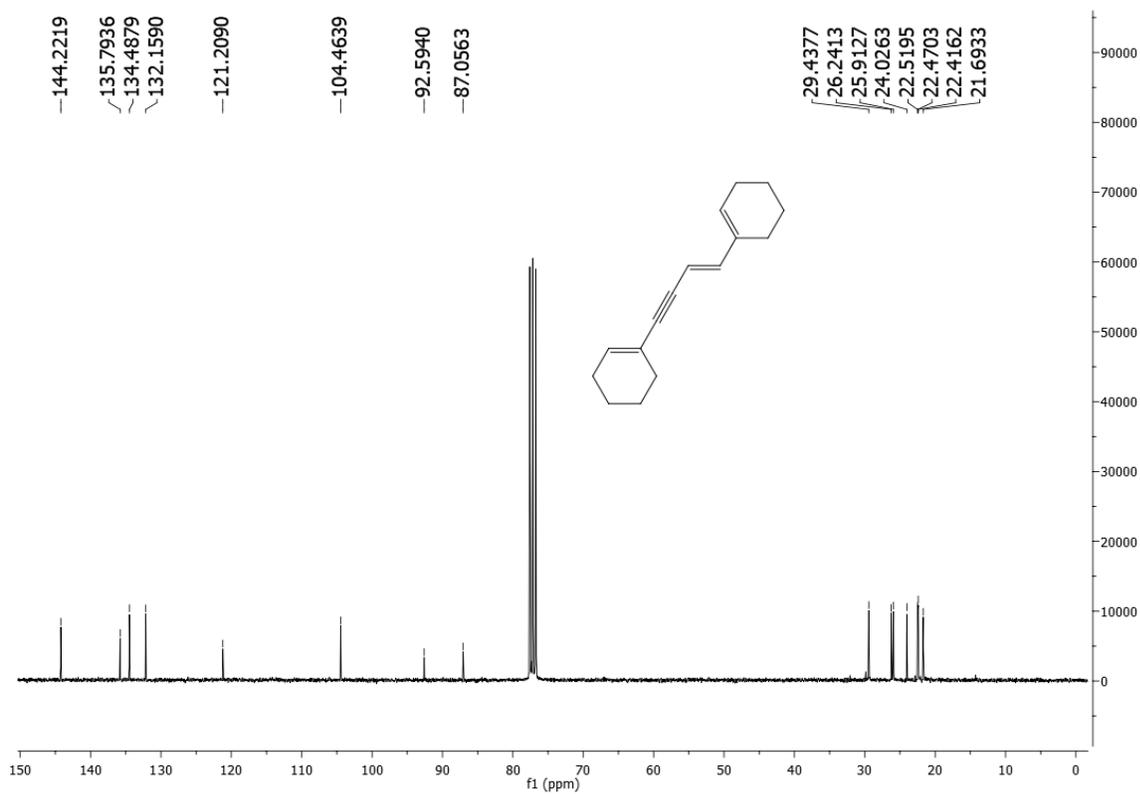
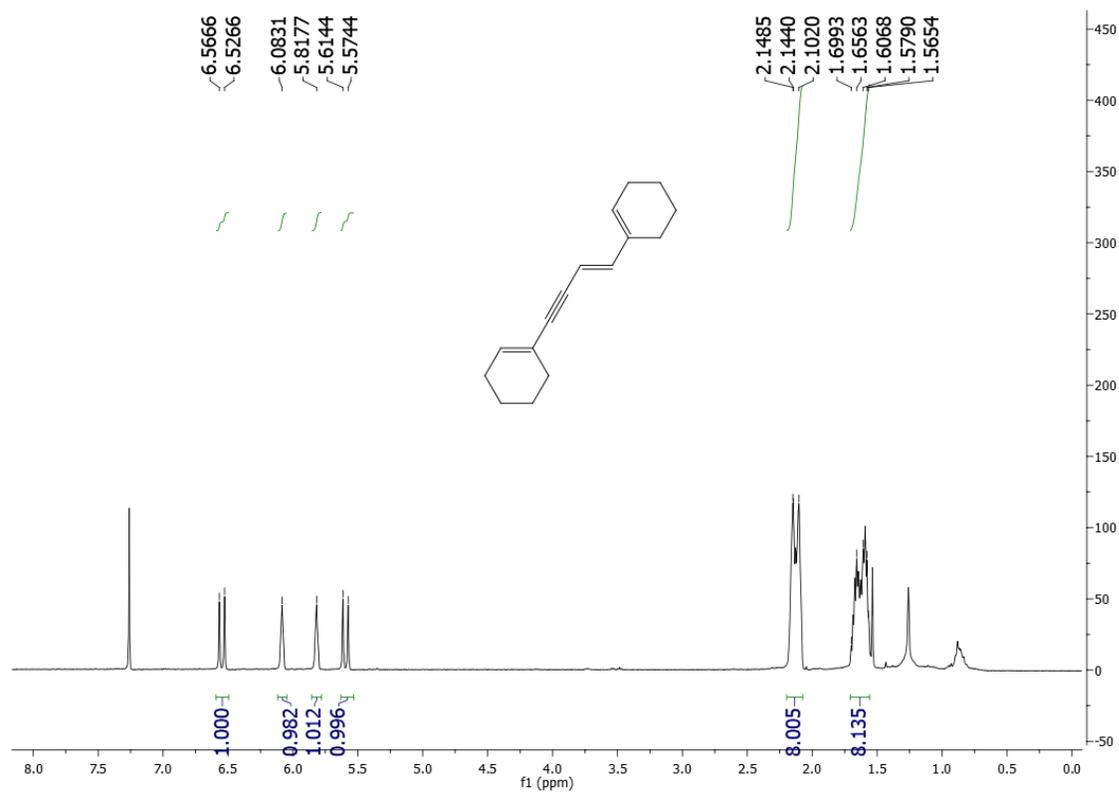
(3.5)



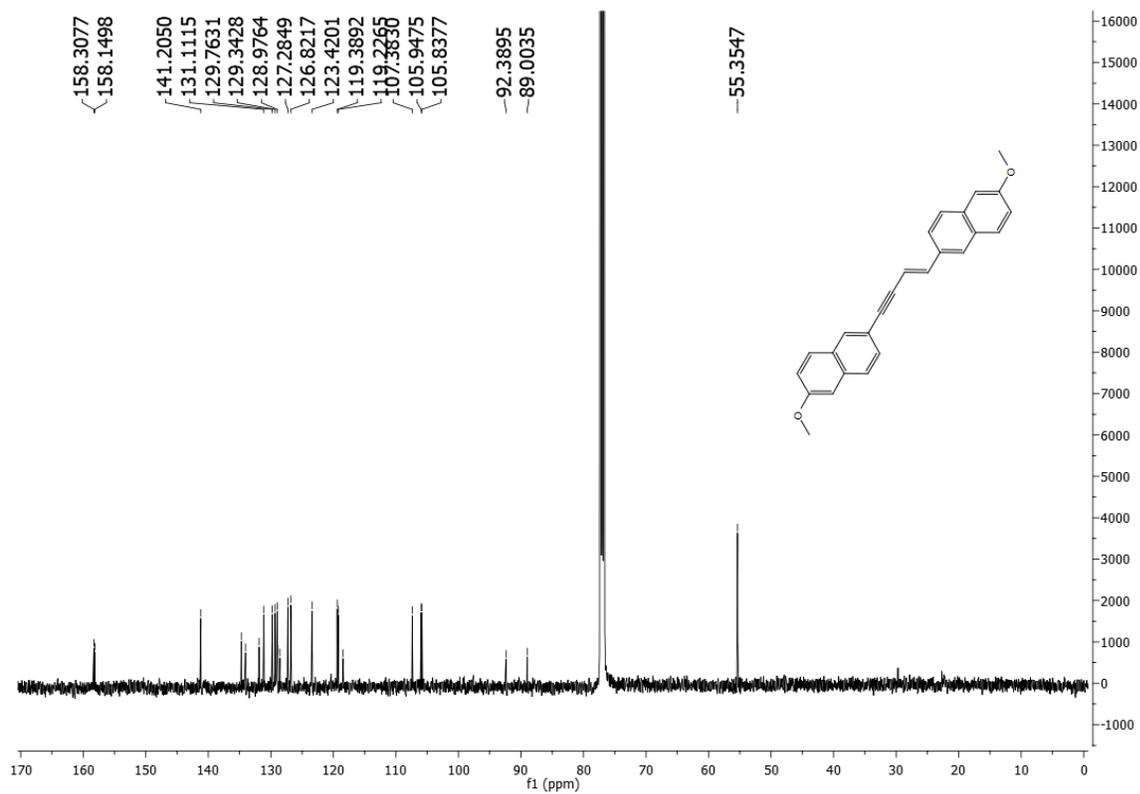
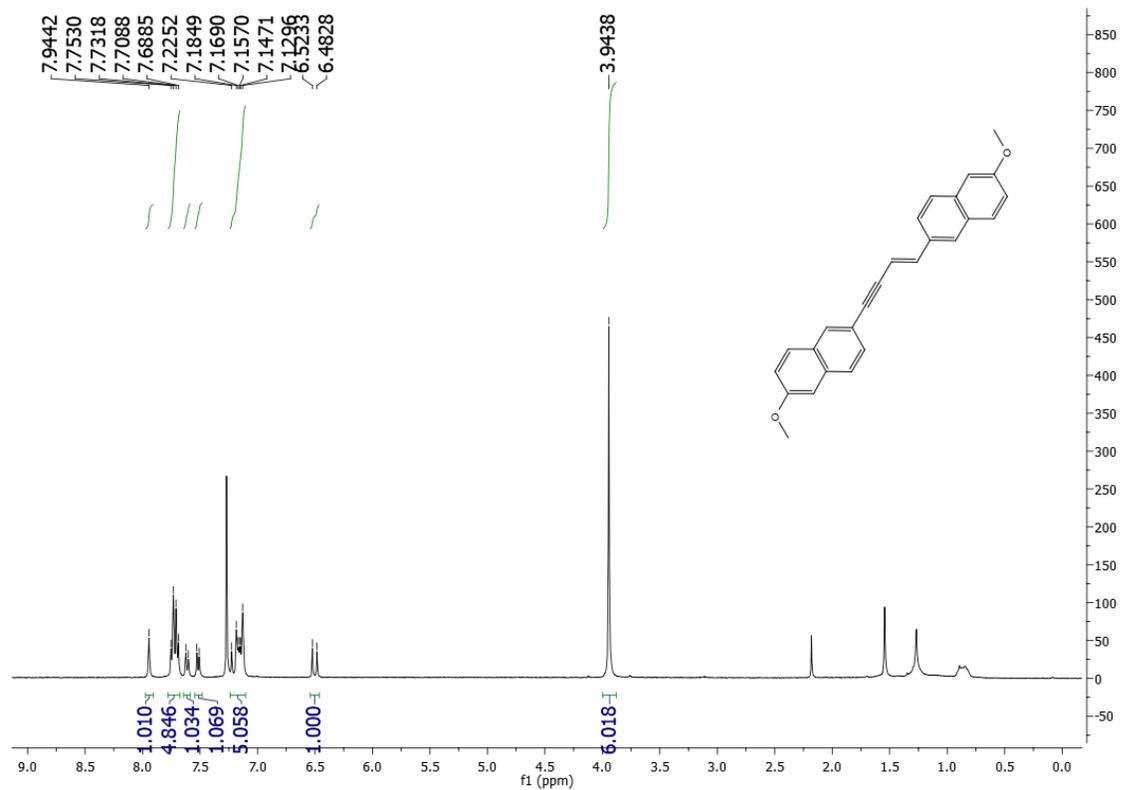
(3.6)



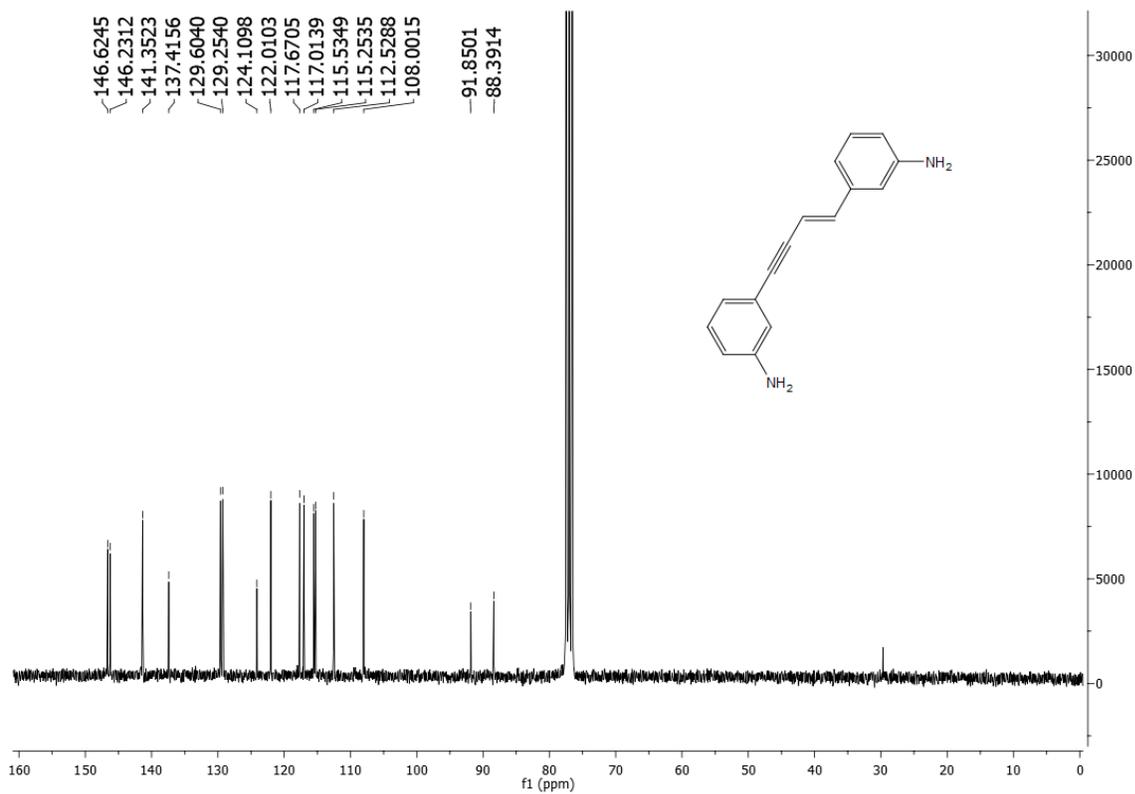
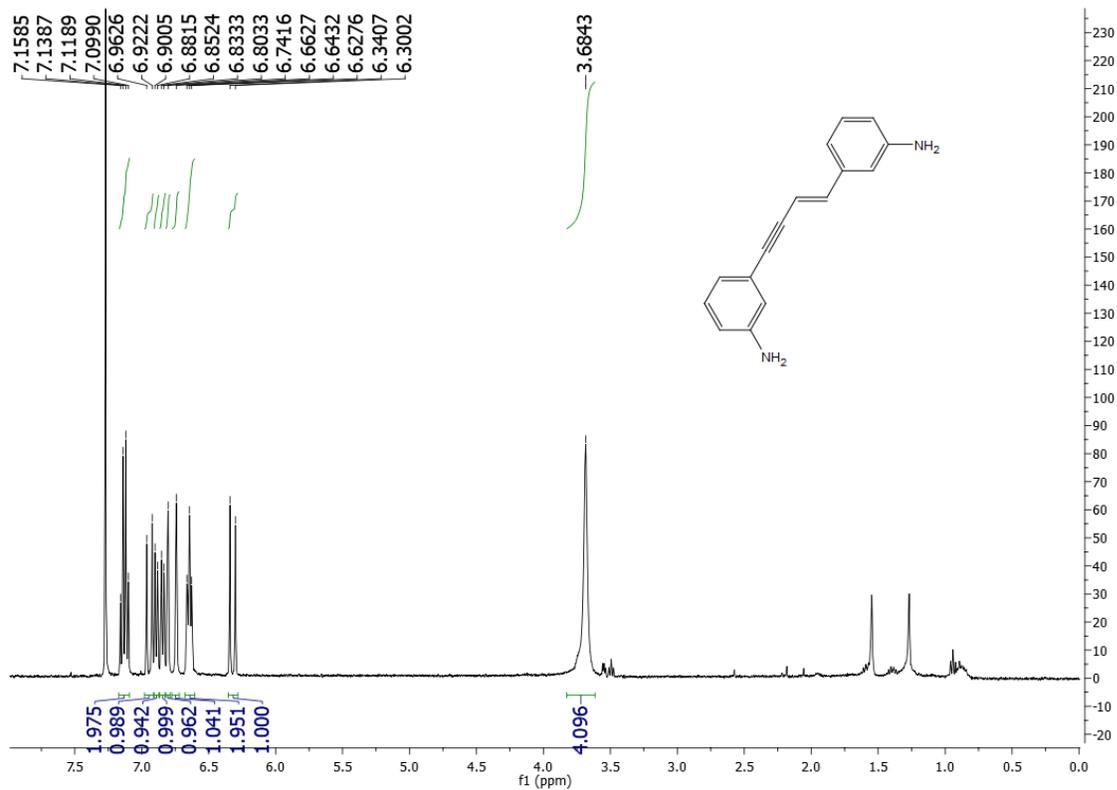
(3.7)



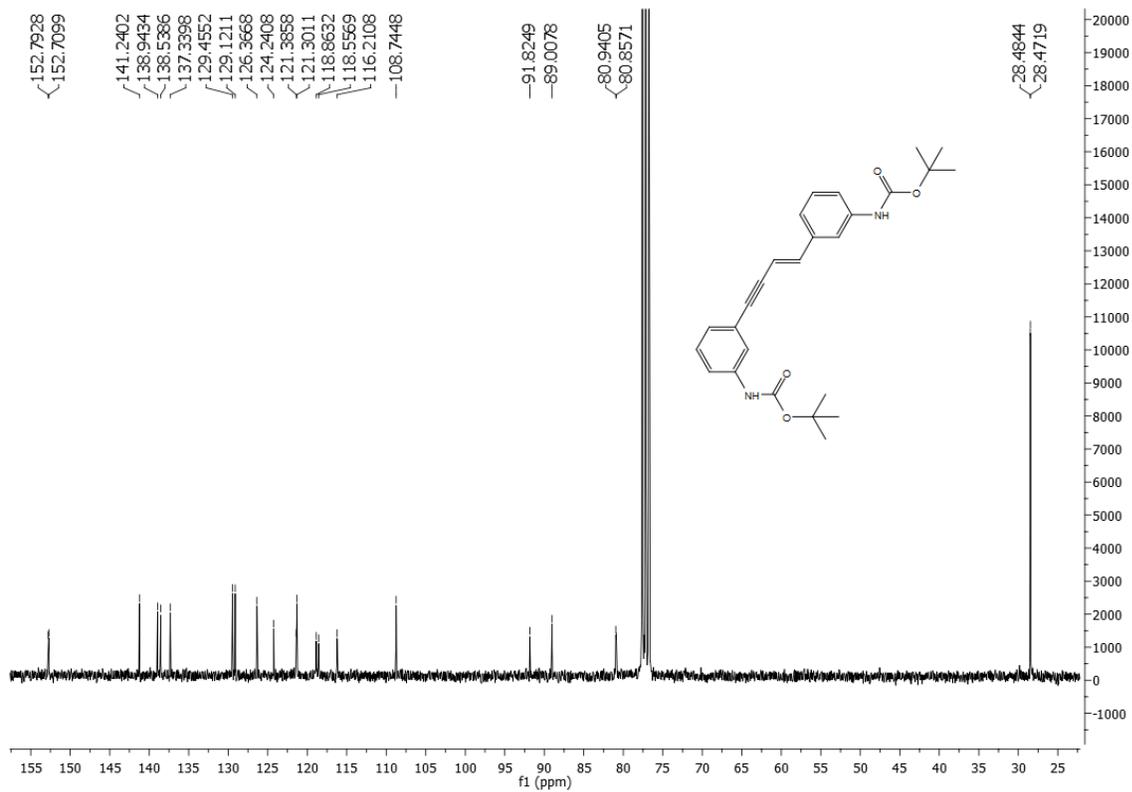
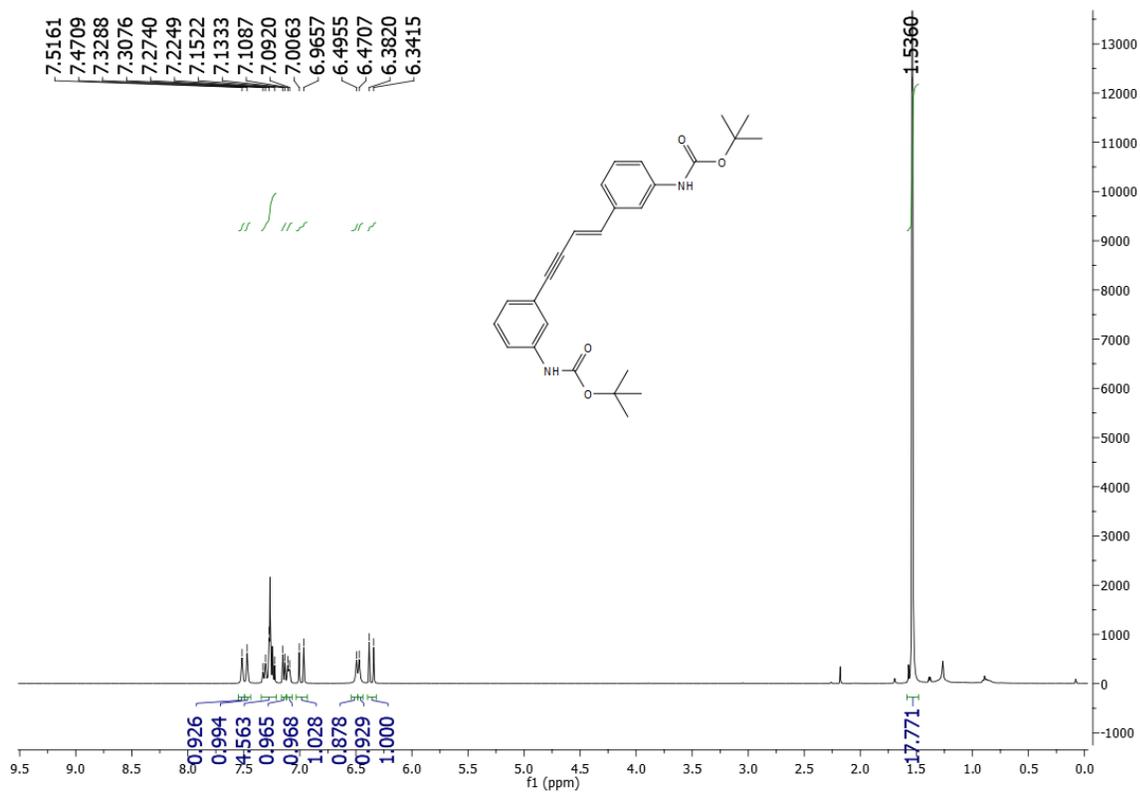
(3.8)



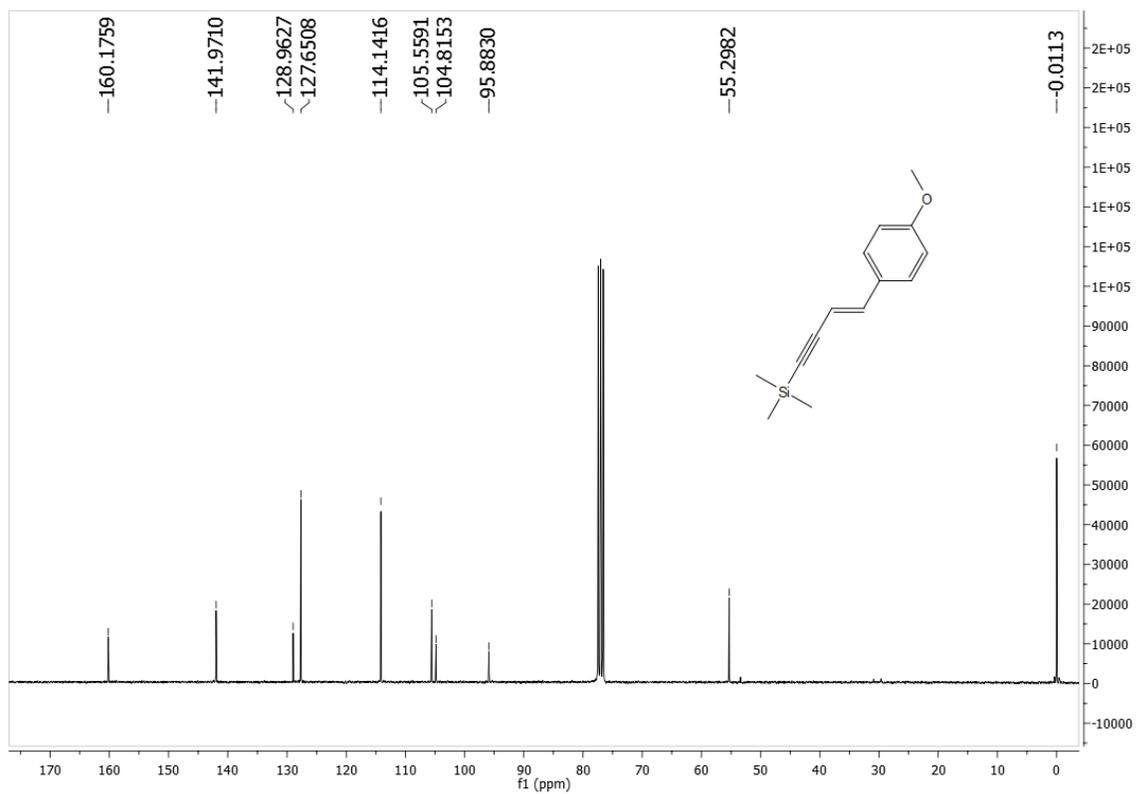
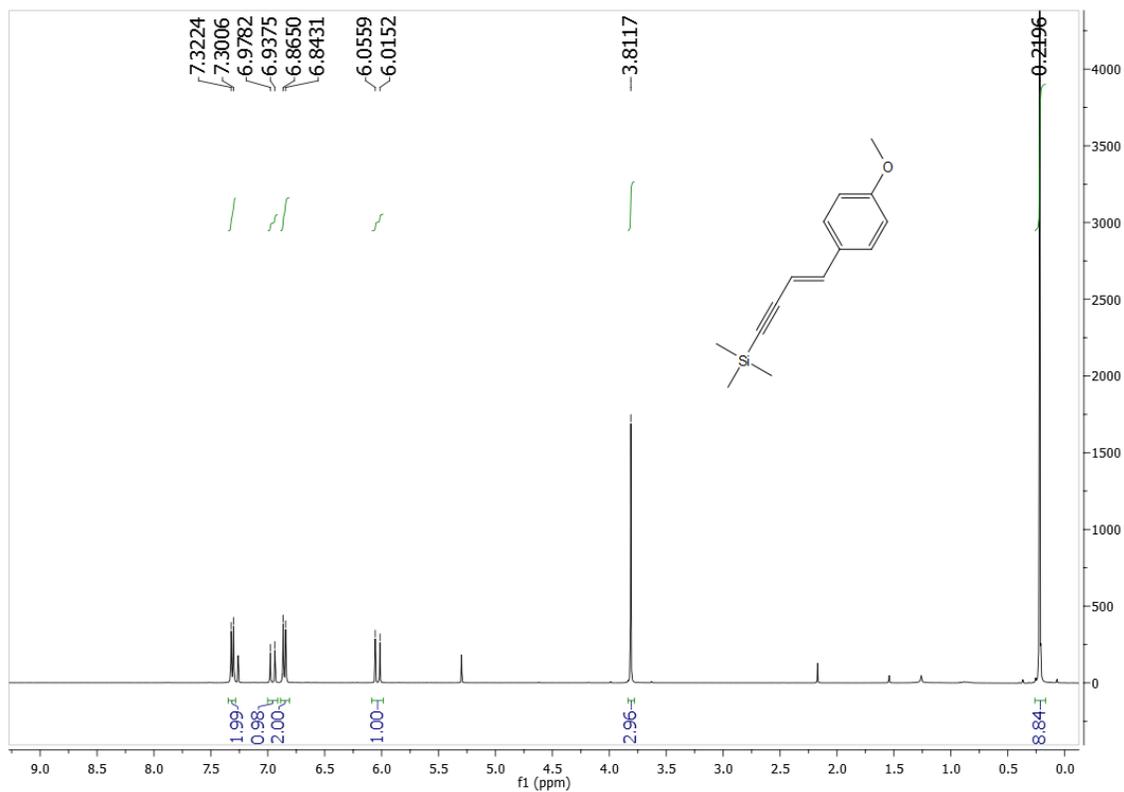
(3.9)



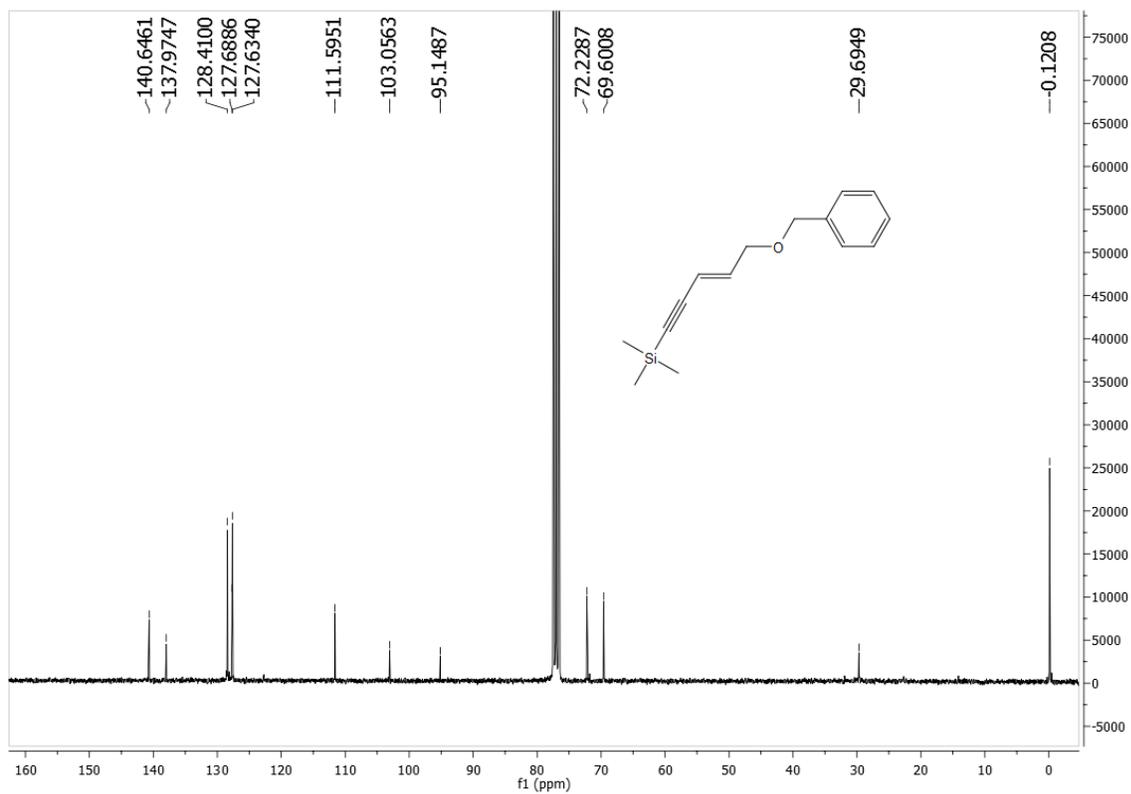
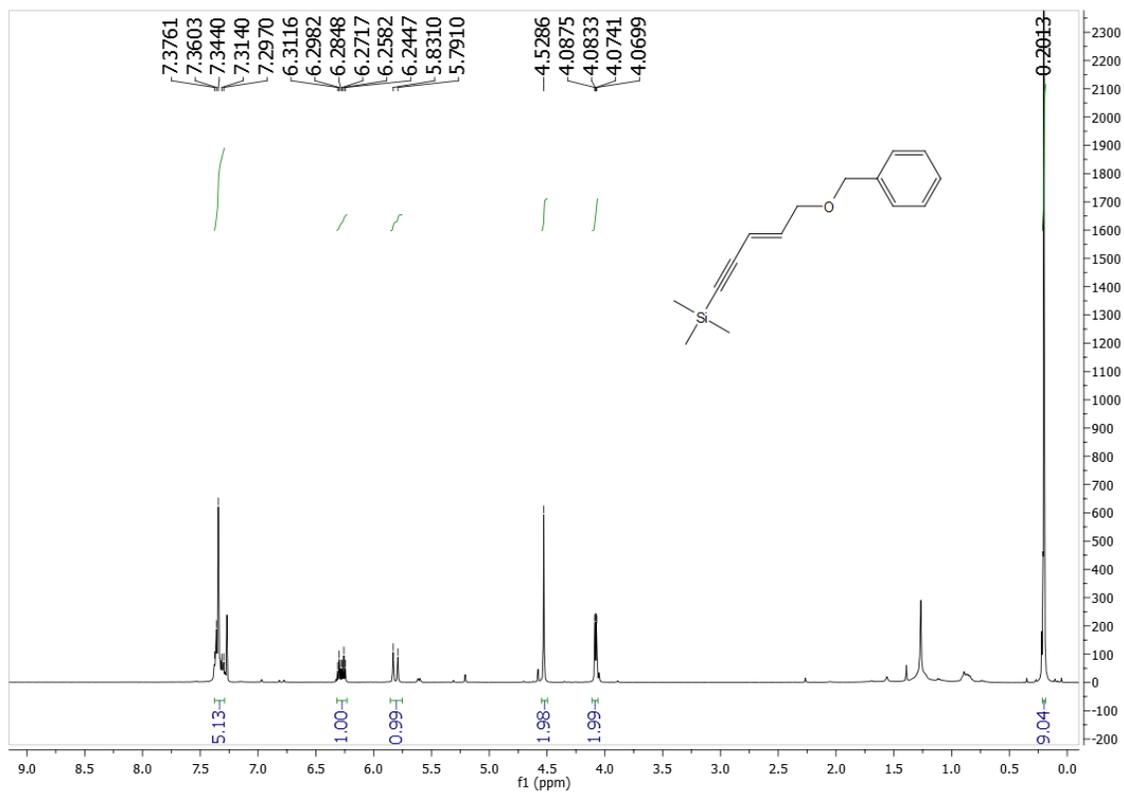
(3.10)



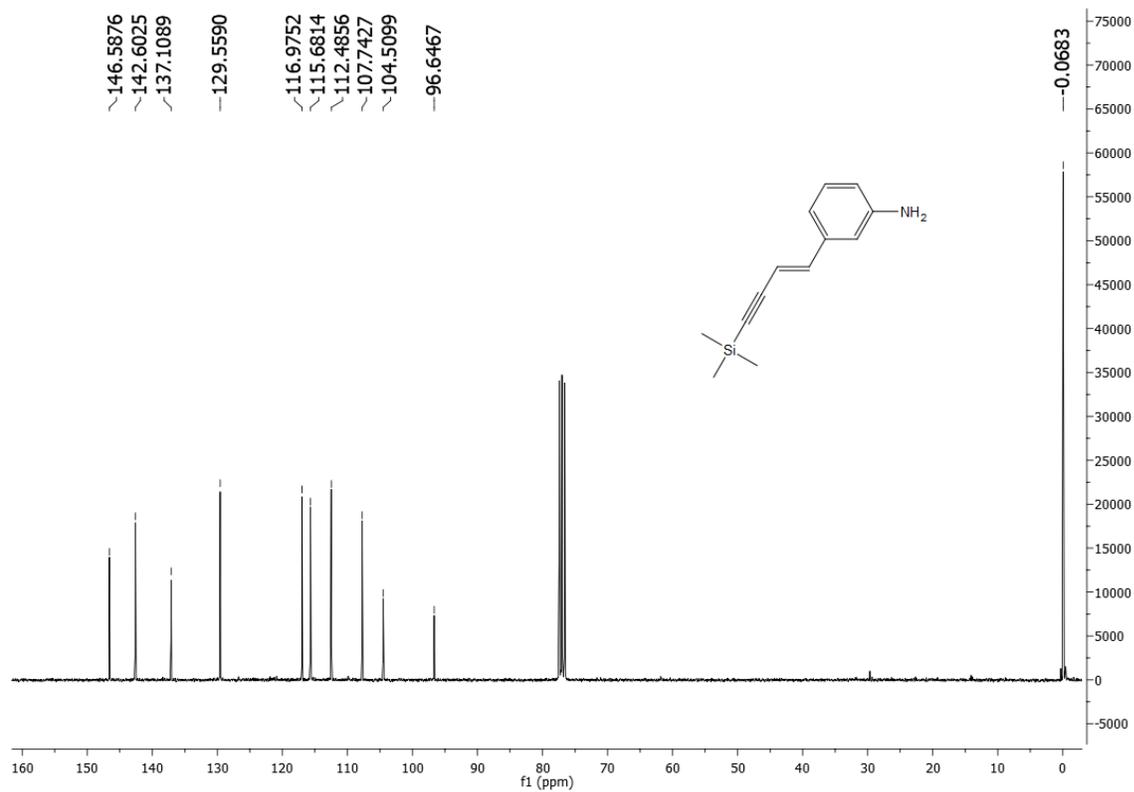
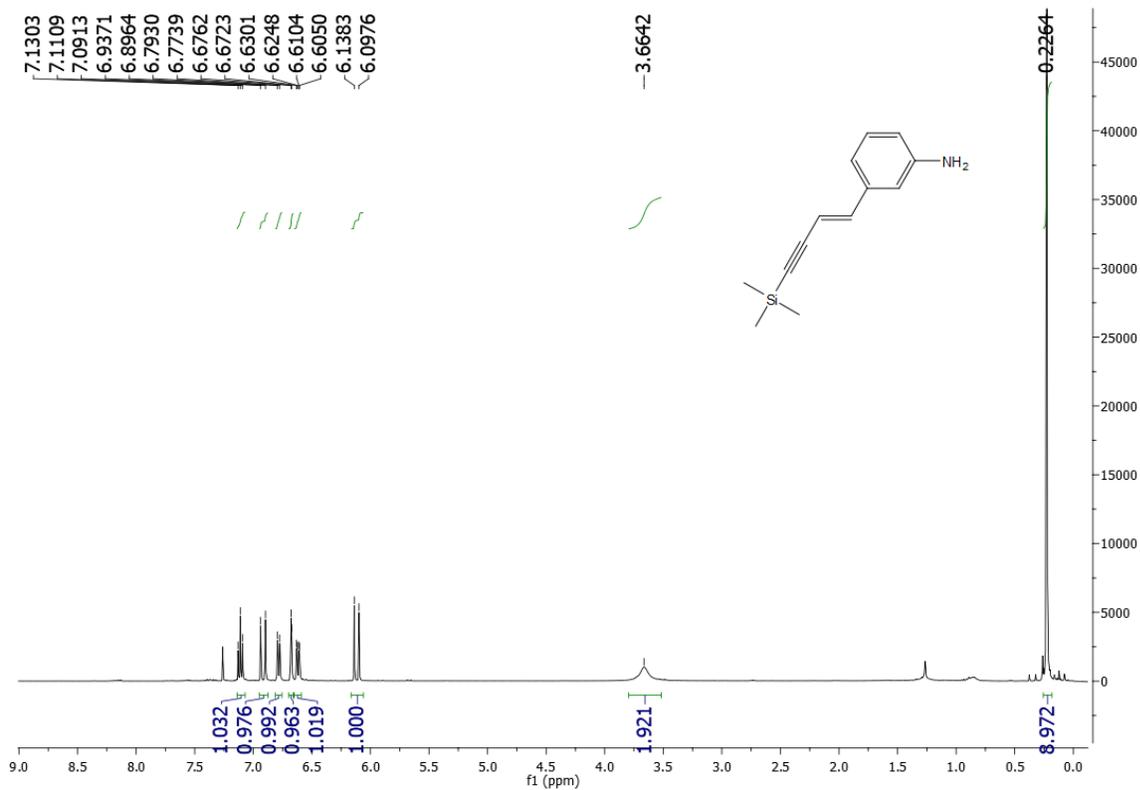
(3.11)



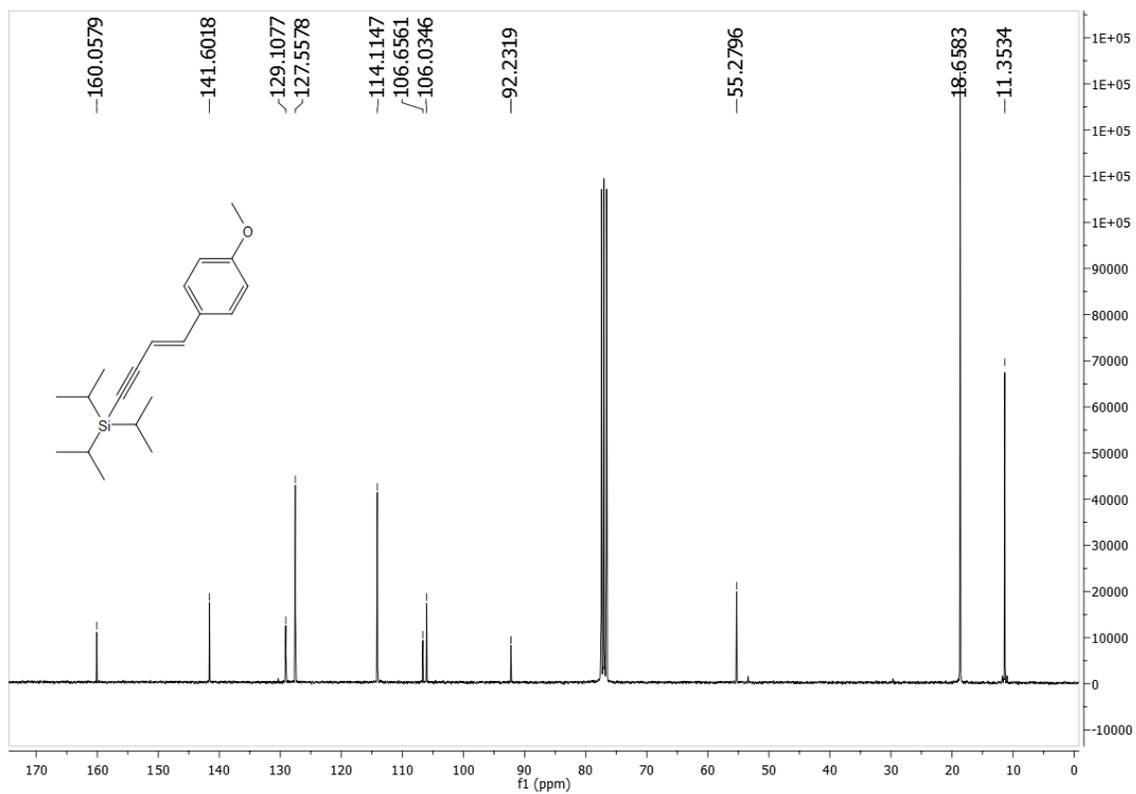
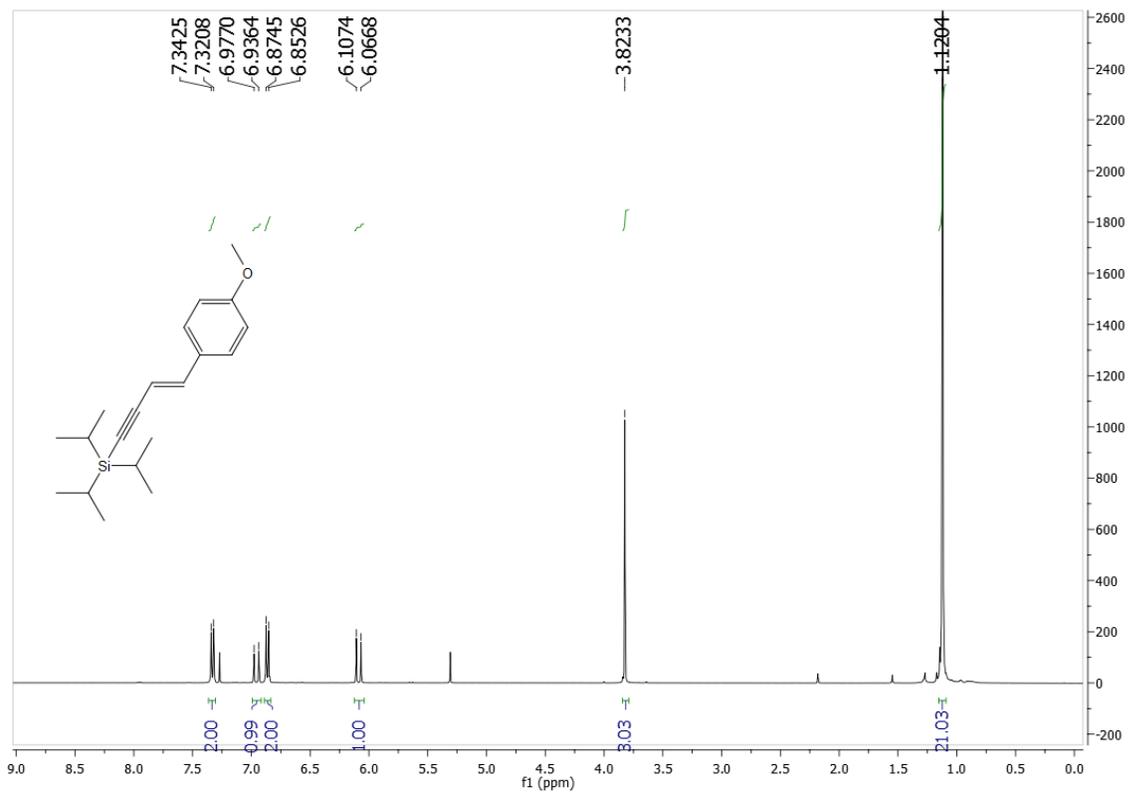
(3.12)



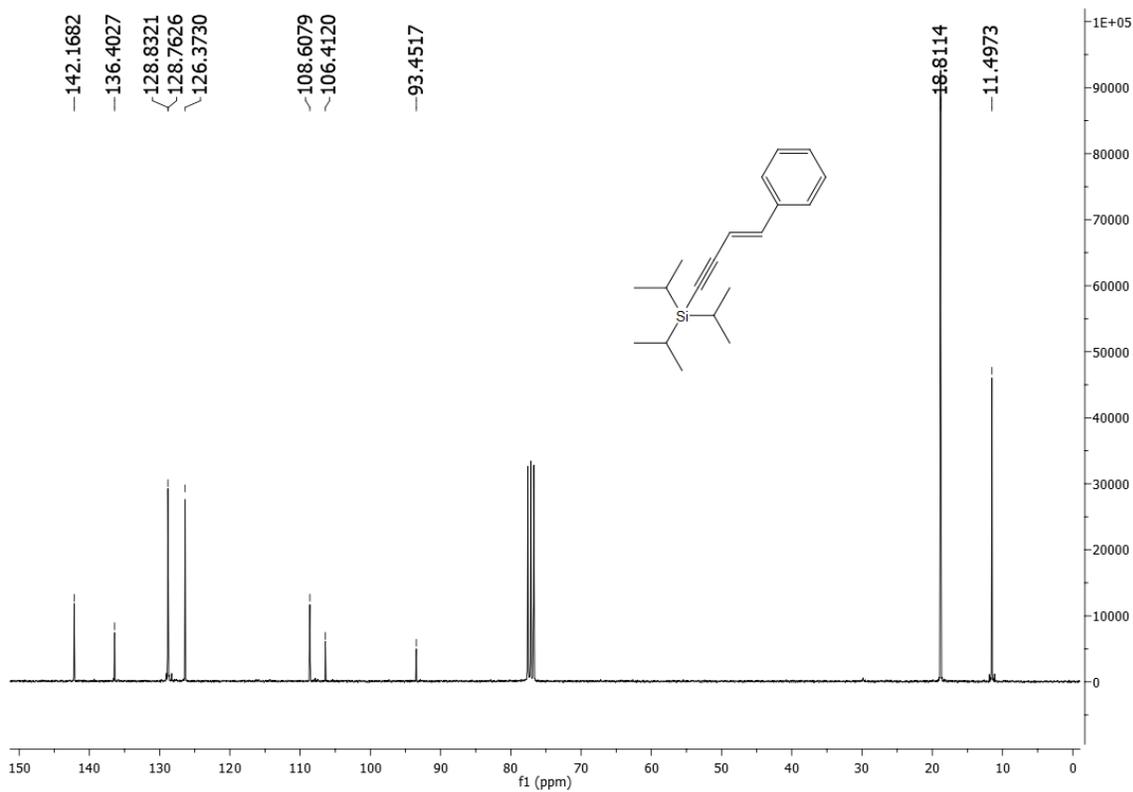
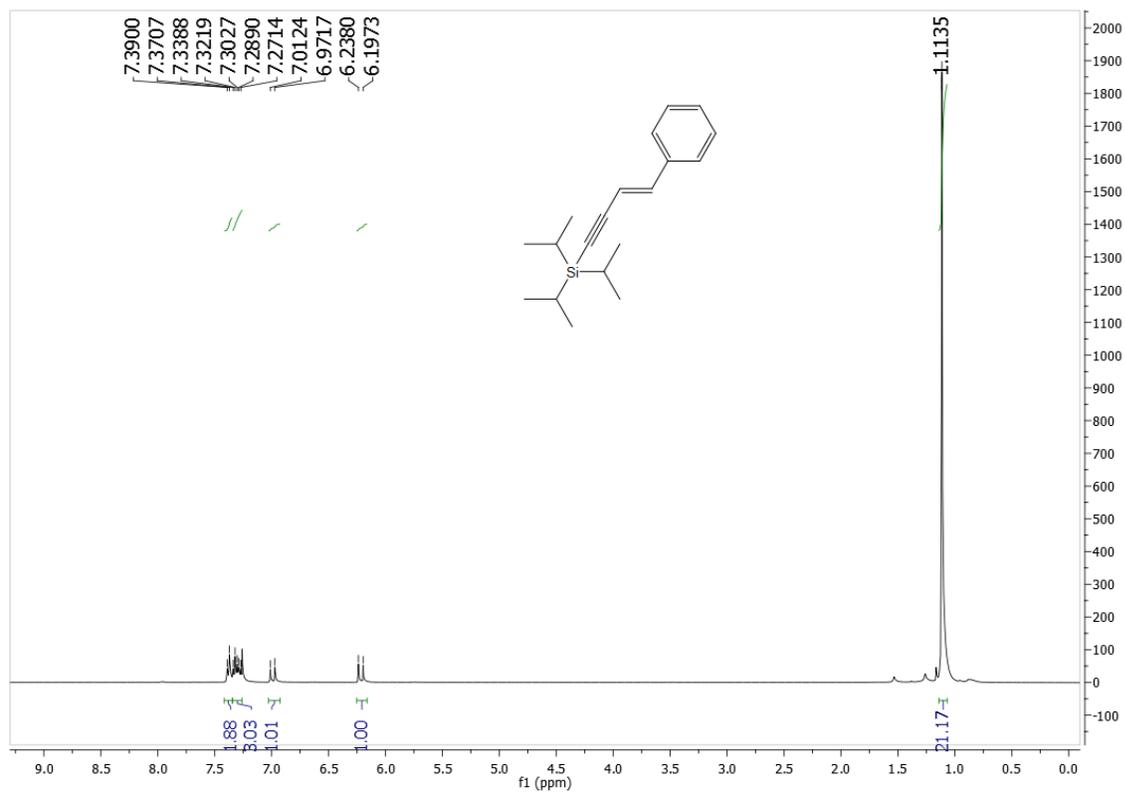
(3.13)



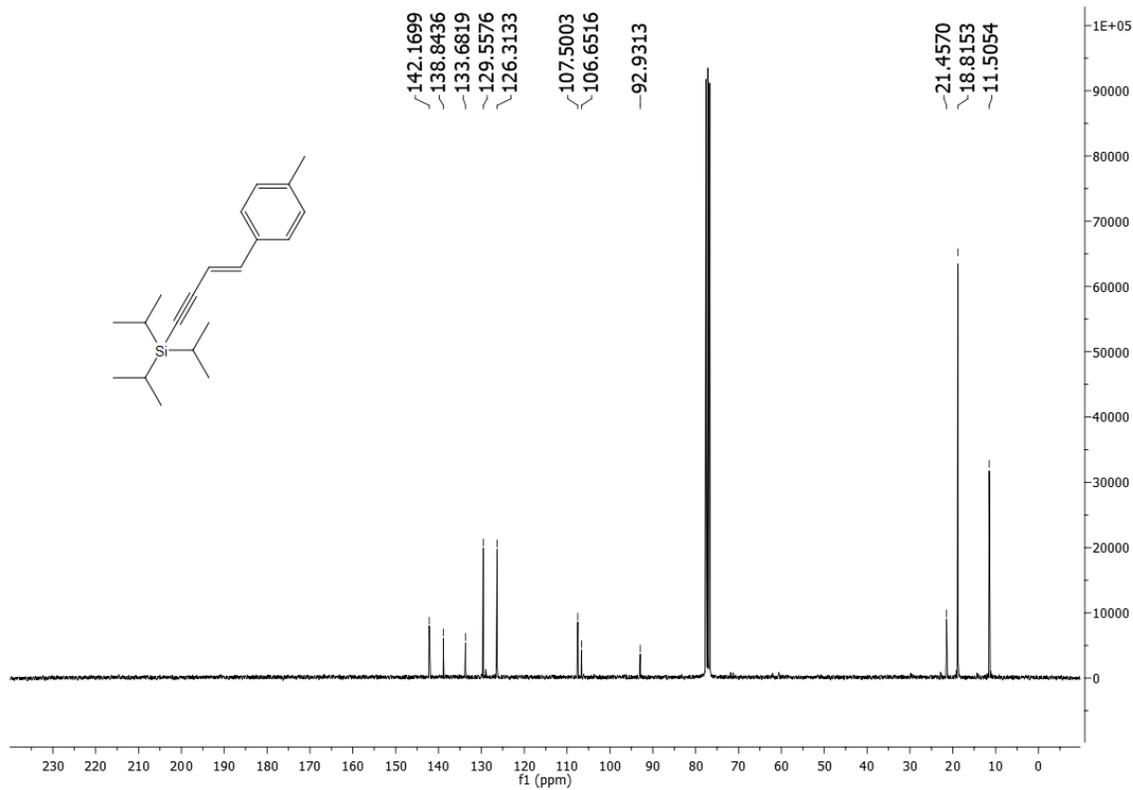
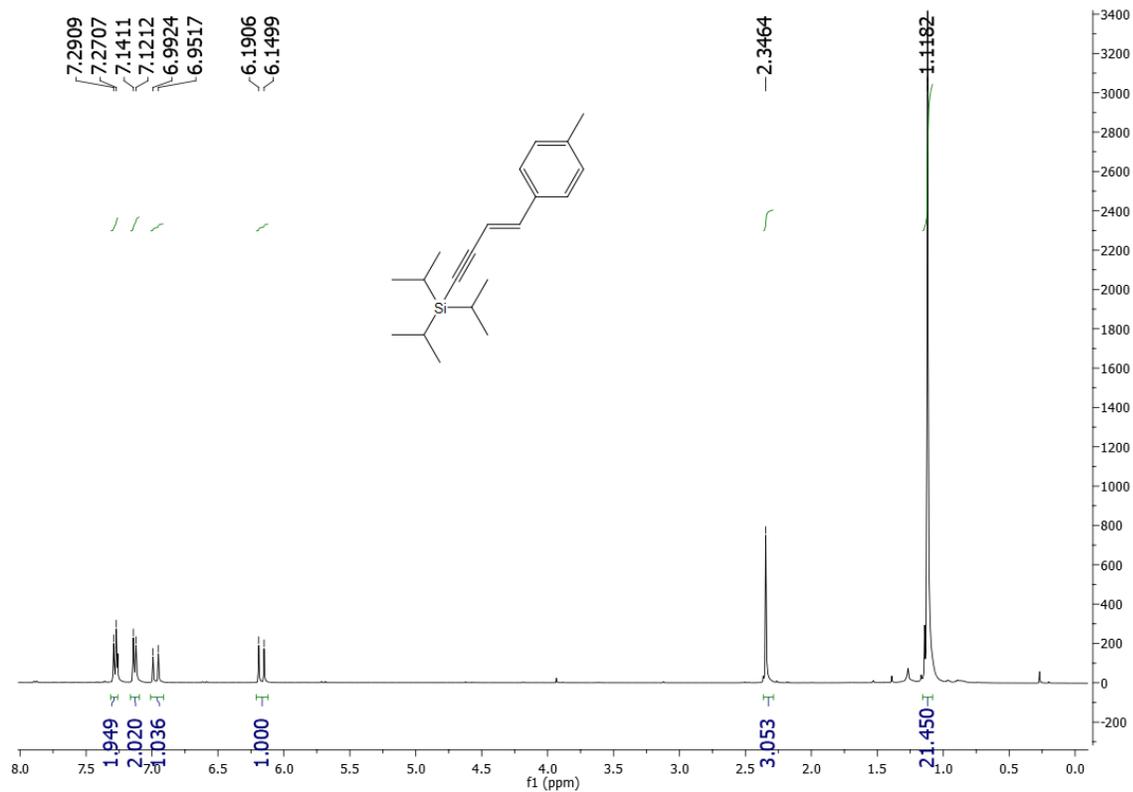
(3.14)



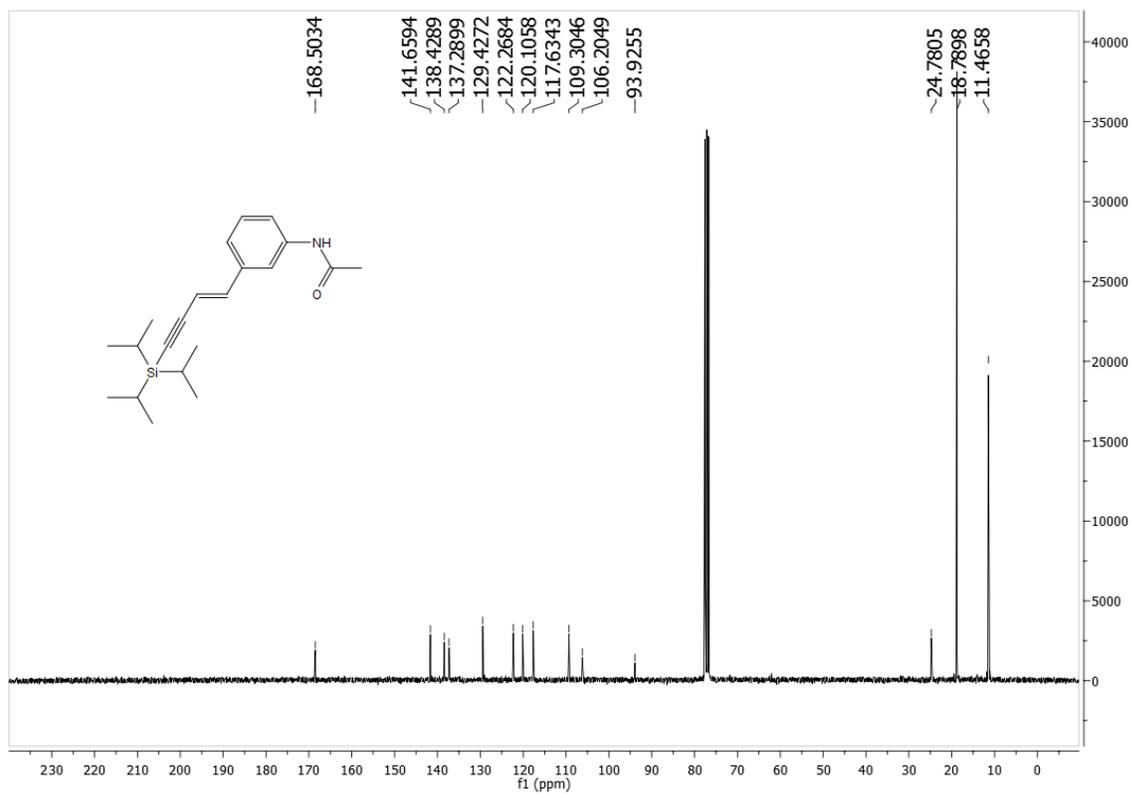
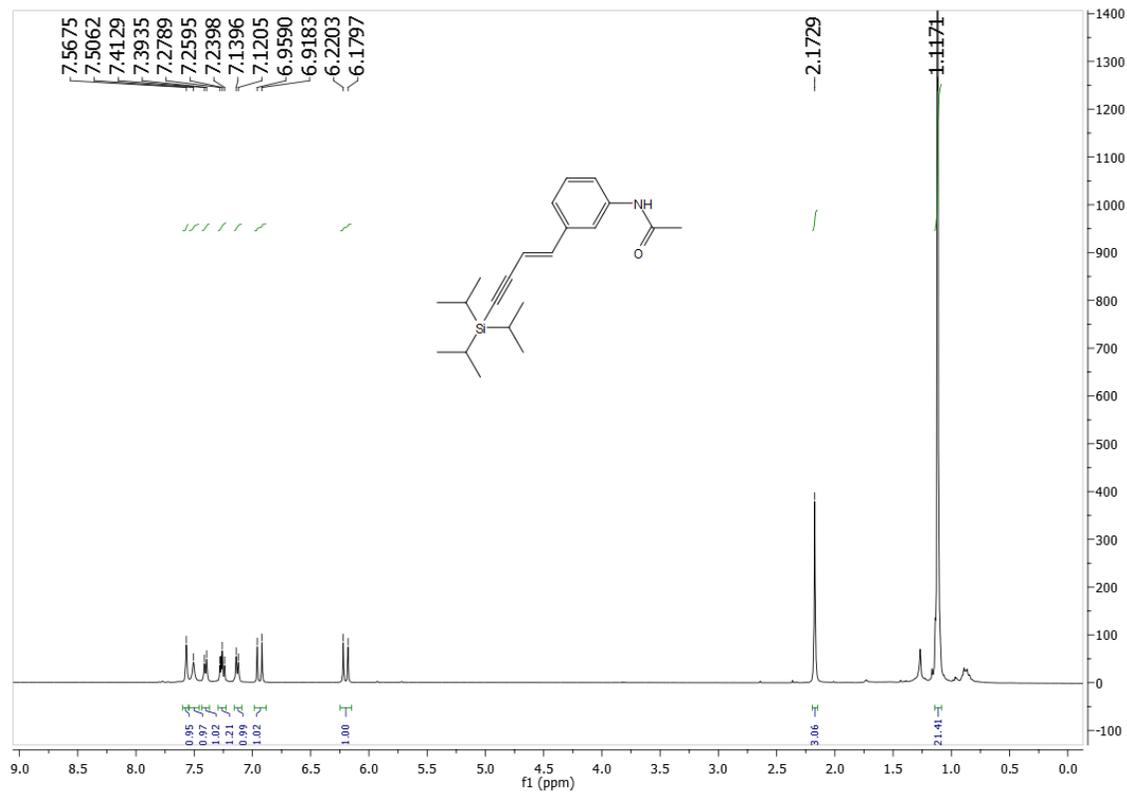
(3.15)



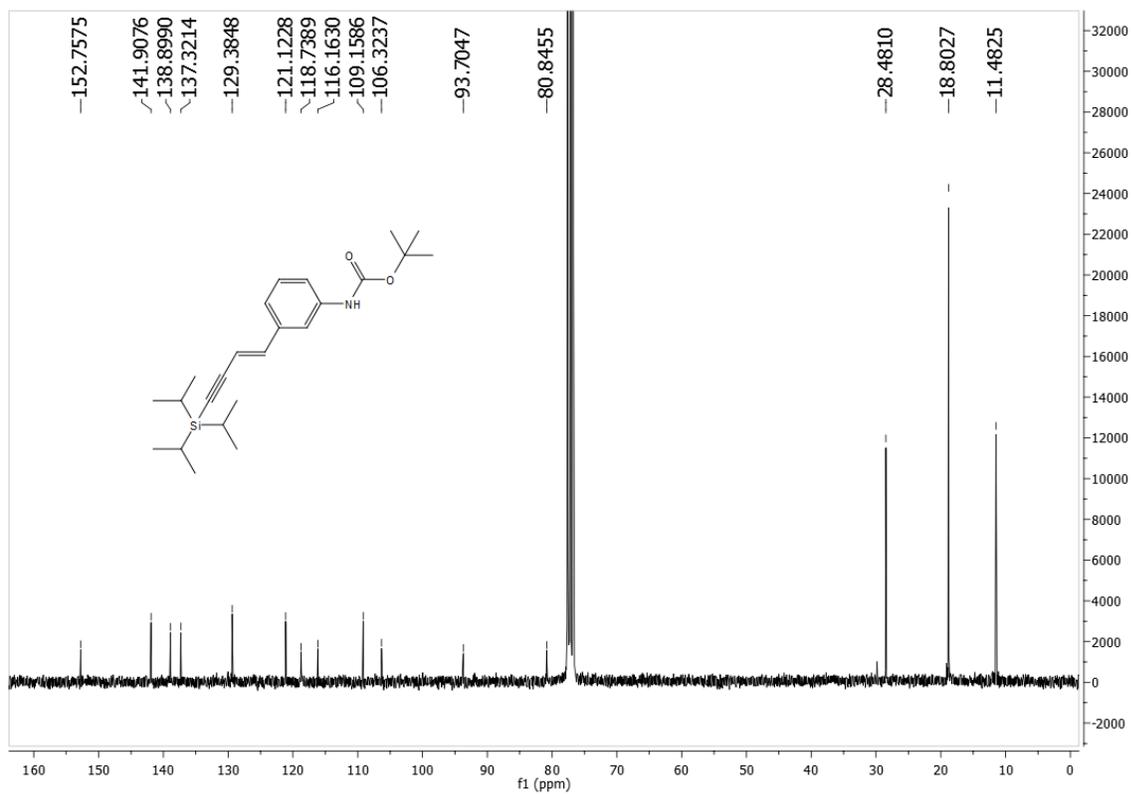
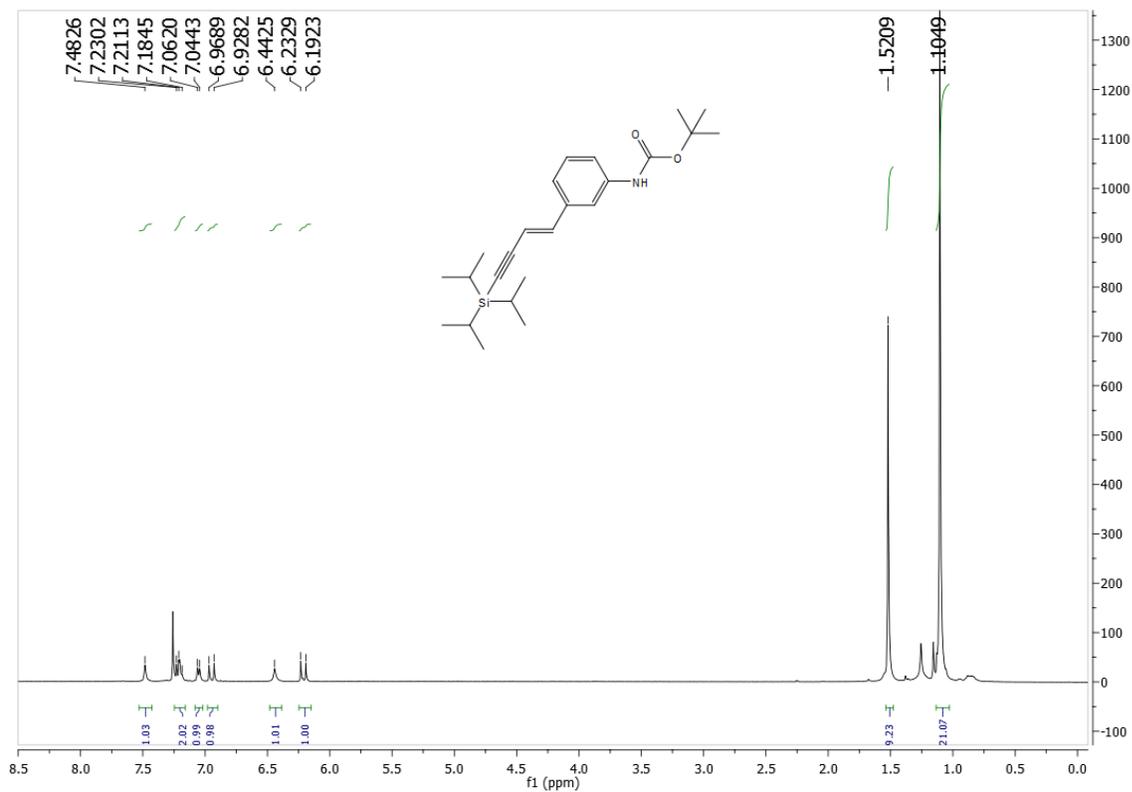
(3.16)



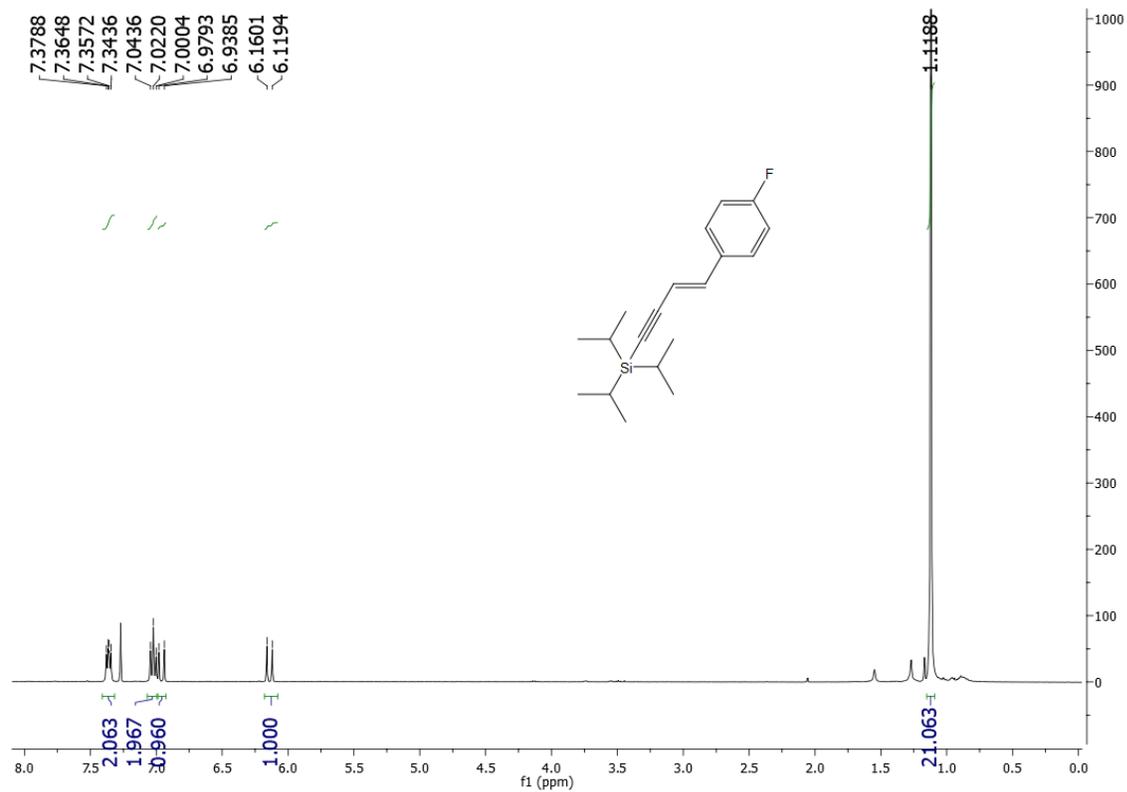
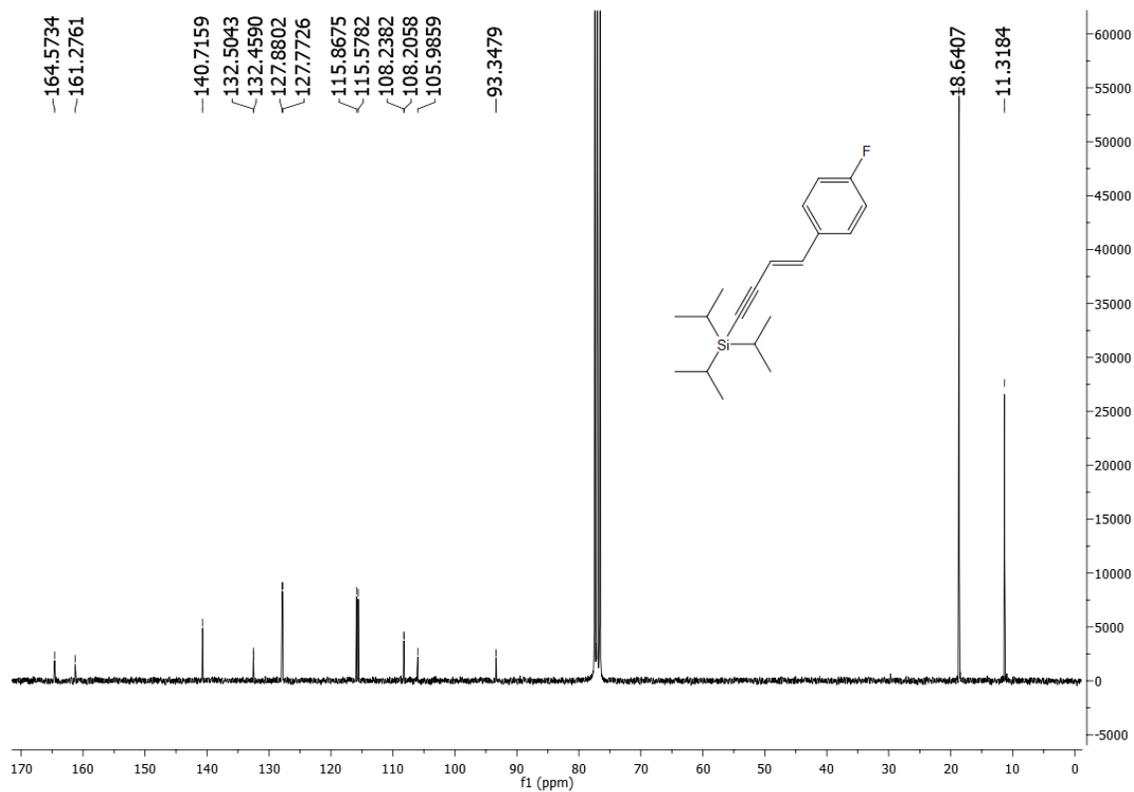
(3.17)



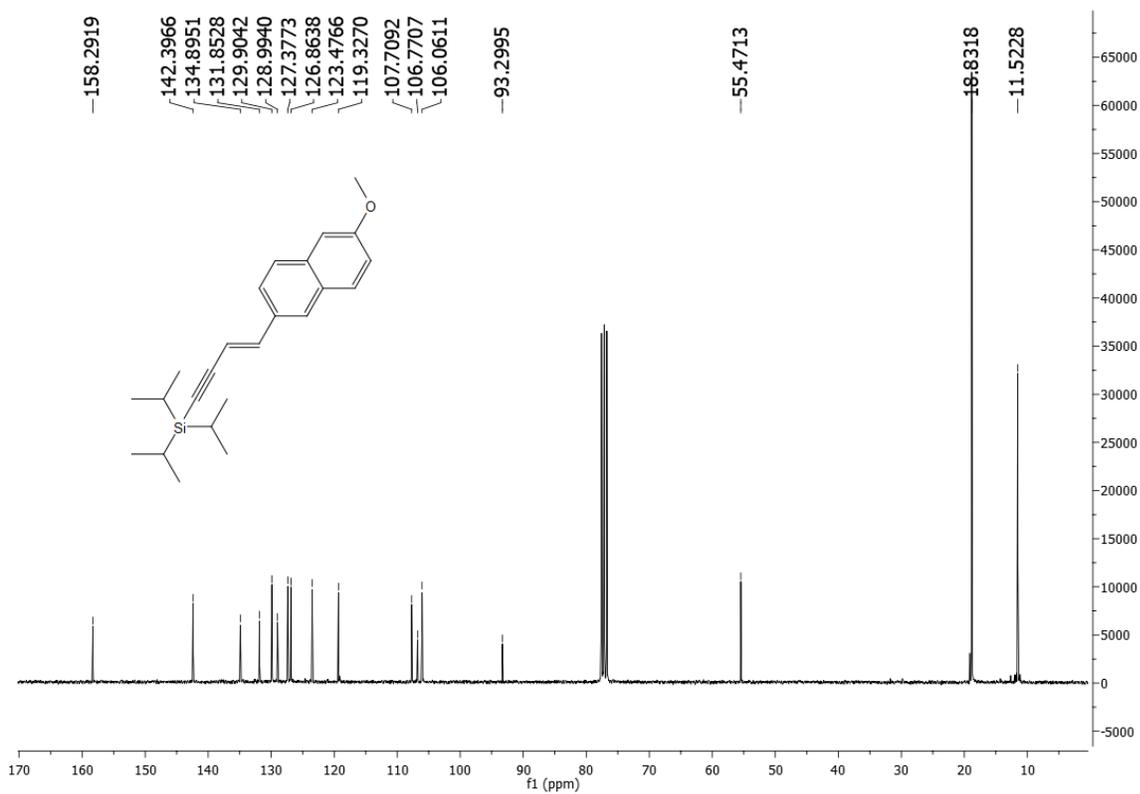
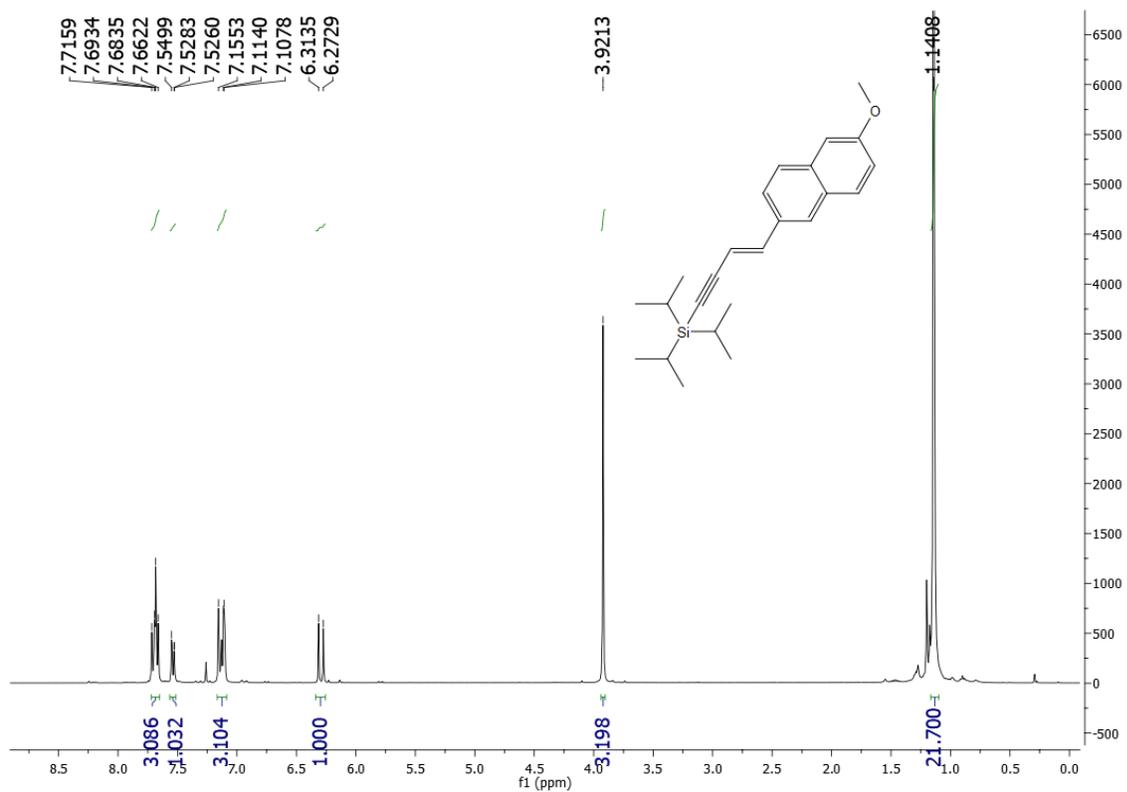
(3.18)



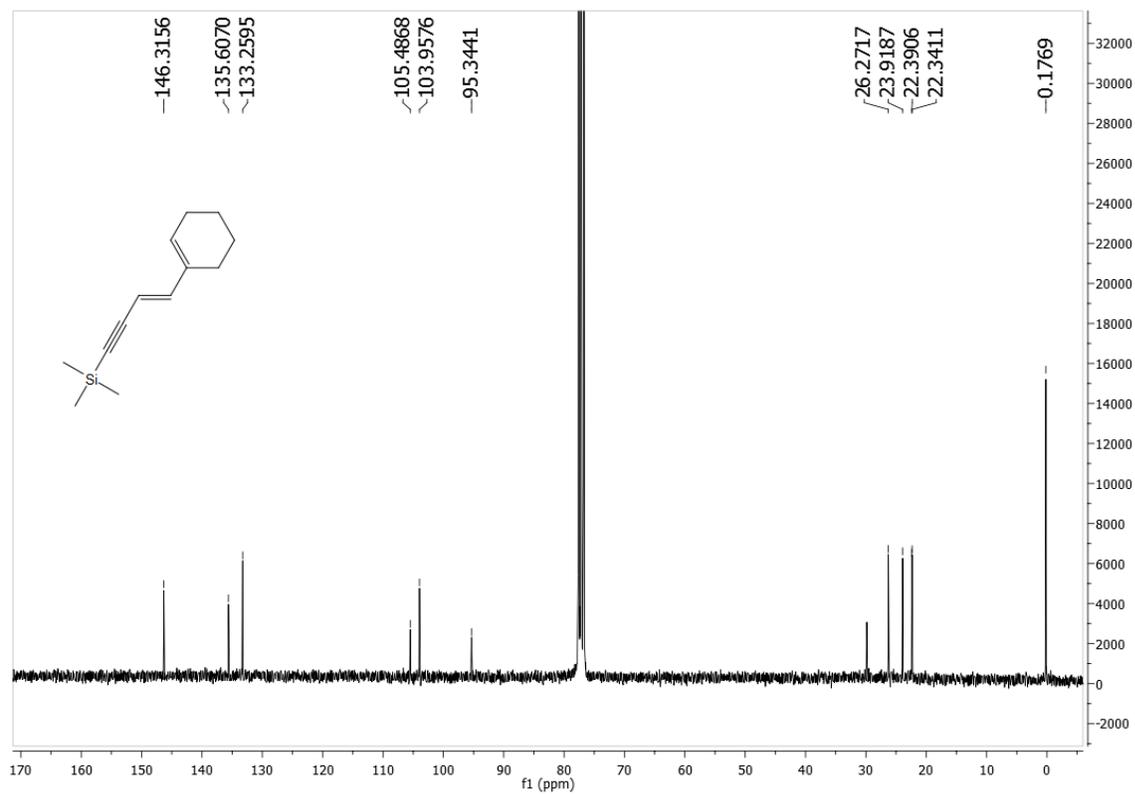
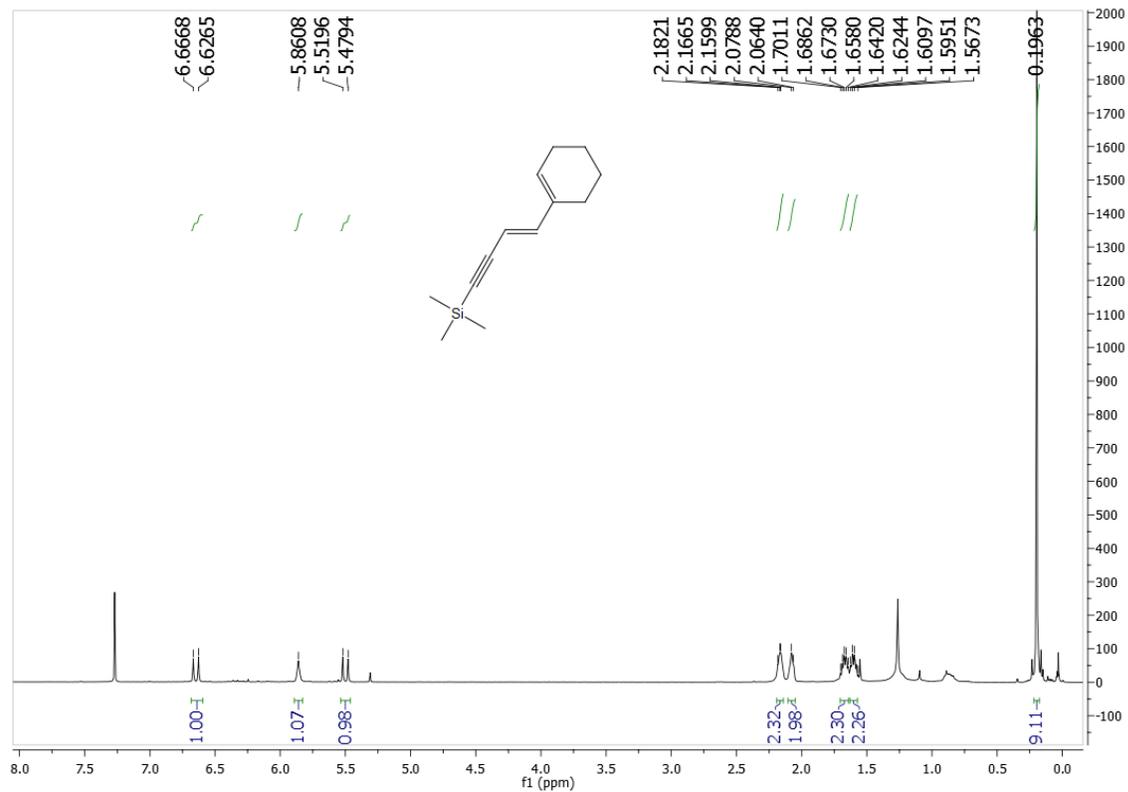
(3.19)



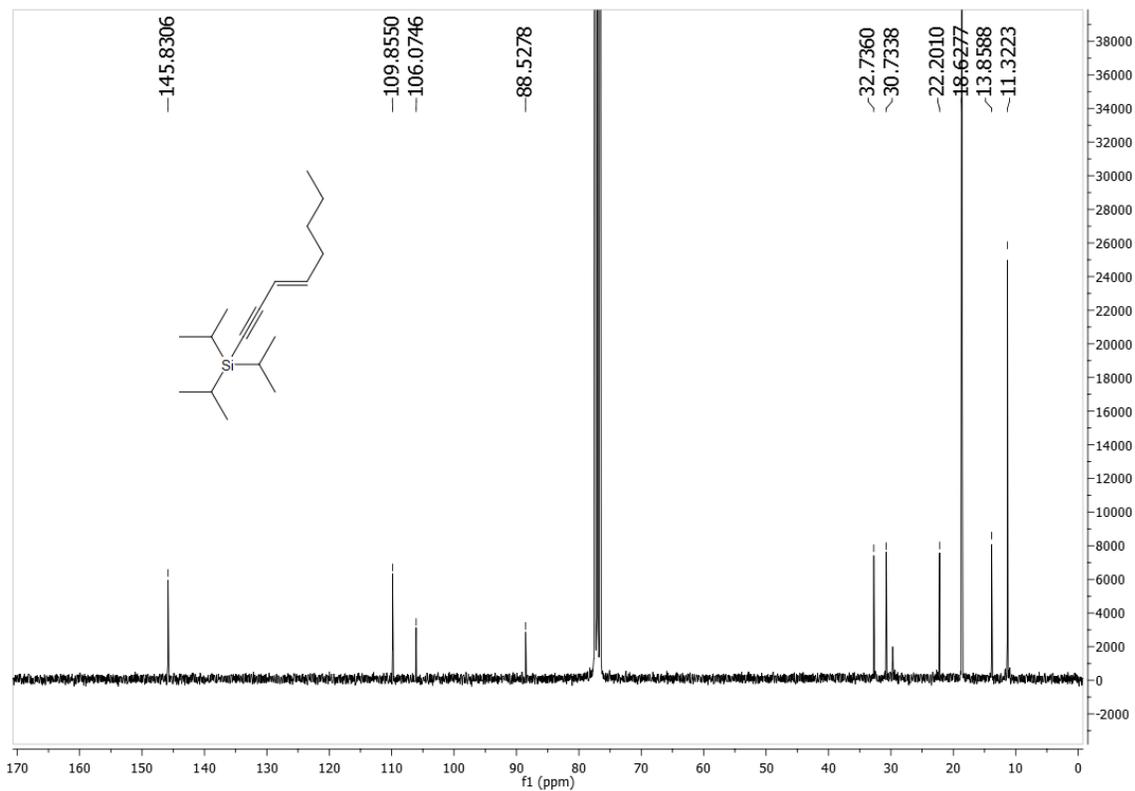
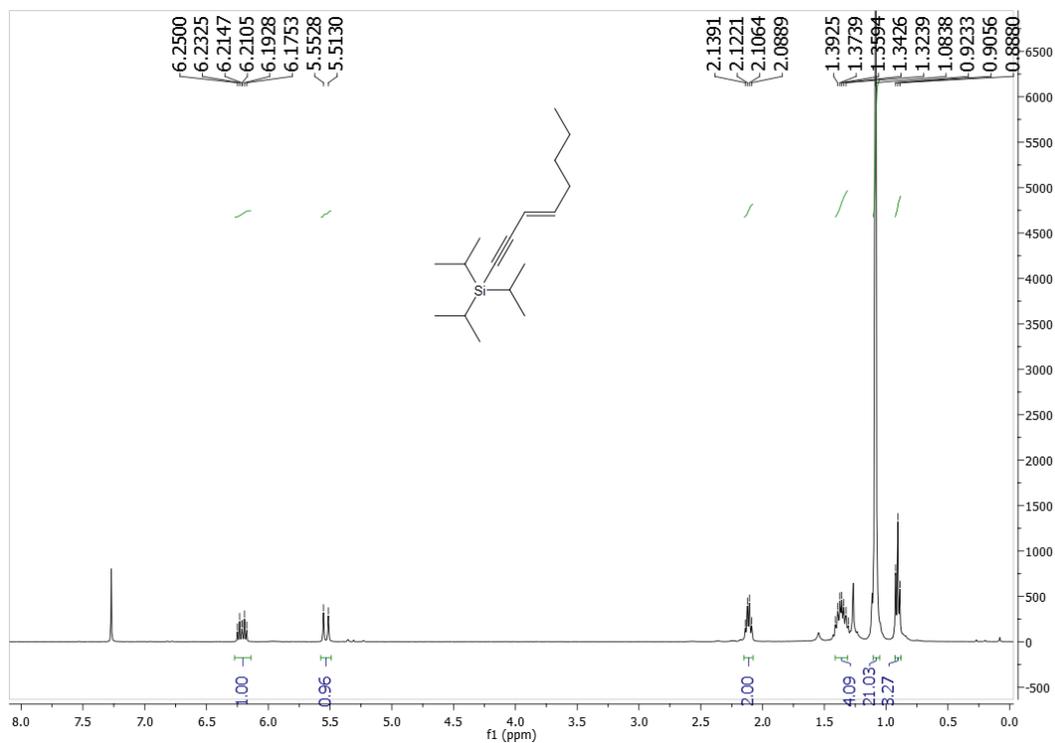
(3.20)



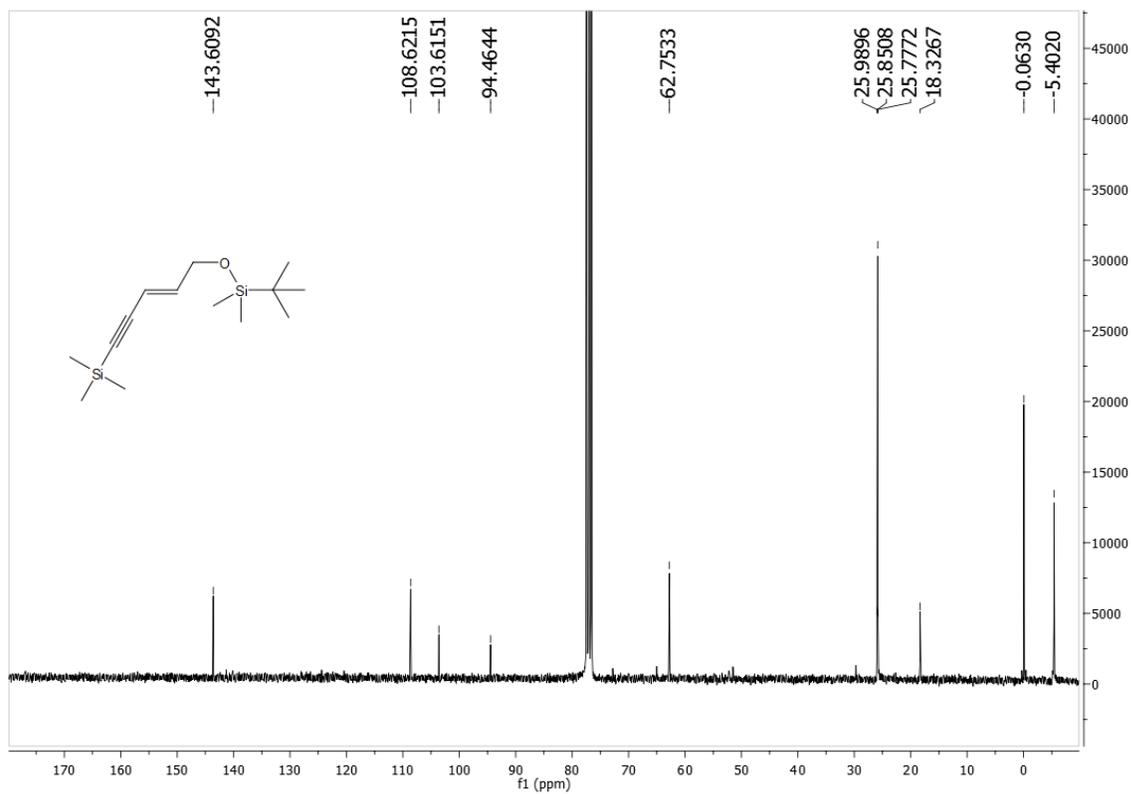
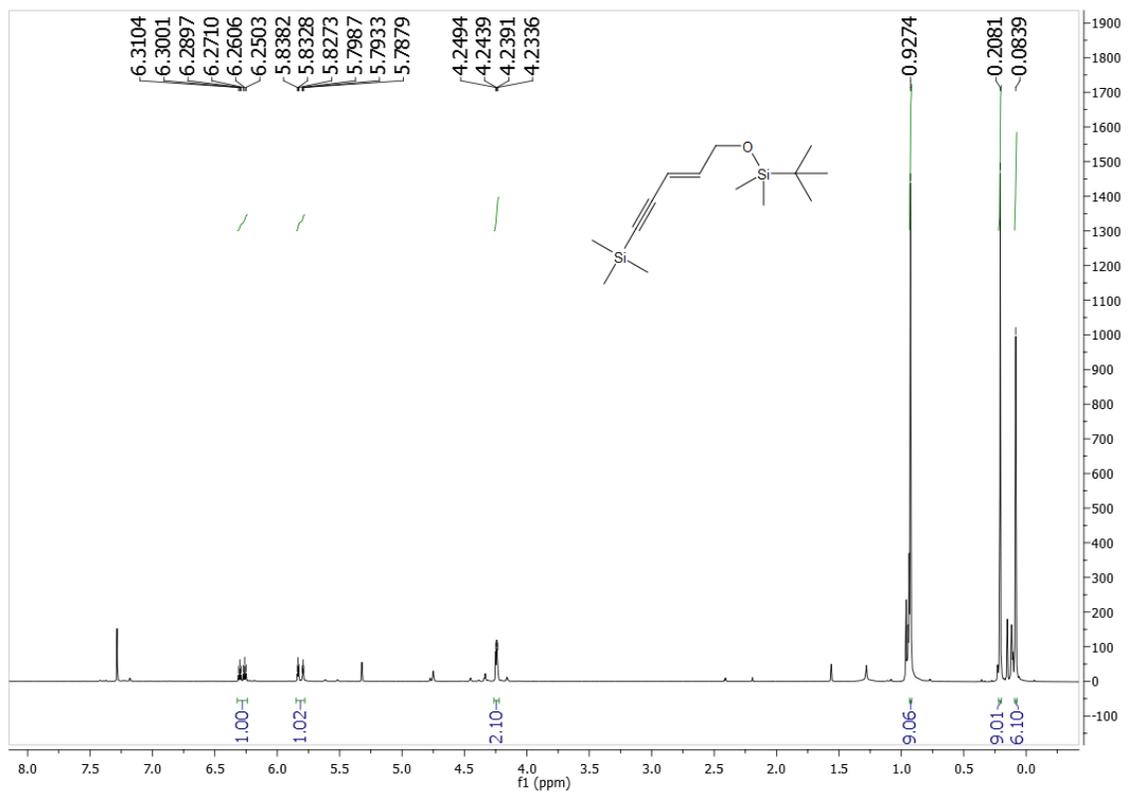
(3.21)



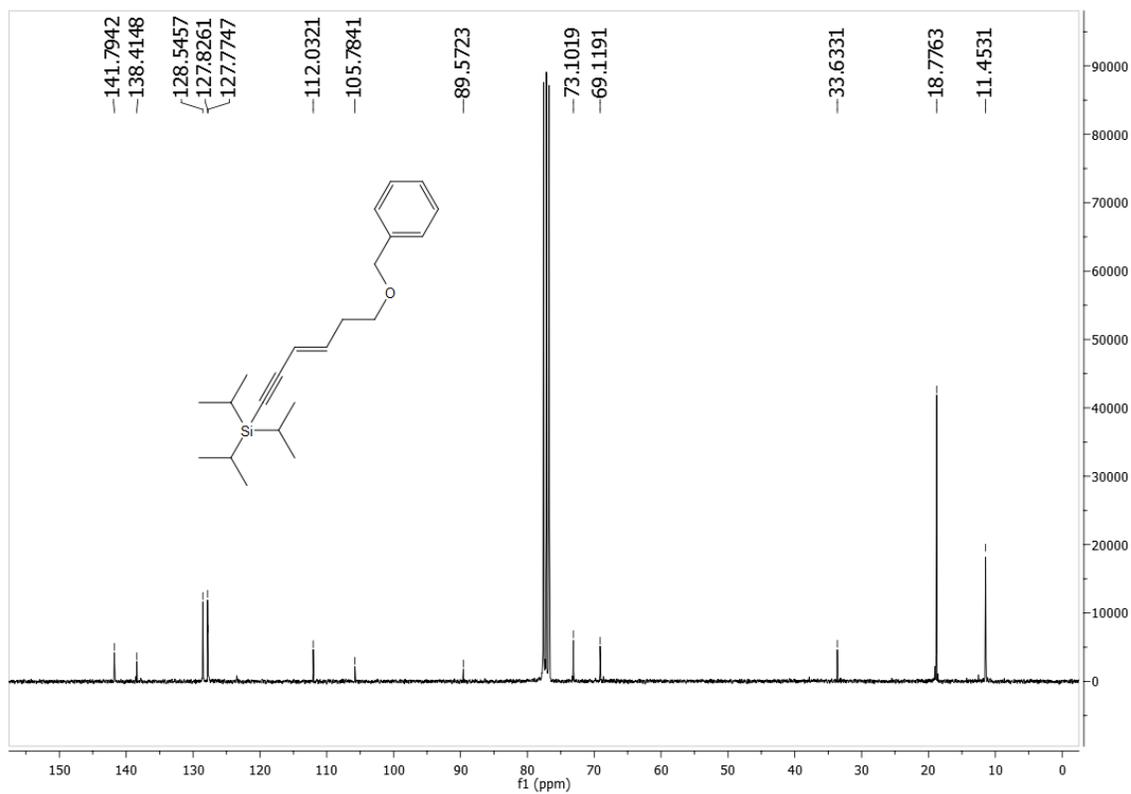
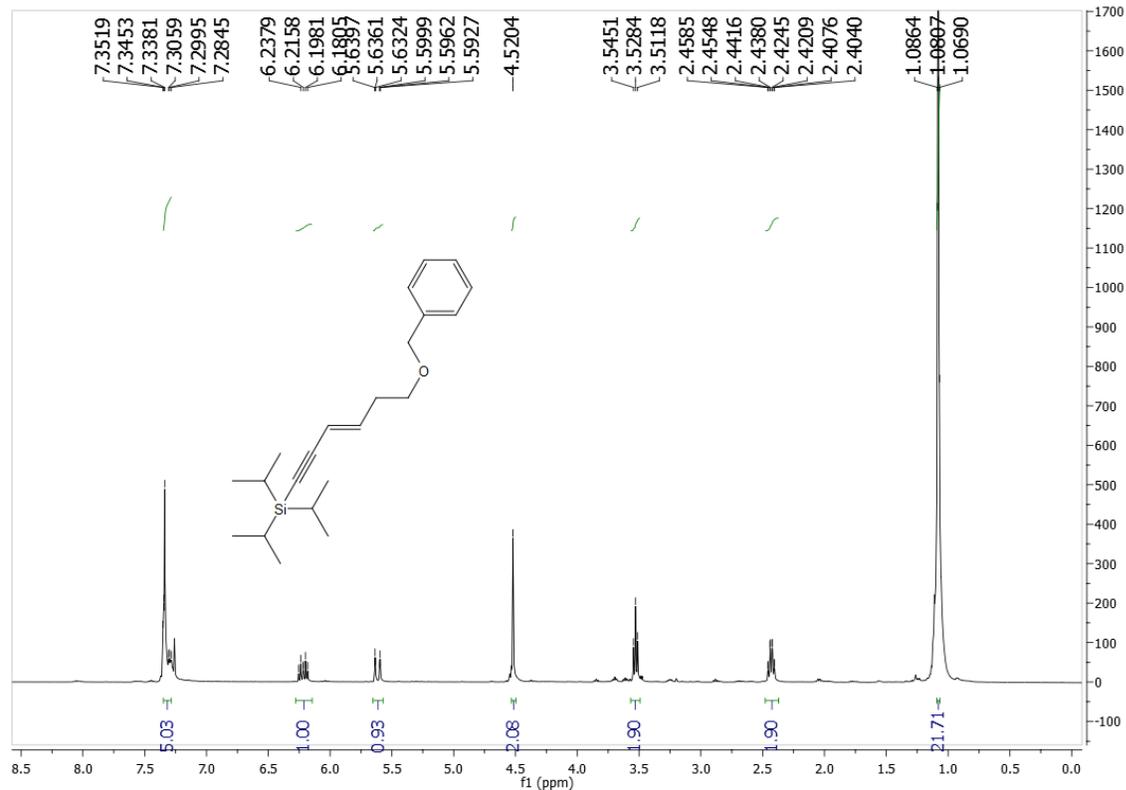
(3.22)



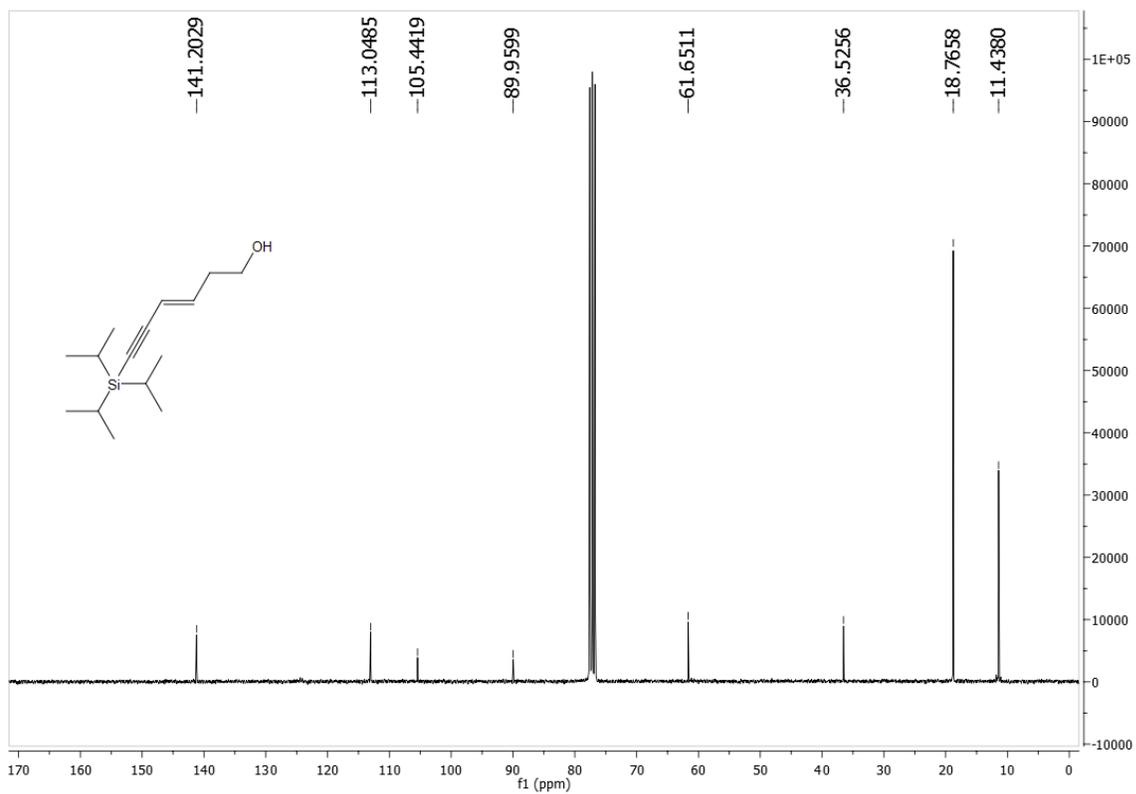
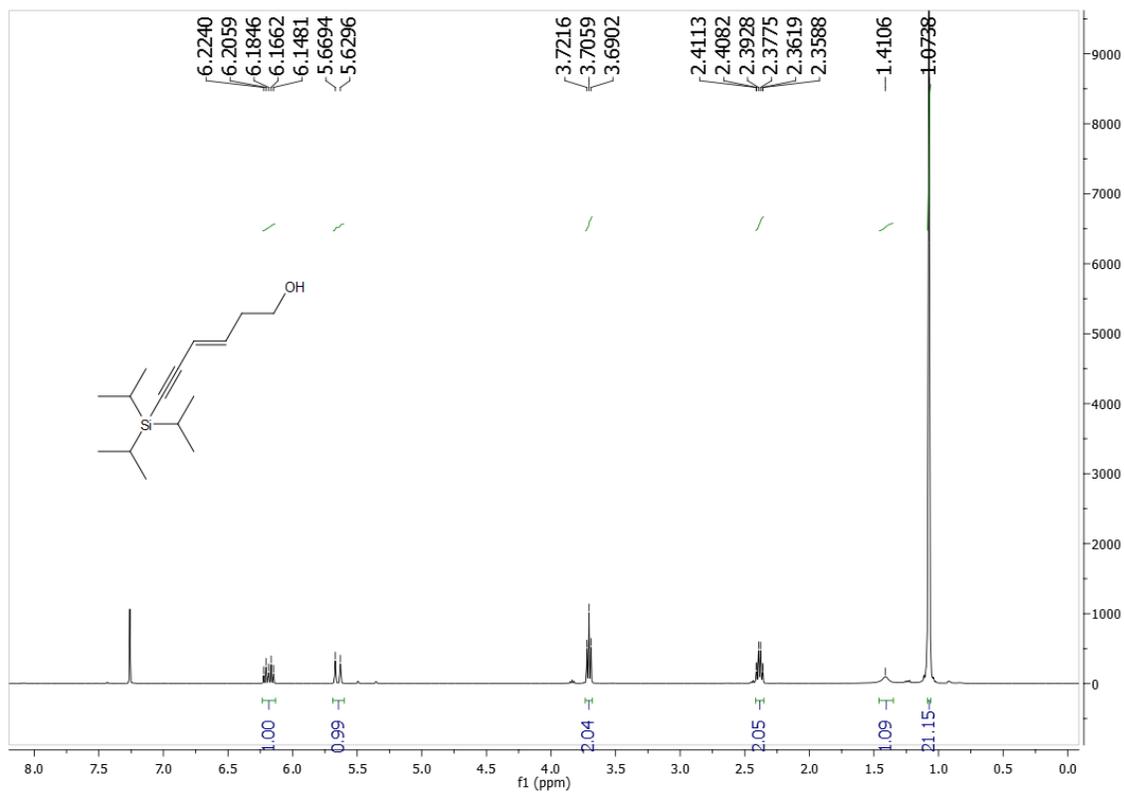
(3.23)



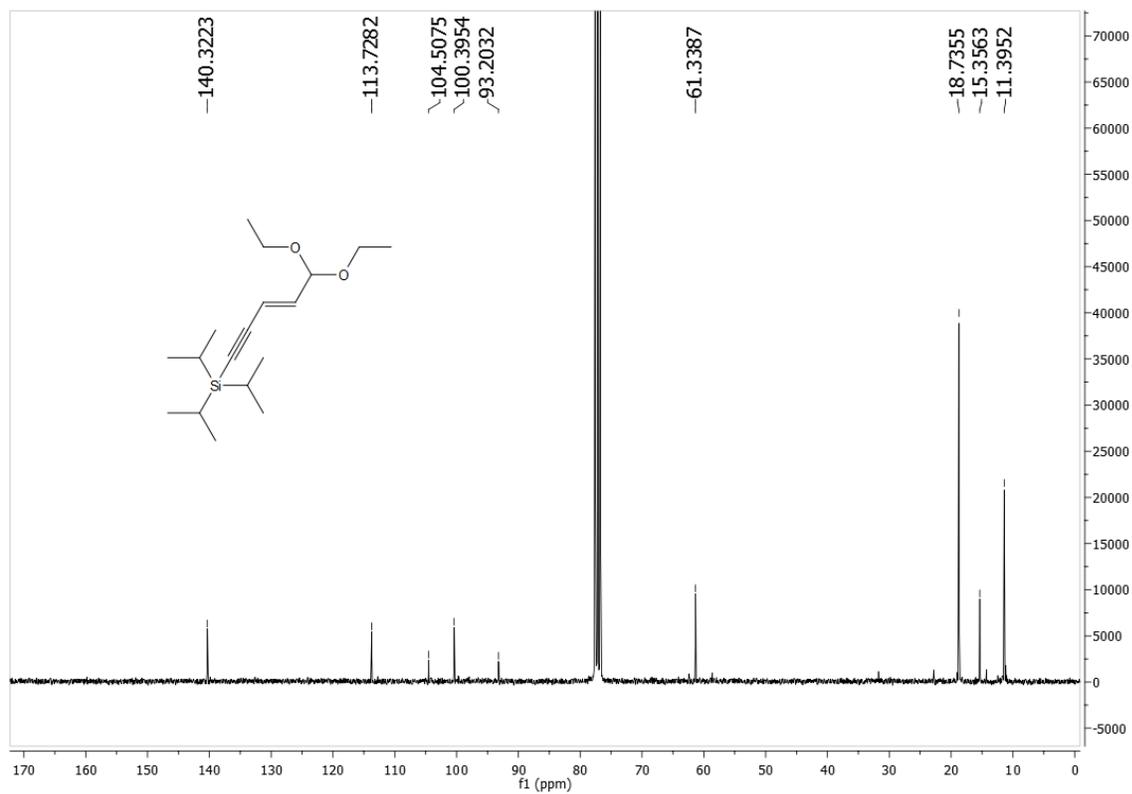
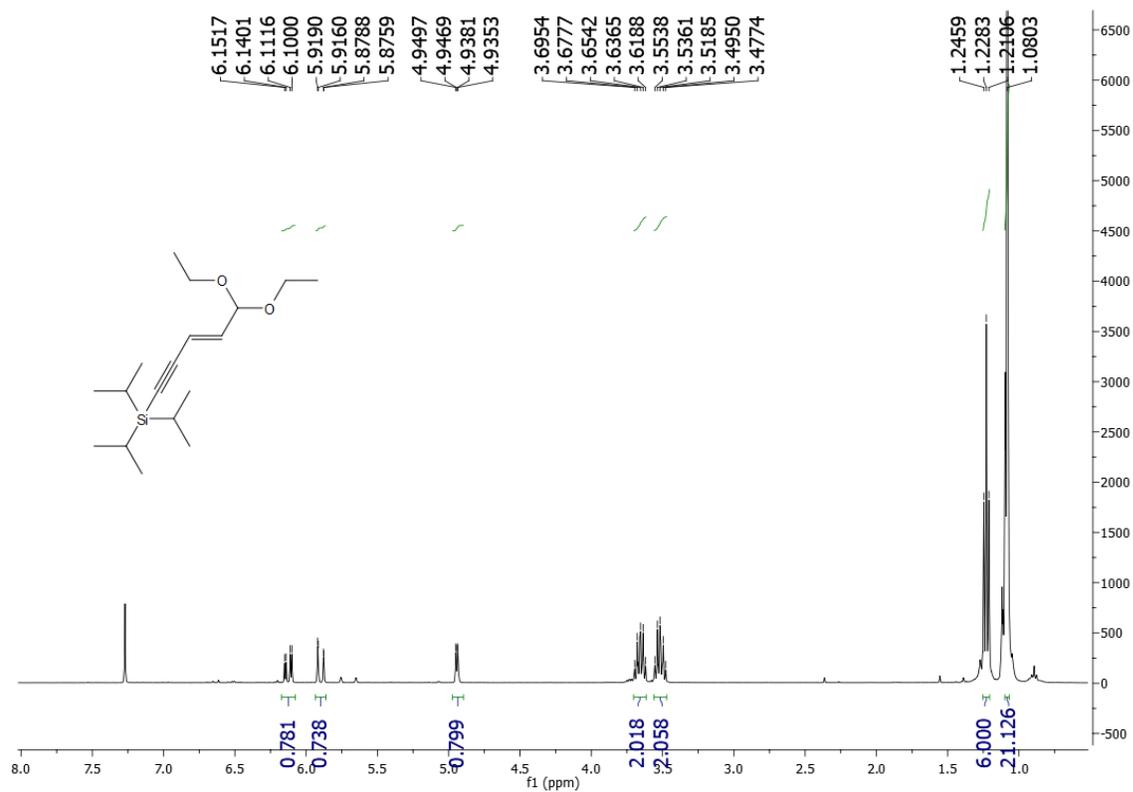
(3.24)



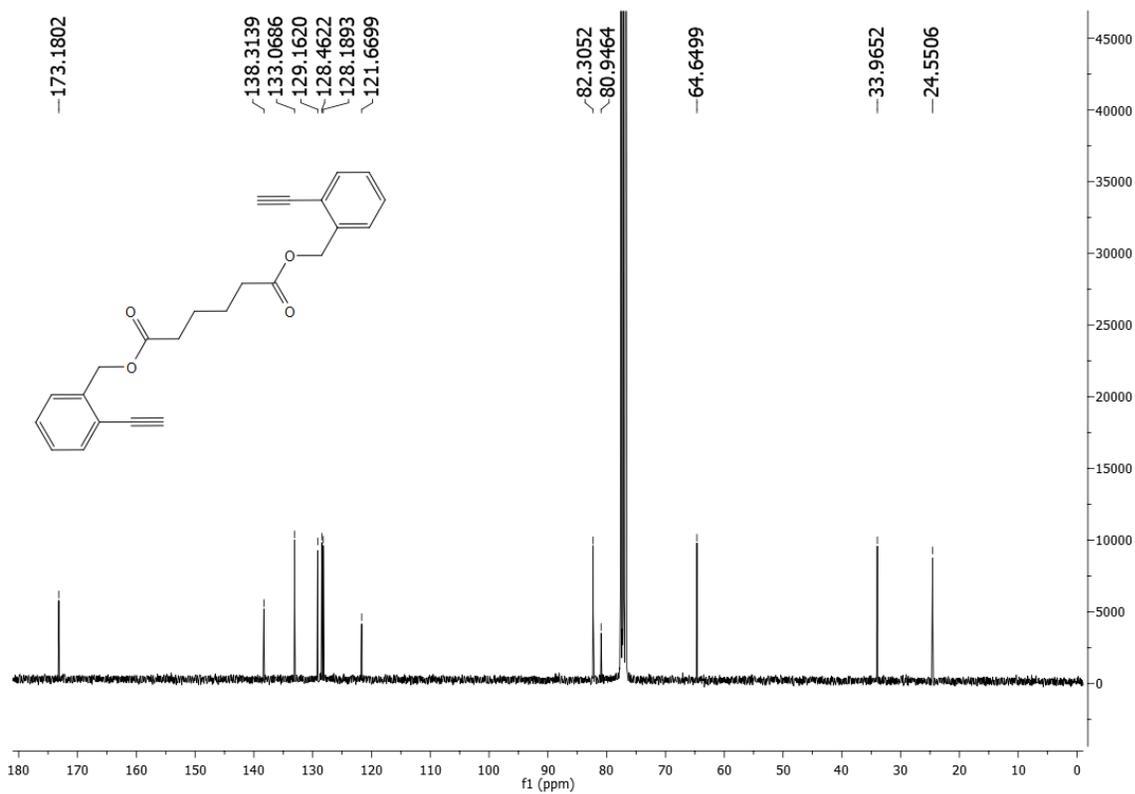
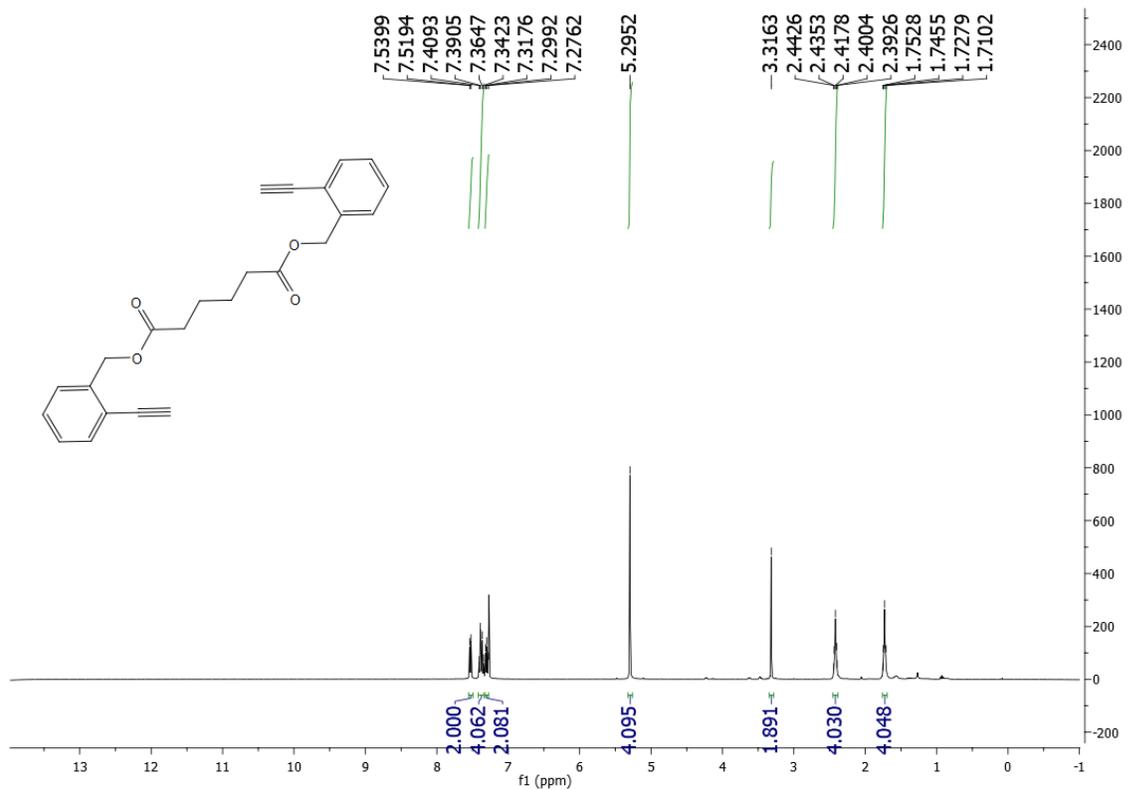
(3.25)



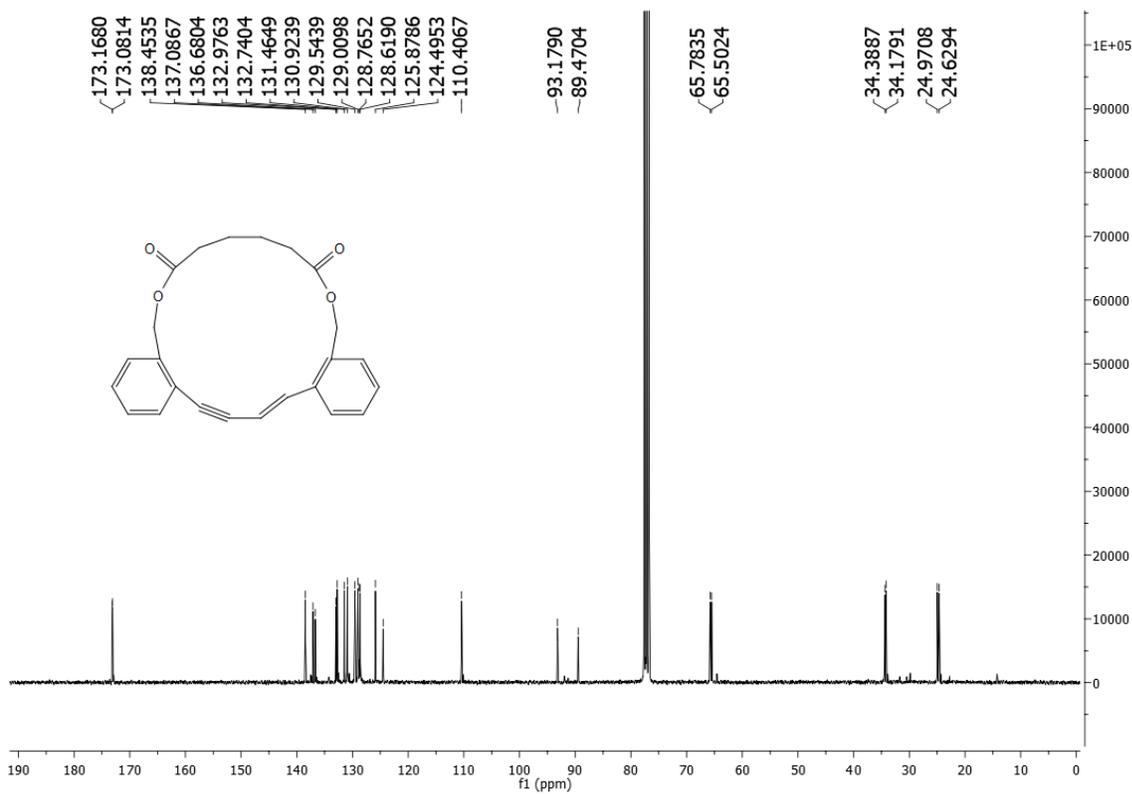
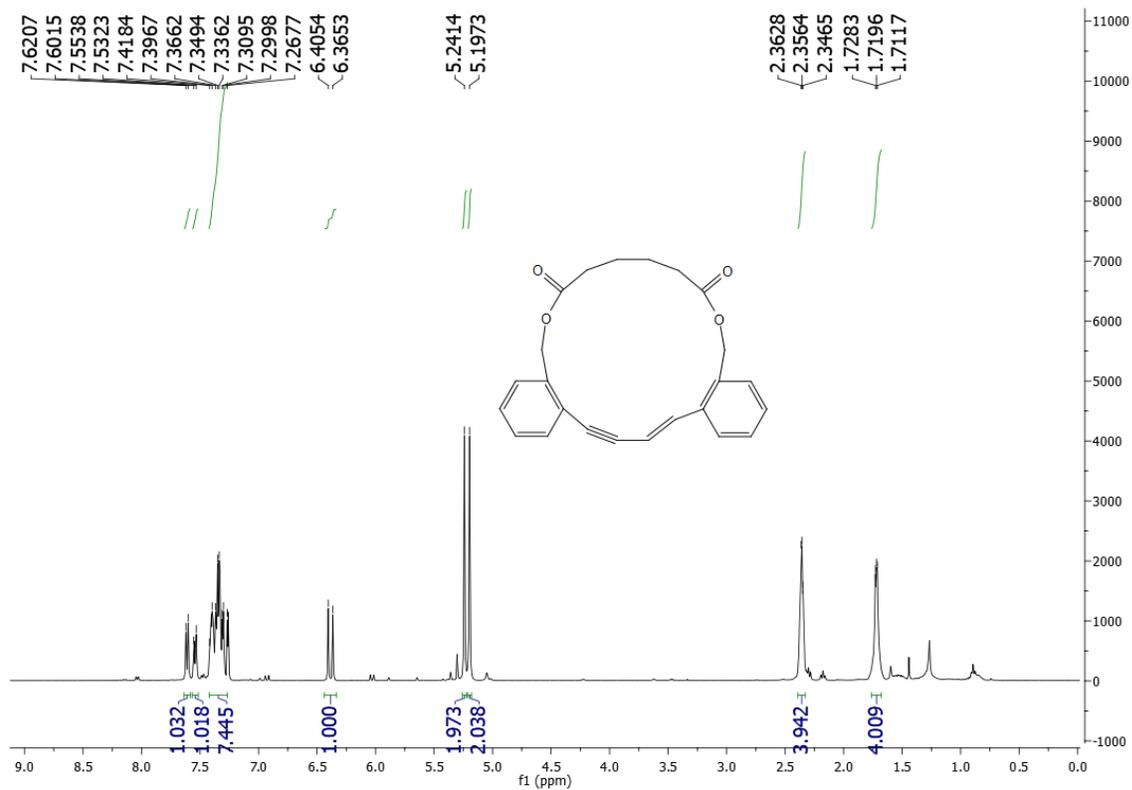
(3.26)



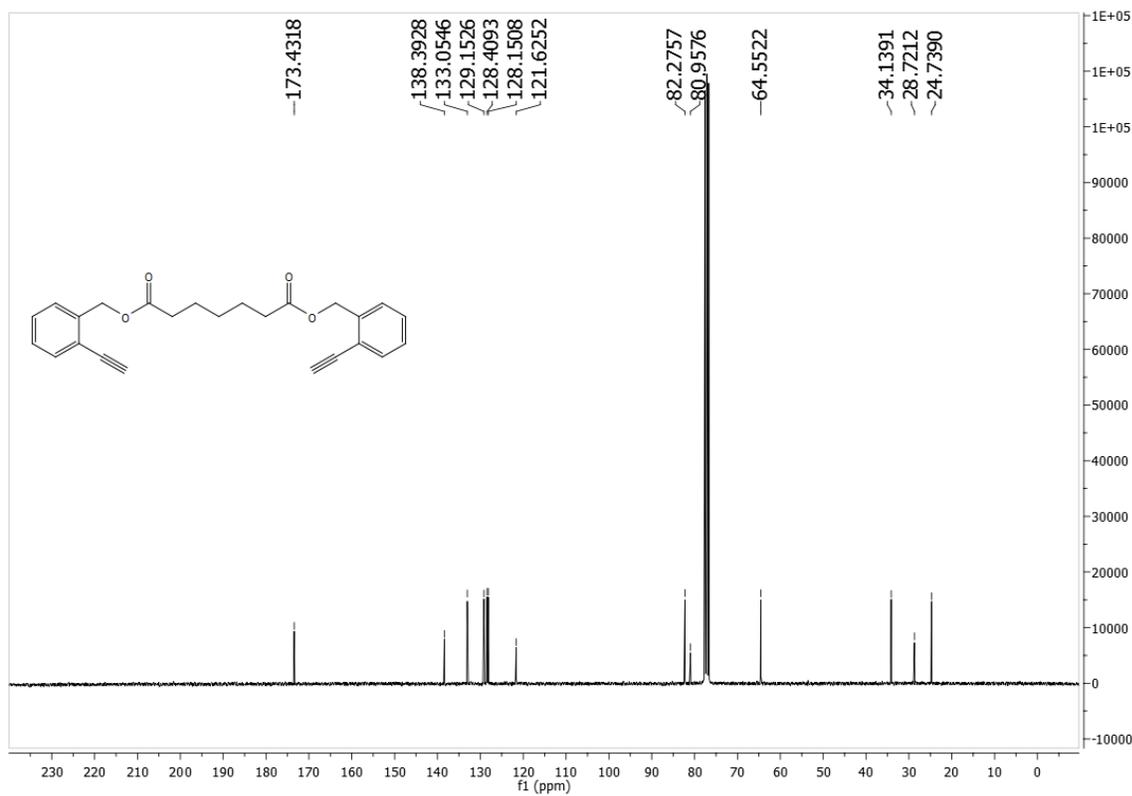
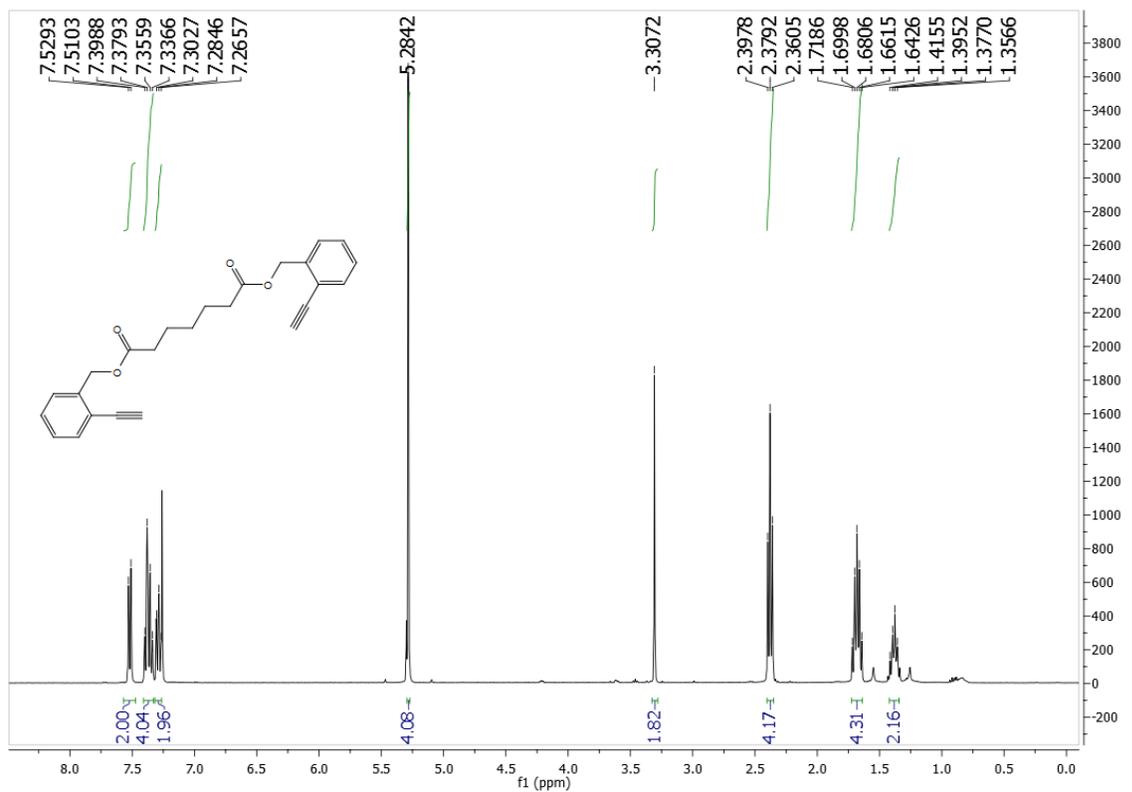
(S1)



(3.27)

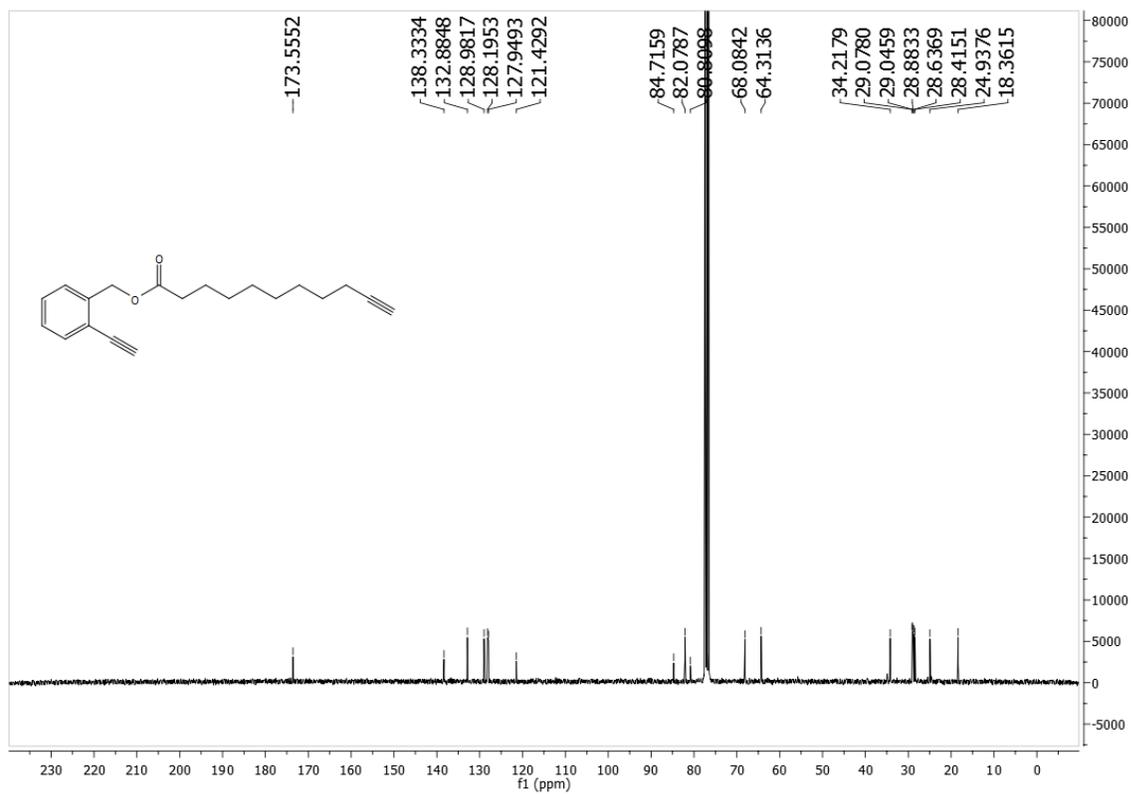
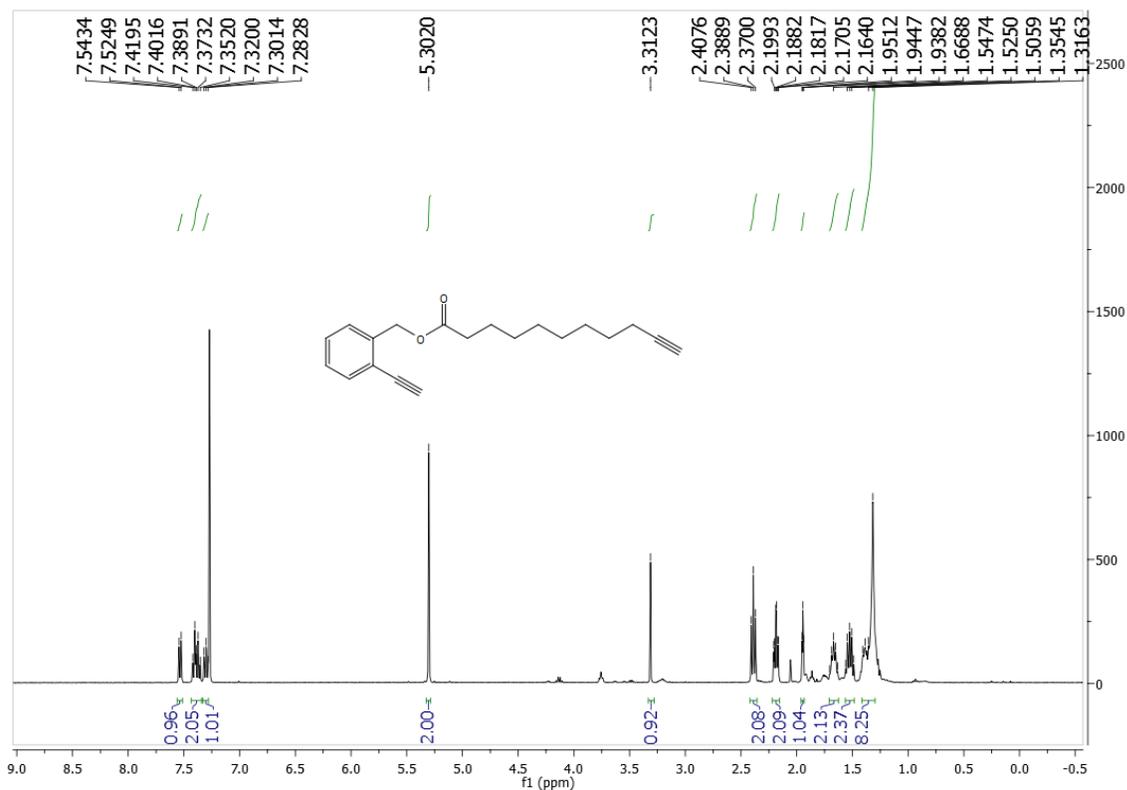


(S2)

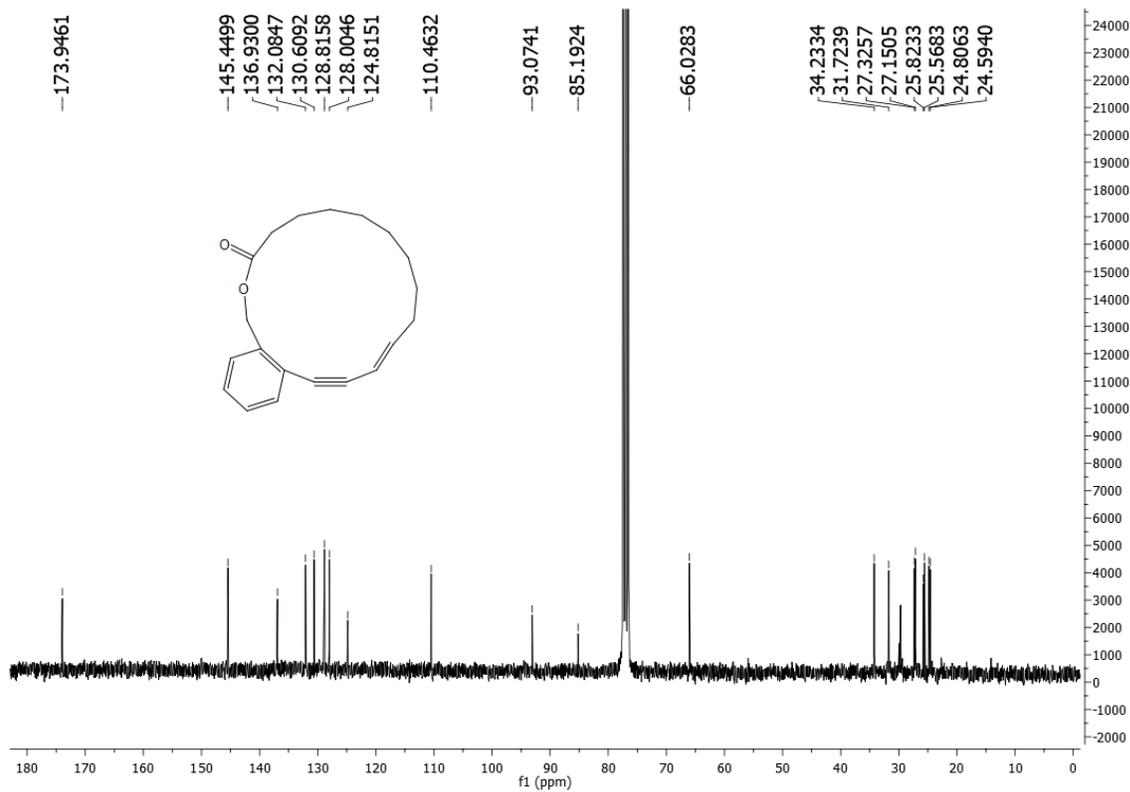
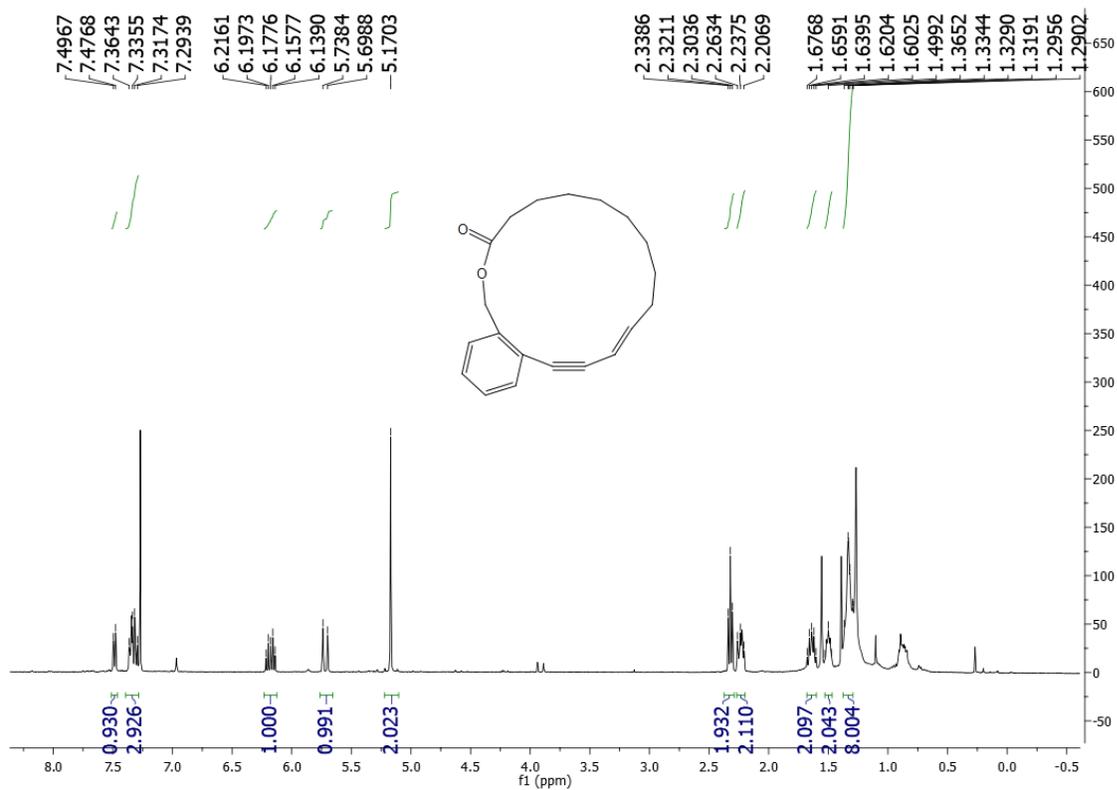




(S3)



(3.29)



## Bibliographie

1. a) Ciamician, G.; Silber, P. *Ann. Chim. Phys.* **1909**, *16*, 474–520. b) Heindel, N. D.; Pfau, M. A. *J. Chem. Ed.* **1965**, *42*, 383-386. c) Nebia, G.; Kauffman, G. B. *Chem. Educator* **2007**, *12*, 362-369.
2. Davis, W. *Chem Rev.* **1947**, *40*, 201-250.
3. a) Roth, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1193-1207. b) Coyle, J. D. *Chem. Rev.* **1977**, *78*, 97-123; b) Padwa, A. *Chem. Rev.* **1976**, *77*, 37-68. c) Bellus, D.; Hrdlovic, P. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 599-609. d) Albini, A.; Alpegiani, M. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 43-71; e) Becker, H.-D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 145-172. f) Dilling, W. L. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 373-393
4. a) Houk, K. N. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 1-74. b) Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99-150. c) Zimmerman, H. E. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 2193-2203.
5. a) Singh, S. P.; Stenberg, V. I.; Parmar, S. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 269-282. b) De Keukeleire, D.; He, S.-L. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380. c) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.
6. Leigh W. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 487-505.
7. Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry, Stephenson, C. R. J.; Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C. Wiley-VCH: Weinheim, 2018.
8. Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *14*, 1255-1258.
9. Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495-6497.
10. Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1705-1709
11. Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401-9402.
12. a) Paris, J. P.; Brandt, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5001-5002. b) Van Houten, J.; Crosby, G. A.; Perkins, W. G.; Klassen, D. M. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 1498-1503. c) Watts R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4853-4858. d) Fukuzumi, S.; Mochizuki, S.; Tanaka, T. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722-726.
13. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.
14. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.
15. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
16. Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170.
17. Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346-354.
18. Howerton, B. S.; Heidary, D. K.; Glazer, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8324-8327.
19. a) Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O. *Science* **2019**, 364; b) Speckmeier, E.; Fisher, T. G.; Zeitler, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353-15365.
20. Prier C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
21. Lin, S.; Ischay, M. I.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353.
22. a) Reiser, O. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1990-1996. b) Hernandez-Perez, A.-C.; Collins, S. K. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1557-1565.
23. Ahn, J. M.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18101-18106.
24. Romero N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
25. Xia, J. B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500.
26. Pandey, G.; Murugan, A.; Balakrishnan, M. *Chem. Commun.* **2002**, *6*, 624-625.
27. Pandey, G.; Laha, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14875-14879.
28. Gutenberger, G.; Steckhan, E.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 660-662.

29. Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. *Science* **2015**, *349*, 1326-1330.
30. Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J. I.; König, B. *Science* **2014**, *346*, 725-728.
31. Zeller, M. A.; Riener, M. Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4810-4813.
32. Ismaili, H.; Pitre S. P.; Scaiano, J. C. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 935-937.
33. Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873-877.
34. a) **Revue**: Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He W.-M.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408-5419. b) **Alkylation d'imine**: Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766-1770. c) **Amidation à partir d'isocyanates**: Zheng, S.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7957-7961. d) **Hydrocarboxylation**: Meng, Q.-Y.; Wang, S.; Huff, G. S.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3198-3201; e) Ju, T. Fu, Q.; Ye, J.-H.; Zhang, Z.; Liao, L.-L.; Yan, S.-S.; Tian, X.-Y.; Luo, S.-P.; Li, J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13897-13901. f) **Isomérisation d'alcènes**: Meng, Q.-Y.; Schirmer, T. E.; Katou, K.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5723-5728. g) **Cyclopropanation**: Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037-8047. h) **Formylation**: Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500-1505. i) **Carbonylation**: Cartier, A.; Levernier, É.; Corcé, V.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Ollivier, C.; Ryu, I.; Fensterbank, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1789-1793. j) **Synthèse d'hétérocycles**: Zhang, Q.-B.; Yuan, P.-F. Kai, L.-L.; Liu, K.; Ban, Y.-L.; Wang, X.-Y. Wu, L.-Z. Liu, Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 885-889. k) **Hydroacylation**: Zhou, Rong, Goh, Y. Y.; Liu, H.; Tao, H.; Li, L.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16621-16625. l) **Hydroxylation**: Shah S. S.; Paul, A.; Bera M.; Venkatesh, Pradeep Singh, N. D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5533-5536. m) **Trifluoromethylthiolation**: Xu, W.; Ma, J.; Yuan, X.-A.; Dai, J.; Xie, J.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10357-10361. n) **Alkylation d'arène**: Sherwood, T. C.; Xiao, H.-H.; Bhaskar, R. G.; Simmons, E. M.; Zaretsky, S.; Rauch, M. P.; Knowles, R. R.; Murali Dhar, T. G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8360-8379. o) **Application en synthèse totale**: Tao, D. J.; Slutskyy, Y.; Muuronen, M.; Le, A.; Kohler, P.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3091-3102. p) **Cyclobutanation**: Shu, C. Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem Int. Ed.* **2019**, *58*, 3870-3874.
35. a) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926; b) Skubi, K. L. Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074. c) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1-18.
36. Osawa, M.; Nagai, H.; Akita, M. *Dalton Trans.* **2007**, 827-829.
37. Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566-18569.
38. Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034-9037.
39. Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505-5508.
40. Shu, X.-z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.
41. Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science* **2014**, *345*, 433-436.
42. Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437-440.
43. Tellis, J. C.; Kelly, C. B.; Primer, D. N.; Jouffroy, M.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429-1439.
44. Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299-309.

45. Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832-1835.
46. Johnston, C. P.; Smith, R. T.; Allmendinger, S.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2016**, *536*, 322-325.
47. Chu, L.; Lipshultz, J. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929-7933.
48. Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862-13865.
49. Corcé, V.; Chamoreau, L.-M.; Derat, E.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11414-11418.
50. Jouffroy, M.; Primer, D. N.; Molander G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 475-478.
51. Ahneman D. T.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 7002-7006.
52. Shields, B. J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719-12722.
53. Zhang, P.; Le, C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084-8087.
54. Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; Shurtleff, V. W.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *524*, 330-334
55. Welin, E. R.; Le, C.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, *355*, 380-385.
56. a) Corcoran, E. B.; Pirnot, M. T.; Lin, S.; Dreher, S. D.; DiRocco, D. A.; Davies, I. W.; Buchwald, S. L.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *353*, 279-283. b) Tasker, S. Z.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9531-9534.
57. a) Oderinde, M. S.; Frenette, M.; Robbins, D. W.; Aquila, B.; Johannes, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1760-1763. b) Jouffroy, M.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 876-879.
58. Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4962-4965.
59. Zhong, J.-J.; Meng, Q.-Y.; Liu, B.; Li, X.-B.; Gao, X.-W.; Lei, T.; Wu, C.-J.; Li, Z.-J.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1988-1991.
60. Zhang, G.; Liu, C.; Yi, H.; Meng, Q.; Bian, C.; Chen, H.; Jian, J.-J.; Wu, L.-Z.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9273-9280.
61. Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Lei, T.; Zhong, J.-J.; Liu, W.-Q.; Zhao, L.-M.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4635-4639.
62. Gao, X.-W.; Meng, Q.-Y.; Li, J.X.; Zhong, J.-J.; Lei, T.; Li, X.-B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2391-2396.
63. Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12037-12040.
64. He, K.-H.; Tan, F.-F.; Zhou, C.-Z.; Zhou, G.-J.; Yang, X.-L.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3080-3084.
65. Yi, H.; Niu, L.; Song, C.; Li, Y.; Dou, B.; Singh, A. K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1120, 1124.
66. Volhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539-556.
67. Ruhl, K. E.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15527-15530.
68. Ravetz, B. D.; Rhul, K. E.; Rovis, T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5323-5327.
69. Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338-3341.
70. Thullen, S. M. Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15504-15508.
71. Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Tsay, S.-C.; Estevez, V. A.; Wrasidlo, W. *Science* **1992**, *256*, 1172-1178.

72. Konishi, M.; Ohkuma, H.; Matsumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. J. *Antibiot.* **1989**, *42*, 1449-1452.
73. a) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715-3716. b) Bhattacharya, P.; Basak, A.; Campbell, A.; Alabugin, I. V. *Mol Pharmaceutics*, **2018**, *15*, 768-797.
74. Kim, Y. B.; Lee, K.-H.; Sugita, K.; Yoshida, M.; Horinouchi, S. *Oncogene* **1999**, *18*, 2461-2470.
75. Irie, T.; Izawa, M.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2735-2738.
76. Kim, H.; Lee, H.; Lee, D.; Kim, S.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2269-2274.
77. Hiller, C.; Kling, R. C.; Heinemann, F. W.; Meyer, K.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5130-5141.
78. El-Jaber, N.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Muñoz-Muñoz, O.; Rodríguez-Afonso, A.; Murguía, J. *R. J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 722-724.
79. Fontana, A.; d'Ippolito, G.; D'Souza, L.; Mollo, E.; Parameswaram, P. S.; Cimino, G. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 131-133.
80. Rudi, A.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1434-1436.
81. a) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915. b) Wessig, P.; Müller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051-2063.
82. Baddar, F.-G.; El-Assal, L. S. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1267-1270.
83. Kobayashi, S.; Wakumoto, S.; Yamaguchi, Y.; Wakamiya, T.; Sugimoto, K.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1807-1810.
84. a) Hoffmann, H. M. R.; Krumwiede, D.; Oehlerking, H. H.; Prahst, G. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8999-9018. b) Hu, Y.; Bai, M.; Yang, Y.; Zhou, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2256-2275. c) Xuan, J.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4329-4346.
85. Martínez-Esperón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2213-2216.
86. Saito, S.; Tsuboya, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5042-5047.
87. Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. Á.; García-García, Aguilar, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764-2765.
88. Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565.
89. Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, *2*, 171-196.
90. Barday, M.; Ho, K. Y. T.; Halsall, C. T.; Aïssa C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1756-1759.
91. Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778-2782.
92. Meng, F.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11304-11307.
93. Bharathiraja, G.; Sathishkannan, G.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2670-2674.
94. Chun, Y. S.; Lee, J. H.; Kim, J. H.; Ko, Y. O.; Lee, S.-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6390-6393.
95. a) Kulyk, S.; Dougherty Jr. W. G.; Kassel, W. S.; Zdilla, M. J.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2180-2183. b) Khatri, B. B.; Sieburth, S. McN. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4360-4363.
96. Huang, Y.; Pozo, J. D.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2643-2655.
97. Chen, Y.; Lu, Y.; Li, G.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3838-3841.
98. Partridge, B. M.; Callingham, M.; Lewis, W.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7227-7232.

99. a) Chen, X.; Zhou, Y.; Hong, M.; Ling, Y.; Yin, D.; Wang, S.; Zhang, X.; Rao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3700-3708. b) Zhou, Y.; Chen, X.; Yin, D.; Ling, Y.; Wang, S.; Zhang, X.; Rao, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 999-1007.
100. Chen W.; Tay, J.-H.; Ying, J.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2256-2265.
101. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
102. Yoshida, M.; Yoshikawa, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7143-7148.
103. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441-1444.
104. Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Rosa, F.A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC*, **2007**, 205-212.
105. Ikeda, A. Omote, M.; Kusumoto, K.; Tarui, A.; Sato, K.; Ando, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8886-8892.
106. Cornelissen, L.; Lefrancq, M.; Riant, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3024-3027.
107. Ahammed, S.; Kundu, D.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7391-7398.
108. Hatakeyama, T.; Yoshimoto, Y.; Gabriel, T.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5341-5344.
109. Shirakawa, E.; Sato, T.; Imazaki, Y.; Kimura, T.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2007**, 4513-4515.
110. Madec, D.; Pujol, S.; Henryon, V.; Férézou, J.-P. *Synlett* **1955**, 435-438.
111. Asakura, N.; Hirokane, T.; Hoshida, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 534-537.
112. Yan, W.; Ye, X.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2358-2361.
113. Ye, C.; Qian, B.; Li, Y.; Su, M.; Li, D.; Bao, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3202-3205.
114. Xiao, H.-Q.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Qi, C.-Z.; Liang, Y.-M. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 2041-2043.
115. Mothe, S. R.; Chan, W. H.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5887-5893.
116. Trost, B. M.; Masters, J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2212-2238.
117. Hagihara, N.; Tamura, M.; Yamazaki, H.; Fujiwara, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1961**, *26*, 892-893.
118. Singer, H.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 849-853.
119. Yamazaki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 841-842.
120. Sabourin, E. T. *J. Mol. Catal.* **1984**, *26*, 363-373.
121. Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3486-3487.
122. Trost, B. M.; Matsubara, S.; Caringi, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8745-8746.
123. Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3775-3778.
124. Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11107-11108.
125. Jahier, C.; Zatulochnaya, O. V.; Zvyagintsev, N. V.; Ananikov, V. P.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2846-2849.
126. Trost, B. M.; Harms, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3971-3974.
127. Trost, B. M.; Yang, H.; Thiel, O. R. Frontier, A. J.; Brindle, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2206-2207.
128. Xu, H.-D.; Zhang, R.-W.; Li, X.; Huang, S.; Tang, W.; Hu, W.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 840-843.
129. Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3405-3407.
130. Suginome, M.; Shirakura, M.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438-14439.
131. Ogata, K.; Toyota, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4139-4146.
132. Ventre, S.; Derat, E.; Amatore, M.; Aubert, C.; Petit, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2584-2590.

133. Rivada-Wheelaghan, O.; Chakraborty, S.; Shimon, L. J. W.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6942-6945.
134. Gorgas, N.; Alves, L. G.; Stöger, B.; Martins, A. M. Veiros, L. F.; Kirchner, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8130-8133.
135. Xue, F.; Song, X.; Lin, T. T.; Munkerup, K.; Albawardi, S. F.; Huang, K.-W.; Hor, T. S. A.; Zhao, J. *ACS Omega* **2018**, *3*, 5071-5077.
136. a) Trost, B. M.; Tracy, J. S. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 18-27. b) Boyarskiy, V. P.; Ryabukhin, D.; Bokach, N. A.; Vasilyev, A. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894-5986. c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072. d) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124-8173. e) Salvio, R.; Moliterno, M.; Bella, M. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 340-351.
137. a) Modern Acetylene Chemistry (Ed.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, New York, 1995. b) Zhang, W.; Zheng, S.; Liu, N.; Werness, J. B.; Guzei, I. A.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3664-3665. c) Weissig, P.; Miller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051-2063. d) Campbell, K.; Kuehl, C. J.; Ferguson, M. J.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7266-7267. e) Goldberg, I. H. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191-198.
138. Gan, X.-C.; Zhang, Q.; Jia, X.-S.; Yin, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1070-1073.
139. a) Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778-2782. b) Kong, J.-R.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718-719. c) Komanduri, V.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448-16449. d) Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2016**, *353*, 144-150.
140. Holmes, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6026-6052.
141. Gao, D.-W.; Xiao, Y.; Liu, M.; Liu, Z.; Karunananda, M. K.; Chen, J. S.; Engle, K. E. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3650-3654
142. Meng, F. F.; Xie J.-H.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *ACS Catal.* **2018**, *6*, 5306-5312.
143. Dooley, J. D.; Lam, H. W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4050 - 405.
144. Ikeda, S.-i.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5975-5976.
145. a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2018. b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. c) Ranu, B. C.; Adak, L.; Chattopadhyay, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5609-5612. d) Deussen, H.-J.; Jeppesen, L.; Scherer, N.; Bentzen, F. J. B.; Weber, B.; Weil, V.; Mozer, S. J.; Sauerberg, P. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 363-371. e) Yan, W.; Ye, X.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2358-2361.
146. Pradhan, T. R.; Kim, H. W.; Park, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9930 -9935.
147. Yan, Z.; Yuan, X.-A.; Zhao, Y.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1-6.
148. a) Ogata, K.; Toyota, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4139-4146. b) Conifer, C.; Gunanathan, C.; Rinesch, T.; Hclscher, M.; Leitner, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 333-339. c) Powała, B.; Pietraszuk, C. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 413-418. d) Katayama, H.; Yari, H.; Tanaka, M.; Ozawa, T. F. *Chem. Commun.* **2005**, 4336-4338. e) Kawata, A.; Kuninobu, V.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 836-837. f) Ogoshi, S.; Ueta, M.; Oka, M.; Kurosawa, H. *Chem. Commun.* **2004**, 2732-2733.
149. a) Sakurada, T.; Sugiyama, Y.-k.; Okamoto, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3583-3591. b) Xu, D.; Sun, Q.; Quan, Z.; Wang, X.; Sun, W. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 155 - 159.
150. Babu, M. H.; Dwivedi, V.; Kant, R.; Reddy, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3783 -3786.

151. Hou, J.; Ee, A.; Feng, W.; Xu, J.-H.; Zhao, Y.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5257-5263.
152. Upon standing in ambient light, the enynes begin to isomerize to the Z-isomer over a period of weeks. Irradiation of enyne **3.2** (99% E:Z) with [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbpy)]PF<sub>6</sub> afford a 80:20 (E:Z) mixture. Ir-based photocatalysts are known to promote E/Z isomerization; Zhan, K.; Li, Y. Visible-Light Photocatalytic E to Z Isomerization of Activated Olefins and Its Application for the Syntheses of Coumarins. *Catalysts* **2017**, *7*, 337-346
153. Previous reports (ref. 19) of an analogous Co complex Co(dppp)Br<sub>2</sub> exhibited redox potentials of E<sub>1/2</sub> ≈ -0.6 V. The photocatalyst 4CzIPN has redox potentials capable of reducing such a complex (E<sup>\*/P+</sup> = +1.35 V).
154. Arora, A.; Weaver, J. D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3996-3999
155. Yamada, Y.; Momose, D.; Iguchi, K.; Sugiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 921.
156. a) Bagal, S. K.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Marquez, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9100-9108; b) Kim, J.; Ashenhurt, J. A.; Movassaghi, M. *Science* **2009**, *324*, 238-241
157. Nugent, B. M.; Williams, A. L.; Prabhakaran, E. N.; Johnston, J. N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8877-8888.
158. Liu, G.; Xin, Z.; Pei, Z.; Hajduk, P. J.; Abad-Zapatero, C.; Hutchins, C. W.; Zhao, H.; Lubben, T. H.; Ballaron, S. J.; Haasch, D. L.; Kaszubska, W.; Rondinone, C. M.; Trevillyan, J. M.; Jirousek, M. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4232-4235.
159. Gerrard, S. R.; Edrees, M. M.; Bouamaied, I.; Fox, K. R.; Brown, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5087-5096.
160. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.