

Université de Montréal

Synthèse de macrocycles par réaction de métathèse et application en débit continu

Par

Michaël Raymond

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention
du grade de

Philosophiae doctor (Ph. D.) en chimie

Août 2016

© Michaël Raymond, 2016

Cette thèse de doctorat est dédiée à ma mère Chantal, mes grands-parents Marcel et Adélia, ma copine Serena ainsi que mes amis Frédéric, Marjolaine et Tony qui m'ont grandement aidé à grandir au cours de ces cinq années de doctorat et à devenir quelqu'un de meilleur.

Résumé

La réaction de macrocyclisation par métathèse est une réaction clé en synthèse organique et qui comporte de nombreux défis. Les méthodes traditionnelles de macrocyclisation impliquent par exemple la haute dilution du mélange réactionnel et l'emploi d'une pompe seringue. Dans cette thèse de doctorat, une méthode qui évite l'emploi des techniques de haute dilution a été développée. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de cyclophanes macrocycliques. De plus, la synthèse totale de la néomarchantine A, un macrocycle bisbibenzylique, a été réalisée en 12 étapes à partir de produits commercialement disponibles avec un couplage d'Ullmann, un couplage de Wittig et une macrocyclisation par métathèse comme réactions clés. La chimie en débit continu, une méthode facilement applicable en milieu industriel, a été explorée. Cette technologie a été appliquée à l'étape clé de macrocyclisation par métathèse pour la synthèse de la néomarchantine A ainsi que pour la synthèse d'un musc macrocyclique breveté par la compagnie « International Flavors and Fragrances (IFF) ».

Mots clés : Macrocyclisation, haute concentration, néomarchantine A, muscs macrocycliques, cyclophanes macrocycliques, débit continu

Summary

The macrocyclic metathesis reaction is a key reaction in organic synthesis and possesses numerous challenges. Traditional methods typically involve high dilution conditions and the use of a syringe pump. In this doctoral thesis, a method that avoids the use of dilution techniques has been developed. This method has been applied to the synthesis of macrocyclic cyclophanes. Furthermore, total synthesis of neomarchantin A, a bisbibenzyl macrocycle, has been done in 12 steps from commercially available reagents with an Ullmann coupling, a Wittig coupling and a macrocyclic metathesis reaction as key steps. Continuous flow chemistry, a method easily applicable in an industrial setting, has been explored. This technology was applied to the key macrocyclization step of the neomarchantin A and for the synthesis of a macrocyclic musk patented by International Flavors and Fragrances (IFF).

Key words : Macrocyclization, high concentration, neomarchantin A, macrocyclic muscs, macrocyclic cyclophanes, flow chemistry

Table des matières

Chapitre 1 : Synthèse de macrocycles	1
1.1 Les macrocycles	1
1.2 Défis associés à la macrocyclisation	2
1.3 Réaction de métathèse d'oléfines	5
1.4 Métathèse macrocyclique	11
1.5 Défis de la métathèse macrocyclique	13
1.6 Cyclophanes et muscs macrocycliques	19
Chapitre 2 : Synthèse de cyclophanes macrocycliques à plus haute concentration ²³	
2.1 But du projet de recherche	23
2.2 Résultats	23
2.2.1 Essais préliminaires, tension de surface et caractérisation	23
2.2.2 Évaluation du MTBE dans un tube scellé	29
2.2.3 Évaluation de la réaction de la macrocyclisation au micro-onde	31
2.2.4 Étendue de la réaction de macrocyclisation : Synthèse des précurseurs	35
2.2.5 Étendue de la réaction de macrocyclisation: Cyclisations	41
2.2.6 Produit dérivé d'hydrogénation	43
2.3 Conclusions	44
Chapitre 3 : Synthèse de la néomarchantine A	45
3.1 Introduction	45
3.1.1 Composés bisbibenzyliques	45
3.1.2 Réactions clés pour la synthèse des composés bisbibenzyliques	47
3.1.3 Néomarchantine A	54
3.1.4 Première synthèse totale de la néomarchantine A	55
3.1.5 Chimie en débit continu	58
3.2 But du projet	61
3.3 Approche rétrosynthétique	62
3.4 Synthèse	63
3.4.1 Synthèse de l'éther de biaryle A et réaction d'Ullmann	63
3.4.2 Synthèse de l'éther de biaryle B	70
3.4.3 Synthèse du précurseur de macrocyclisation	73

3.4.4 Macrocyclisation pour former la néomarchantine A	77
3.4.5 Fin de la synthèse de la néomarchantine A	85
3.4.6 Caractérisation de la néomarchantine A.....	86
3.5 Conclusion	89
3.6 Perspectives	91
Chapitre 4 : Procédures expérimentales.....	95
Références	96
Appendix 1 : IFF Project.....	103
A1.1 Note	103
A1.2 Abstract	103
A1.3 Introduction.....	103
A1.4 Results and Discussion.....	105
A1.5 Summary and Outlook	123
Appendix 2 : Procedures and Characterization Data for Chapter 2.....	125
A2.1 General.....	125
A2.2 Surface Tension Data.....	126
A2.3 Procedures and Characterization of Precursors	127
A2.4 Procedures and Characterization of Macrocycles	137
A2.5 Characterization Spectrums	142
S1.6 Chrystallographic Data for Compound 2.3.....	172
Appendix 3 : Procedures and Characterization Data for Chapter 3.....	175
A3.1 General.....	175
A3.2 Procedures and Characterization for biarylether A 3.61	176
A3.3 Procedures and Characterization for phosphonium salt B 3.60.....	176
A3.4 Procedures and Characterization for the Macrocyclic Precursor 3.58.....	178
A3.5 Procedures and Characterization for the End of the Synthesis	182
A3.6 Characterization Spectrums	184

Liste des figures

Figure 1. Différents macrocycles.....	1
Figure 2. Représentation d'une réaction de macrocyclisation.....	2
Figure 3. Représentation d'un PEG.....	3
Figure 4. Principe de séparation de phases.....	4
Figure 5. Différentes réactions de métathèse.....	6
Figure 6. Intermédiaire proposés pour la réaction de métathèse.....	7
Figure 7. Différents catalyseurs de métathèse d'oléfines.....	8
Figure 8. Mécanisme de la métathèse croisée.....	10
Figure 9. Catalyseurs sélectifs pour l'alcène Z en macrocyclisation.....	18
Figure 10. [2.2]metacyclophane et [2.2]paracyclophane.....	19
Figure 11. Exemples de cyclophanes macrocycliques.....	20
Figure 12. Exemple de différents muscs.....	22
Figure 13. Rayon-X du cyclophane macrocyclique 2.3.....	26
Figure 14. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEG ₄₀₀ dans une solution de MTBE.....	27
Figure 15. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEGDME ₅₀₀ dans une solution de MTBE.....	28
Figure 16. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEG ₄₀₀ dans une solution d'EtOAc.....	29
Figure 17. Variation de la concentration de la réaction de macrocyclisation.....	34
Figure 18. Structure de la néomarchantine A.....	45
Figure 19. Différentes classes des composés bisbibenzyliques et acide lunularique.....	46
Figure 20. Différents couplages pour former les composés bisbibenzyliques.....	47
Figure 21. Néomarchantine A et Marchantia polymorpha.....	54
Figure 22. Numérotation des composés 3.1 et 3.37.....	55
Figure 23. Deuxième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.....	56
Figure 24. Troisième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.....	57
Figure 25. Quatrième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.....	58
Figure 27. Schéma d'un réacteur « Tube-in-Tube » ¹¹²	60
Figure 28. Approche rétrosynthétique de la néomarchantine A 3.1.....	62
Figure 29. Éther de biaryle A 3.61 et éther de biaryle B 3.60.....	63
Figure 30. Changement de groupement fonctionnel sur l'aryle.....	70
Figure 31. Montage de la réaction de métathèse en débit continu.....	82
Figure 32. Rappel du numéro des positions des composés 3.1 et 3.37.....	87

Liste des tableaux

Tableau 1. Conditions initiales.....	24
Tableau 2. Optimisation de la réaction de métathèse dans le PEGDME ₅₀₀ /MTBE et dans un tube scellé.....	30
Tableau 3. Optimisation des différents types de PEG avec le MTBE et dans un tube scellé.	31
Tableau 4. Optimisation de la réaction de métathèse pour différents paramètres au micro-onde.	32
Tableau 5. Optimisation de la réaction de métathèse avec différents pourcentages de PEGDME ₅₀₀ au micro-onde.	33
Tableau 6. Synthèse de précurseurs de métathèse par double estérification.....	35
Tableau 7. Synthèse de précurseurs de métathèse par mono ou double estérification.....	35
Tableau 8. Synthèse de précurseurs de métathèse: Estérification.	37
Tableau 9. Synthèse de précurseurs de métathèse: Amidation.	38
Tableau 10. Synthèse de précurseurs de métathèse: Saponification.	39
Tableau 11. Synthèse de précurseurs de métathèse incorporant un acide aminé.....	40
Tableau 12. Cyclisation des précurseurs de métathèse avec différentes grandeurs de cycle...	41
Tableau 13. Cyclisation des précurseurs de métathèse incorporant un acide aminé.....	42
Tableau 14. Couplage d'Ullmann de l'éther de biaryle A: Bromoaldéhyde.....	66
Tableau 15. Couplage d'Ullmann de l'éther de biaryle A: Bromoaldéhyde protégé.....	67
Tableau 16. Couplage d'Ullmann de l'éther de biaryle A: Ester de brome.....	68
Tableau 17. Première hydrogénation.....	73
Tableau 18. Double réduction.	75
Tableau 19. Macrocyclisation: Addition lente.....	77
Tableau 20. Macrocyclisation bain d'huile: Concentration et quantité de catalyseur dans le CH ₂ Cl ₂	78
Tableau 21. Macrocyclisation bain d'huile: Catalyseurs dans le CH ₂ Cl ₂	79
Tableau 22. Macrocyclisation bain d'huile: Différents solvants.	79
Tableau 23. Macrocyclisation bain d'huile: Catalyseurs dans le toluène.	80
Tableau 24. Macrocyclisation en débit continu: G2 et toluène.....	82
Tableau 25. Macrocyclisation en débit continu: GH2 et toluène.	83
Tableau 26. Macrocyclisation en débit continu: Concentration, temps, catalyseur.....	84
Tableau 27. Données RMN de l'intermédiaire 3.37 de la neomarchantin A.....	87
Tableau 28. Données RMN de la neomarchantin A 3.1.....	88
Tableau 29. Surface Tension of a PEGDME ₅₀₀ /MTBE Mixture	126
Tableau 30. Surface Tension of a PEG ₄₀₀ /MTBE Mixture.....	126

Tableau 31. Surface Tension of a PEG₄₀₀/EtOAc Mixture	127
---	------------

Liste des abréviations

^1H	RMN du proton
^{13}C	RMN du carbone 13
Ac	Acétate
ADMET	Macrocyclisation par métathèse de diènes acycliques
aq	aqueux
Ar	Aryle
Atm	Atmosphère
AVM	Macrocycle arylènevinylène
BHT	Hydroxytoluène butylé
Bn	Benzyle
br	Large (en RMN)
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CM	Métathèse croisée
Conc.	Concentration
Cy	Cyclohexyle
°	Degré
°C	Degré Celsius
<i>o</i> -DCB	<i>o</i> -Dichlorobenzène
DCC	Dicyclocarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
δ	Déplacement chimique
Dép.	Départ
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthyl formamide
DMSO	Diméthyl sulfoxyde
d	Doublet (en RMN)

dd	Doublet de doublet (en RMN)
dt	Doublet de triplet (en RMN)
e.e.	Excès énantiomère
éq.	Équation
équiv.	Équivalents
Et	Éthyle
g	Gramme
G1	Catalyseur de Grubbs de 1 ^{ère} génération
G2	Catalyseur de Grubbs de 2 ^e génération
GH1	Catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 1 ^{ère} génération
GH2	Catalyseur de Grubbs-Hoveyda de 2 ^e génération
8-HQ	8-Hydroxyquinoline
h	Heure
HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
IFF	International Flavors & Fragrances
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de couplage
L	Ligand
MHz	Mégahertz
Mes	Mesitylène
MeOH	Méthanol
Me	Méthyle
mg	Milligramme
mM	Millimolaire
min.	Minute
M	Molaire
mol %	Pourcentage molaire

MOM	Méthoxyméthyl éther
MS	Spectrométrie de masse
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyléther
m	Multiplet
NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NHC	<i>N</i> -hétérocyclique
NOESY	Spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire
<i>o</i>	Ortho
Ox.	Oxydation
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pd/C	Palladium sur charbon
<i>p</i>	Para
PEG	Polyéthylène glycol
PEG ₁₉₀	Polyéthylène glycol de masse molaire 190
PEG ₄₀₀	Polyéthylène glycol de masse molaire 400
PEGDME ₅₀₀	Polyéthylène glycol diméthyléther de masse molaire 500
PEG ₁₁₀₀ pluronic	Polyéthylène glycol de masse molaire 1100 pluronic
Phen	Phénanthroline
PPG ₄₂₅	Polypropylène glycol de masse molaire 425
Prod.	Produit
%	Pourcentage
q	Quadruplet (en RMN)
R	Groupement général
RCM	Métathèse de fermeture de cycle
Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROM	Métathèse d'ouverture de cycle
ROMP	Polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle
s	Singulet (en RMN)

S _N 2	Substitution nucléophile bimoléculaire.
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
SG	Catalyseur de Stewart-Grubbs
TBS	<i>tert</i> -Butylsilane
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TCB	Trichlorobenzène
Temp.	Température
Tf	Triflate
THF	Tétrahydrofurane
tp	Température pièce
Ts	Tosyle
t	Triplet (en RMN)
TTTA	tris-((1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazoyl)methyl)amine
μw	Micro-onde
X	Halogène

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais remercier mon superviseur de recherche, le professeur Shawn Collins. Tu m'as aidé à me développer de différentes façons tant sur le plan professionnel que personnel. Je vais définitivement garder en mémoire ta grande curiosité et ton support constant dans mes projets. Merci de m'avoir épaulé dans toutes mes études et de m'appuyer dans mon changement de carrière vers la médecine. Je n'oublierai jamais ça! J'aimerais aussi remercier mon comité de thèse qui m'a donné des conseils tout au long de mon parcours et qui a pris le temps de lire et de corriger cette thèse de doctorat.

J'aimerais remercier mes collègues qui m'ont suivi au cours de ces cinq dernières années. J'aimerais d'abord remercier Mike Holtz-Mulholland et Antoine Caron. Vous avez été d'excellents partenaires de laboratoire et je n'oublierai jamais le temps passé ensemble dans le S-320. Merci Mike pour les bonnes conversations musicales et Antoine pour ton soutien et ta présence constante. J'aimerais remercier Anna Vlasova et Augusto César Hernandez-Perez. Je n'oublierai jamais le temps passé au Kung Fu et les belles discussions que nous avons eues. Merci Anna pour les nombreux rires et Augusto pour ce que tu m'as appris, tant sur les plans personnel que physique. J'aimerais aussi remercier spécialement Jeffrey Santandrea et Mylène De Léséleuc. Merci Jeff pour les belles discussions, les corrections de mes diapositives et le beau voyage que nous avons fait ensemble en Europe et merci à toi Mylène d'avoir été présente au cours des neuf dernières années à partir d'Ottawa et des belles discussions que nous avons eues. J'aimerais remercier particulièrement mes stagiaires Julien Masset et Amaury Dubart que j'ai eu la chance de superviser. Bravo les gars, je vous souhaite plein de succès, cela a été un plaisir de vous côtoyer. J'aimerais aussi remercier mes autres collègues que j'ai eu la chance de côtoyer comme Clémentine Minozzi, Éric Godin, Émilie Morin, Shawn Parisien-Colette, Sandra Baltatu, Florence Josse et Youssouf Sanogo. J'aimerais aussi remercier Vanessa Kairouz pour m'avoir aidé avec la chimie en débit continu.

J'aimerais remercier ma famille qui a été là pour moi. J'aimerais remercier ma mère Chantal de m'avoir toujours soutenu, pour ton amour et de m'avoir incité à persévérer. J'aimerais remercier mon père Julien pour son support et attention. J'aimerais aussi remercier Marcel, Adélia, Benoît et Mario pour leur amour et la source d'inspiration qu'ils m'ont apportée. J'aimerais remercier ma copine Serena pour ton amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien, et les nombreux projets présents et futurs que nous partageons ensemble. J'aimerais

remercier particulièrement mes amis Frédéric, Tony et Marjolaine pour m'avoir amené à grandir comme personne, ainsi que toutes les autres personnes que j'ai eu la chance de côtoyer.

Chapitre 1 : Synthèse de macrocycles

1.1 Les macrocycles

Les macrocycles sont des molécules ayant plus de 12 atomes dans leur cycle et possèdent de nombreuses propriétés intéressantes dans divers domaines¹. Par exemple, ces molécules peuvent être utilisées en parfumerie, en chimie médicinale et en biologie (**Figure 1**). Du côté de la parfumerie, les muscs macrocycliques ont parfois une fragrance plaisante à l'odorat et par conséquent, sont produites sur de grandes échelles à chaque années². Dans cette catégorie, il est possible de retrouver par exemple la muscone³ **1.1** et la civétone⁴ **1.2**. Du côté de la chimie médicinale, les macrocycles sont très présents pour le traitement de nombreuses maladies¹. Par exemple, il est possible de retrouver les très populaires érythromycine⁵ **1.3** et vancomycine⁶ **1.5** qui sont de puissants antibiotiques. Du côté de la biologie, on retrouve l'hème **1.4**, un cofacteur qui permet le transport de l'oxygène⁷.

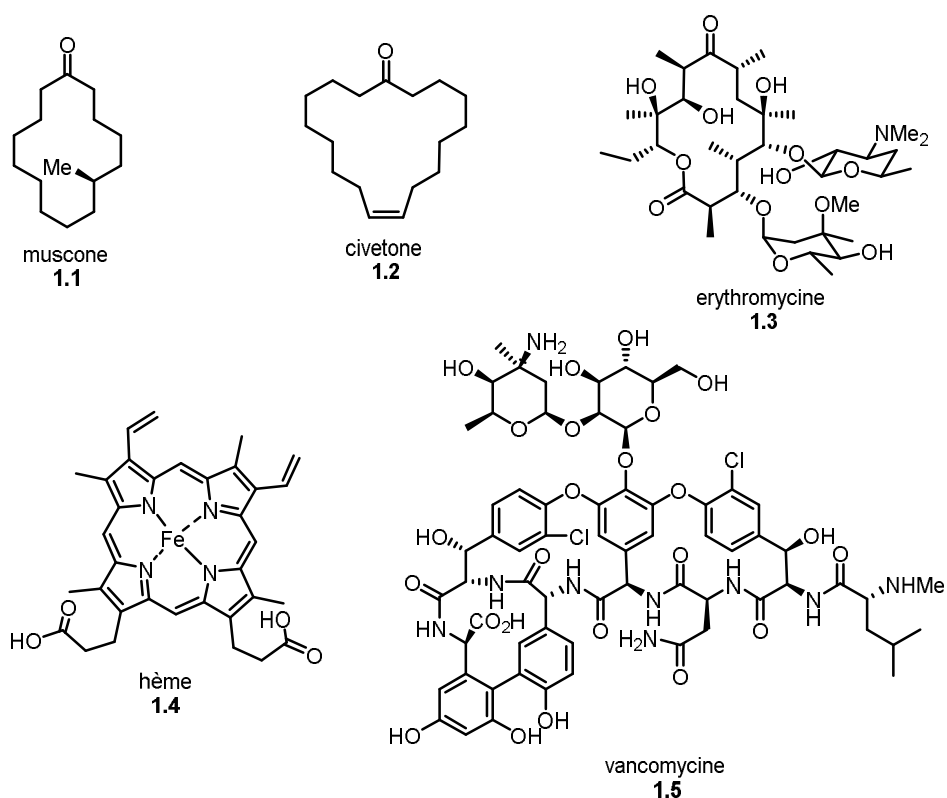


Figure 1. Différents macrocycles.

Depuis les dernières années, la synthèse des macrocycles a été d'un grand essor et ces molécules ont été étudiées par plusieurs groupes de recherche. La synthèse du centre

macrocyclique comporte parfois de nombreux défis ce qui rend leur utilisation difficile en milieu industriel.

1.2 Défis associés à la macrocyclisation

Afin de décrire de façon générale une réaction de macrocyclisation, prenons exemple de la cyclisation d'un précurseur possédant un cylindre bleu pour représenter la partie centrale de la molécule (**Figure 2**). Sur cette figure, on peut voir qu'un catalyseur réagit d'abord avec un des groupements fonctionnels de la molécule cible (cercles). Ensuite, le site où est lié le catalyseur peut soit être impliqué dans une réaction de cyclisation intramoléculaire ou dans un processus intermoléculaire. Généralement, la vitesse de formation du macrocyclique est typiquement lente ce qui rend difficile la formation du cycle, car d'autres processus chimiques comme des réactions d'oligomérisation et de dégradation peuvent entrer en jeu. Ainsi, l'oligomérisation de la molécule devient facilitée.

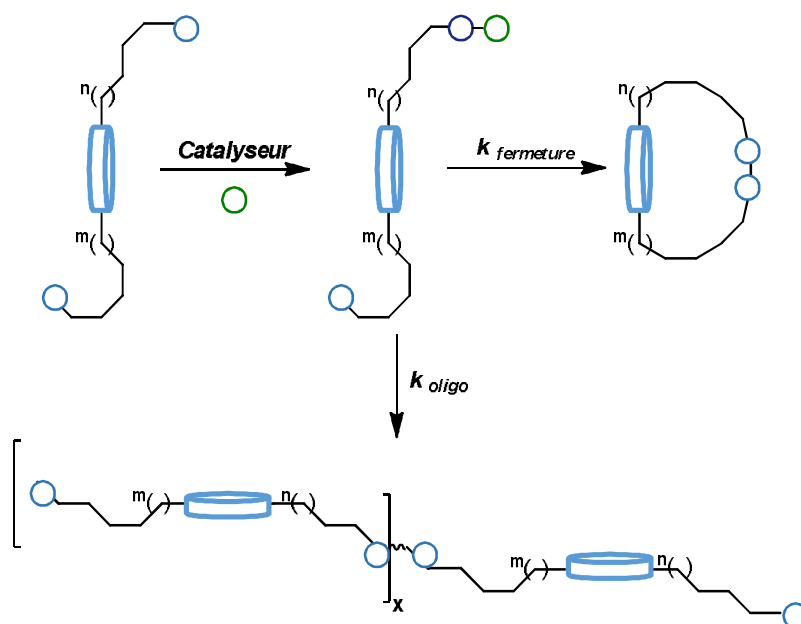


Figure 2. Représentation d'une réaction de macrocyclisation.

Afin d'éviter la formation d'oligomères, il est premièrement possible de construire un substrat qui adopte une conformation qui rapproche les deux extrémités du précurseur dans le but d'accélérer la vitesse du processus intramoléculaire⁸. Malheureusement, cette stratégie se limite au substrat que l'on désire synthétiser et n'est pas une stratégie de macrocyclisation générale. En second lieu, il est possible d'effectuer la réaction dans des conditions de haute

dilution ou d'ajouter lentement le catalyseur et le substrat au mélange réactionnel. Dans le cas de la haute dilution, les espèces réactives sont placées dans un milieu dilué de manière à limiter les interactions entre elles⁹. Elles sont alors plus éloignées les unes des autres, ce qui permet de favoriser les réactions intramoléculaires et de diminuer la vitesse de la réaction d'oligomérisation. D'autre part, il est possible d'ajouter lentement le substrat et/ou le catalyseur au mélange réactionnel à l'aide d'une pompe seringue. Ainsi, cela permet de garder une faible concentration des espèces réactives dans le milieu réactionnel tout au long de la réaction. Malheureusement, ces stratégies requièrent l'emploi de grandes quantités de solvants ou l'utilisation contraignante d'une pompe seringue, ce qui rend leur application problématique en milieu industriel.

Dans le groupe Collins, des méthodes plus efficaces ont été développées afin de limiter les problèmes de dilution en macrocyclisation. Par exemple, l'une d'entre elle est la technique de séparation de phases¹⁰. Cette technique consiste à créer un mélange de solvants agrégés qui ressemble à un mélange biphasique par l'utilisation du polyéthylène glycol (PEG) (**Figure 3**) comme cosolvant. Ce dernier possède de nombreux avantages comme d'être un solvant vert, peu coûteux, peu volatile et stable thermiquement¹¹. De plus, sa polarité le rend soluble dans les solutions aqueuses et, en fonction de la longueur de sa chaîne polymérique, ses propriétés peuvent être contrôlées. Il est aussi connu pour former des structures agrégées en solution aqueuse¹². Par exemple, certains médicaments ne peuvent être administrés par intraveineuse puisqu'ils sont peu solubles en milieu aqueux¹³. Alors, le PEG peut être utilisé pour stabiliser son transport dans le sang.

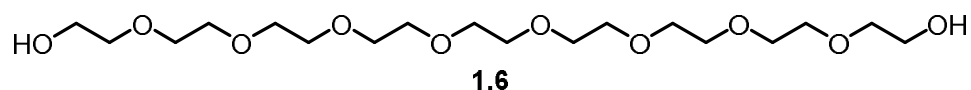


Figure 3. Représentation d'un PEG.

Comme démonstration de principe de la séparation de phases, il a été montré dans notre groupe de recherche qu'il est possible d'utiliser un mélange de PEG₄₀₀ et de méthanol pour le couplage oxydatif Glaser-Hay avec du cuivre (**éq. 1.2**)¹⁰. Cette technique n'emploie pas un classique mélange biphasique aqueux/organique. Lorsque le PEG est mélangé à un autre solvant comme le méthanol, il forme des agrégats en solution. La formation de ces agrégats a été démontrée dans le méthanol par la mesure de la tension de surface à différents ratios de PEG¹⁴ (**Figure 4**). Des études mécanistiques ont été par la suite menées afin de mieux

comprendre la technique de séparation de phase, mais cette fois appliquée au couplage de Glaser-Hay.

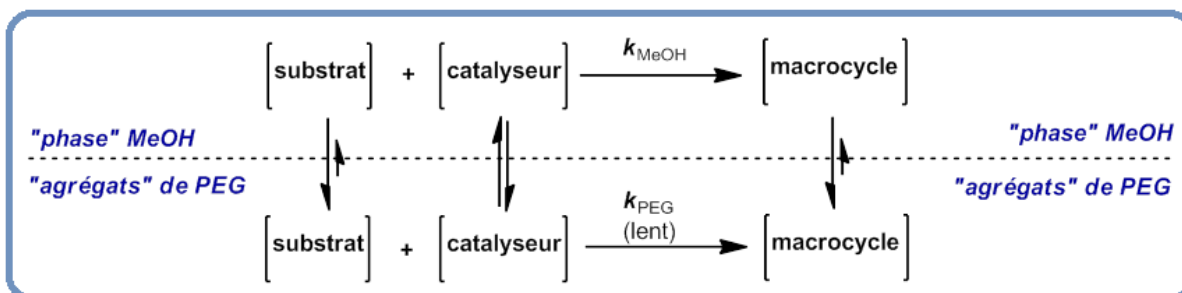
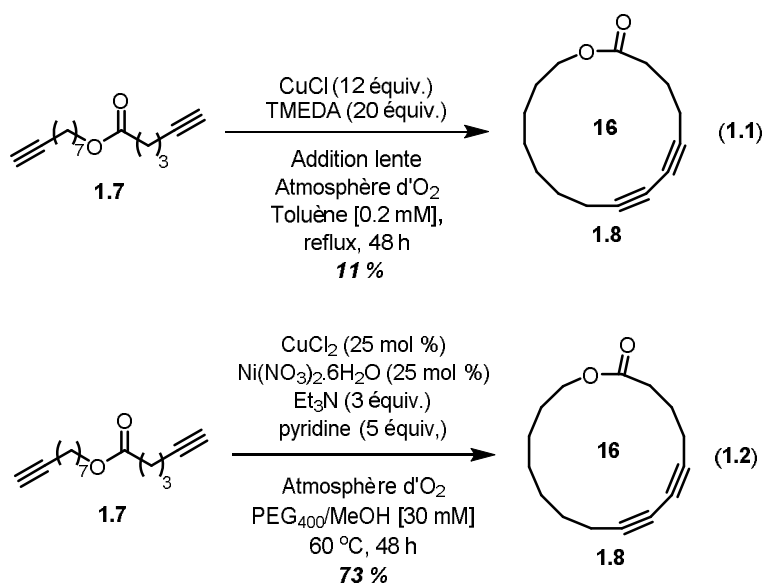


Figure 4. Principe de séparation de phases.

Une première constatation amenée par cette étude est que les substrats de départ se solubiliserait préférentiellement à l'intérieur des agrégats de PEG et diffuseraient lentement dans la phase avec le méthanol puisqu'on assume que l'intérieur des agrégats de PEG serait lipophile. Cet aspect a été démontré par des études UV¹⁴. Lorsque la réaction de Glaser-Hay est effectuée à haute concentration dans du méthanol seulement, la réaction est très rapide et une polymérisation majoritaire du produit de départ est observée. Inversement, lorsque la réaction est effectuée dans le PEG seulement, l'effet inverse est observé et seulement du matériel de départ est récupéré. Ainsi, selon ses observations, il a été suggéré que la réaction de macrocyclisation pourrait être favorisée. L'addition lente du substrat de départ se trouve à être imitée par la diffusion lente du substrat de départ entre les « phases » de la réaction.

Afin de démontrer le potentiel de cette technique, la synthèse de la macrolactone **1.8** a été effectuée (éq. **1.1**)¹⁰. Dans les conditions typiquement utilisées, un rendement de 11 % seulement est observé pour la transformation du diyne de départ **1.7** vers le produit macrocyclique **1.8**. La technique d'addition lente du substrat a aussi été utilisée afin d'améliorer les rendements. En utilisant la technique de séparation de phases et en utilisant un mélange de PEG₄₀₀ et de méthanol, il a été possible d'augmenter la concentration de la réaction par un facteur de 150 et les rendements par un facteur de sept comparativement aux conditions traditionnelles de macrocyclisation (éq. **1.2**). Ainsi, il est possible d'utiliser moins de solvant, de réduire la formation indésirable de polymères et d'augmenter les rendements pour cette réaction de macrocyclisation.



En conclusion, la découverte de ce nouveau système a permis de ne plus utiliser une addition lente et de réduire la quantité de solvant utilisée pour une réaction de macrocyclisation ciblée. Par contre, d'autres réactions de macrocyclisation existent et il serait intéressant de pouvoir l'appliquer de façon plus générale. Par exemple, l'application de cette technique pour une réaction de métathèse, qui a valu le prix Nobel de 2005 aux professeurs Chauvin¹⁵, Schrock¹⁶ et Grubbs¹⁷ pour leur contribution au développement de cette réaction, serait d'un atout précieux.

1.3 Réaction de métathèse d'oléfines

Par définition, la réaction de métathèse d'oléfines est une réaction qui échange les substituants autour d'un ou plusieurs alcènes dans le but de former de nouveaux liens carbone-carbone (**Figure 5**)¹⁸. Cette réaction est robuste, versatile et efficace en synthèse organique puisqu'elle peut se faire de façon catalytique. Différents types de réactions de métathèse existent comme la métathèse croisée (CM), la polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP), la polymérisation par métathèse acyclique de diènes (ADMET) et la métathèse de fermeture de cycle (RCM).

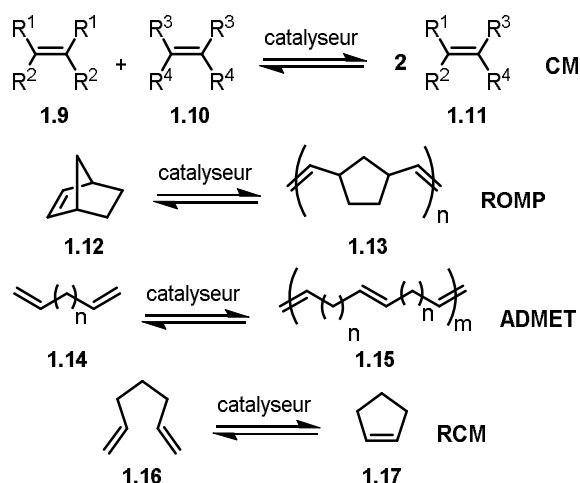
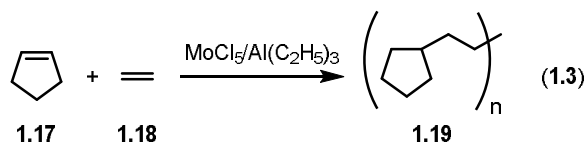


Figure 5. Différentes réactions de métathèse.

L'inspiration pour la réaction de métathèse d'oléfines catalysée au ruthénium comme nous la connaissons aujourd'hui provient essentiellement des travaux de Ziegler¹⁹ et de Natta²⁰ sur la polymérisation d'oléfines. Les auteurs ont observé qu'il est possible de polymériser le cyclopentène **1.17** et l'éthylène **1.18** pour former de longues chaînes polymériques **1.19** avec des catalyseurs de zinc, molybdène, tungstène et d'aluminium (éq. **1.3**). Les auteurs ont aussi remarqué la formation de chaînes linéaires de carbones découlant d'un échange possible des substituants autour des alcènes.



Un peu plus tard, des chimistes de la compagnie Phillips Petroleum Co. ont remarqué une disproportionation des produits en éthylène et en butène lorsqu'un mélange de propylène est chauffé en présence d'un catalyseur de molybdène et d'aluminium²¹. C'est en 1970 qu'un premier mécanisme expliquant la distribution de ces produits a été proposé par Chauvin. En effet, il a été proposé qu'un intermédiaire cyclique à quatre membres **1.22** soit à l'origine de la distribution des différents produits de métathèse (**Figure 6**)²². Ce mécanisme expliquerait le mélange statistique des produits de disproportionation obtenu, car plusieurs façons existent pour placer les substituants autour de l'intermédiaire. De son côté, le professeur Grubbs a aussi suggéré la présence de l'intermédiaire à quatre membres **1.22**, mais il a aussi proposé un possible intermédiaire à cinq membres **1.25** qui inclus le métal dans le cycle²³.

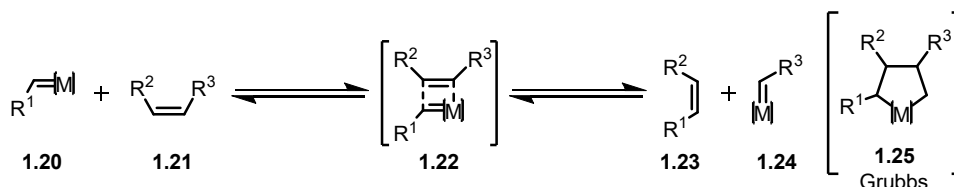
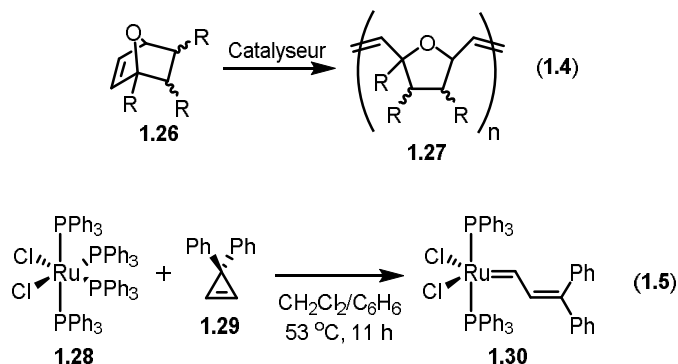


Figure 6. Intermédiaires proposés pour la réaction de métathèse.

Les travaux subséquents par Grubbs ont démontré que certains systèmes catalytiques peuvent permettre la polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle (ROMP) à partir de monomères tendus **1.26** (éq. 1.4)²⁴. À ce moment, les réactions de métathèse demeurent difficiles à être réalisées et les catalyseurs utilisés sont sensibles aux solvants protiques et difficiles à être manipulés. Alors, le groupe de Grubbs a désiré développer un catalyseur qui est plus résistant et plus facilement manipulable expérimentalement. En mélangeant le cyclopropène **1.29** avec le complexe de ruthénium **1.28**, il a été possible de synthétiser l'alkylidène de ruthénium **1.30** (éq. 1.5)²⁵.



Lorsque ce catalyseur a été soumis à une réaction de ROMP avec le norbornène et du norbornène deutéré, il a été possible de démontrer que la polymérisation peut être arrêtée et relancée avec ce catalyseur. Les auteurs ont pu conclure cette affirmation en observant la présence des deutériums et leur disparition. En effet, il a été le premier catalyseur de ruthénium manipulable sans précautions particulières synthétisé pour la réaction de métathèse. Depuis les dernières années, différents groupes de recherche se sont penchés sur le développement de nouveaux catalyseurs pour la réaction de métathèse. Par exemple, il y a des catalyseurs dérivés du chrome²⁶, tungstène²⁷, molybdène²⁸ et dérivés de différents métaux de transition qui ont été développés. Ces catalyseurs sont généralement plus sensibles et difficiles à manipuler que les catalyseurs à base de ruthénium. Dans cette thèse, ces catalyseurs ne

seront pas décrits puisque mes efforts de recherche se sont centrés sur les catalyseurs de ruthénium qui sont plus facilement applicables de façon générale.

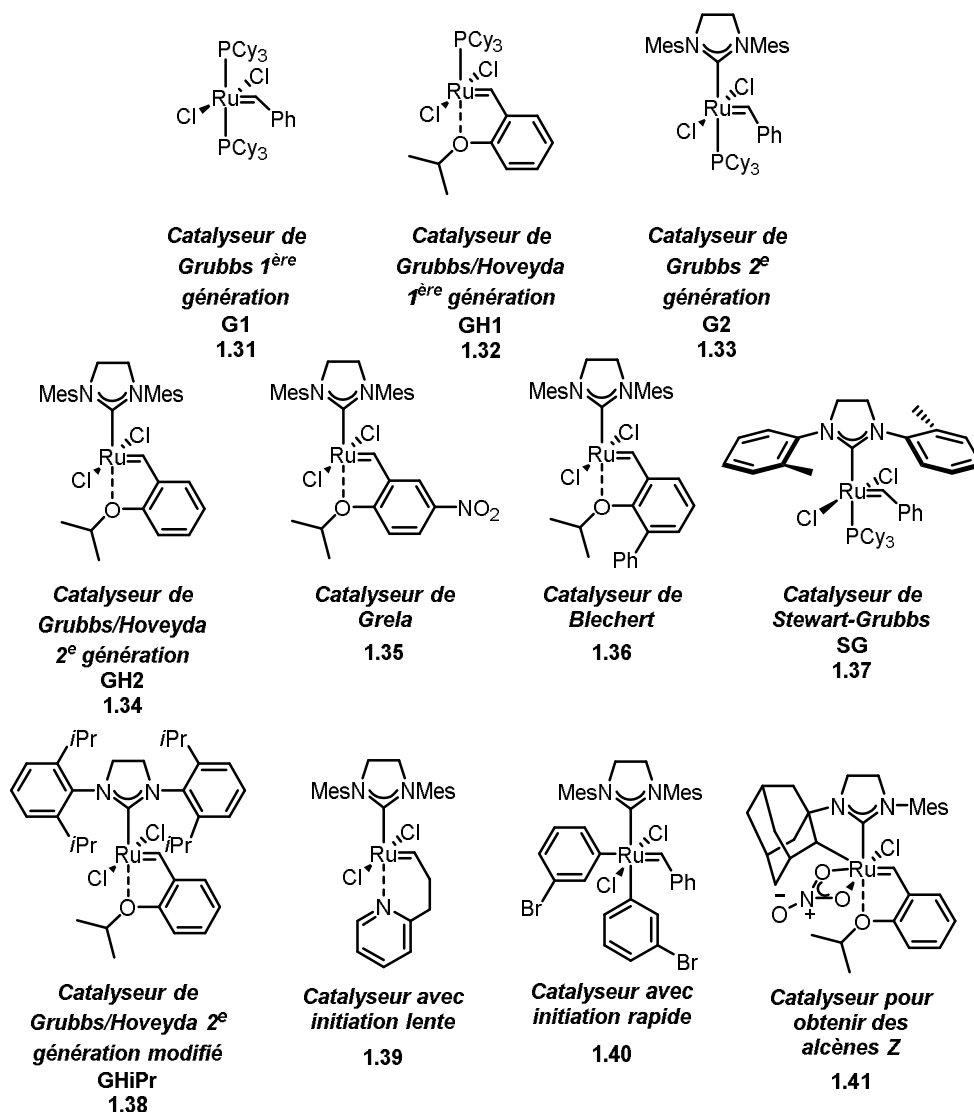


Figure 7. Différents catalyseurs de métathèse d'oléfines.

Un des premiers catalyseurs qui a été commercialisé, a été le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération **1.31 (G1)**²⁹. Ce catalyseur est utile dans bien des cas, mais requiert typiquement l'emploi d'une quantité importante de catalyseur. Le professeur Hoveyda a aussi développé un catalyseur similaire qui possède un groupement isopropyle benzalkylidène, le catalyseur Grubbs-Hoveyda de première génération **1.32 (GH1)**³⁰. Dans un deuxième temps, des catalyseurs de 2^e génération ont été développés. Ces catalyseurs possèdent un groupement N-hétérocyclique (NHC) au lieu d'un groupement phosphine. Par exemple, les catalyseurs de Grubbs de 2^e génération **1.33 (G2)**³¹ et Grubbs-Hoveyda de 2^e génération **1.34 (GH2)**³² ont été

préparés. L'ajout d'un ligand NHC sur ces catalyseurs a permis de conférer au ruthénium une meilleure stabilité et réactivité en réaction de métathèse croisée. Un autre catalyseur important qui a été développé est le catalyseur de Stewart-Grubbs **1.37 (SG)**³³. Ce catalyseur, par son encombrement stérique moins élevé par rapport aux autres catalyseurs, permet d'accommoder des alcènes plus stériquement encombrés ce qui lui permet d'avoir une plus grande réactivité comparativement aux autres catalyseurs de 2^e génération³⁴. D'autres groupes se sont par la suite penchés sur la synthèse d'autres catalyseurs qui ont des propriétés particulières. Par exemple, le groupe de Blechert a effectué une légère modification sur le catalyseur **GH2** qui permet d'affaiblir la liaison Ru-O³². Ainsi, le catalyseur **1.36** possède une réactivité accrue. De son côté, le professeur Grela a démontré qu'en ajoutant un groupement électroattracteur sur le catalyseur dérivé du catalyseur **GH2**, il est possible de former le catalyseur **1.35** qui se trouve à affaiblir la liaison Ru-O et ainsi avoir une réactivité accrue tout comme le catalyseur de Blechert **1.36**³⁵. Une autre amélioration peut être faite au catalyseur **GH2**. Cette fois-ci, des groupements isopropyles remplacent les groupements méthyles sur le catalyseur **GH2**³³. Ainsi, le catalyseur **1.38 (GHiPr)** possède une meilleure stabilité que le catalyseur **GH2**. D'un autre côté, il peut parfois être utile de ralentir la vitesse d'initiation du catalyseur, afin, par exemple, de pouvoir mieux contrôler une réaction de polymérisation en faisant varier les températures réactionnelles. Ainsi, le catalyseur de ruthénium possédant un groupement pyridine **1.39** a été synthétisé³⁶. Inversement, la vitesse d'initiation peut être accélérée afin de travailler à plus basse température. Alors, le catalyseur possédant des bromo-aryles **1.40** a été synthétisé par le groupe de Grubbs³⁷. Finalement, il peut parfois être nécessaire de vouloir contrôler la sélectivité de l'alcène obtenu. Ainsi, un catalyseur **1.41** possédant un groupement adamantyle et un groupement nitro a été synthétisé par le groupe de Grubbs afin de favoriser la formation d'alcènes *cis*³⁸. Ces catalyseurs peuvent être utilisés dans une multitude de situations, mais, dans le cas de cette thèse de doctorat, l'emphase sera mise sur la réaction de macrocyclisation par réaction de métathèse de fermeture de cycle. Par la suite, différents groupes de recherche se sont penchés sur le mécanisme de cette réaction (**Figure 8**)³⁹.

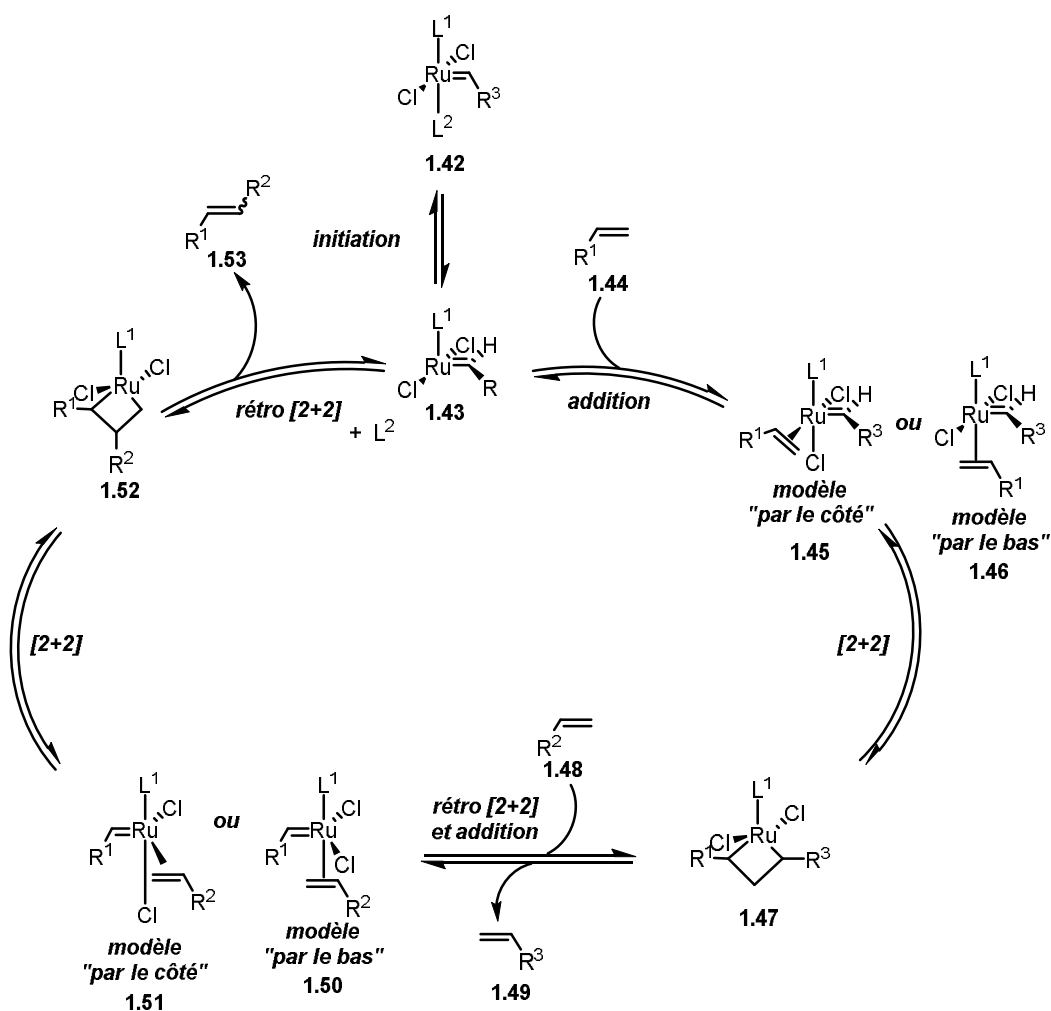


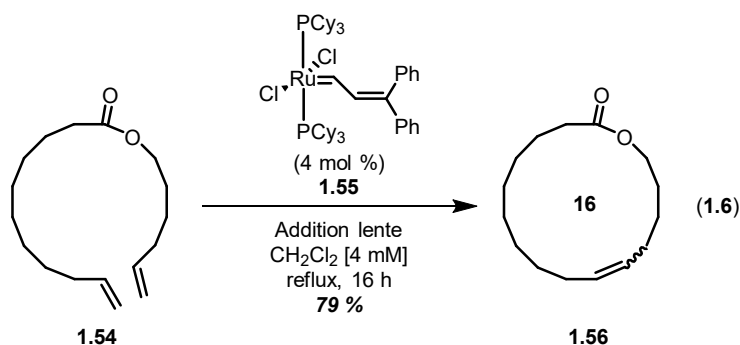
Figure 8. Mécanisme de la métathèse croisée.

La première étape du cycle catalytique consiste en la dissociation d'un ligand sur le complexe métallique **1.42** afin de libérer un site de coordination et former un complexe de ruthénium à 14 électrons **1.43**. Ensuite, un substrat **1.44** vient se lier au site de liaison maintenant libre. Deux modèles sont proposés pour le positionnement du substrat sur le centre métallique, mais cela reste toujours un débat à savoir que le substrat se lie *par le côté* **1.45**⁴⁰, proposé par Grubbs pour certains substrats, ou que le substrat se lie *par le bas* **1.46**⁴¹, comme proposé par Cavallo. Ensuite, il y a la formation d'un ruthénacyclobutane **1.47** par une cycloaddition $[2+2]$. Alors, une rétrocyclisation $[2+2]$ a lieu afin de former le premier fragment **1.49** qui provient du catalyseur **1.42**. Par la suite, un nouveau substrat **1.48** peut se lier au site de coordination libéré soit en suivant le modèle « *par le côté* » **1.51** ou « *par le bas* » **1.50**. Encore une fois, une cycloaddition $[2+2]$ a lieu afin de former le ruthénacyclobutane **1.52** qui subit ensuite une rétrocyclisation $[2+2]$ pour former le produit de couplage désiré **1.53** et reformer l'espèce

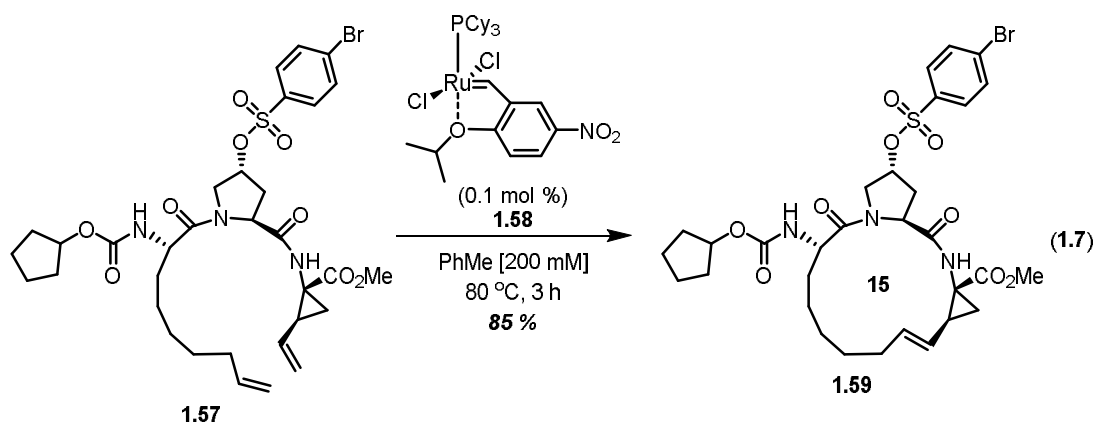
catalytique **1.43**. Il est à noter que ce mécanisme présenté montre la génération d'une molécule de produit **1.53**, mais qu'il y a plus de 10 000 événements de métathèse qui sont non-productifs⁴².

1.4 Métathèse macrocyclique

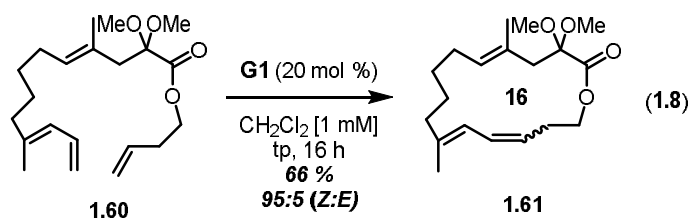
Le premier exemple de métathèse macrocyclique d'oléfines a été montré par le groupe du professeur Fürstner pour la synthèse d'un précurseur pour l'exaltolide **1.56** (éq. 1.6), un musc macrocyclique qui est produit sur l'échelle multitonnes à chaque année⁴³. Lorsque le diène **1.54** est mis à reflux dans le dichlorométhane à une concentration diluée de 4 mM avec un catalyseur de ruthénium **1.55**, un bon rendement a pu être obtenu pour le produit de cyclisation **1.56**. Il a été suggéré qu'une préorganisation du catalyseur avec le précurseur de départ par la cétone peut faciliter la réaction de macrocyclisation⁴⁴. Il est à noter qu'une hydrogénation du produit **1.56** donne directement l'exaltolide. Suivant cette méthodologie, les auteurs ont démontré que des cycles possédants des grandeurs de cycle variant entre 15 et 22 peuvent être synthétisés. Ce résultat a permis de démontrer qu'il est possible d'utiliser la métathèse macrocyclique comme une réaction robuste et efficace.



Cette réaction s'est aussi avérée être utile en industrie pharmaceutique. Par exemple, elle a été utilisée comme réaction clé pour la synthèse d'un précurseur **1.59** à BILN 2061, un macrocycle qui peut être employé pour le traitement du virus de l'hépatite C (éq. 1.7)⁴⁵. Lorsque le catalyseur de ruthénium **1.58**, possédant une vitesse d'initiation rapide, est placé dans le toluène à 80 °C pendant 3 h à une très haute concentration pour une réaction de macrocyclisation de 0.2 M, un rendement de 85 % a été obtenu. Une importante optimisation a été nécessaire afin de trouver ces conditions optimales en vue d'une possible commercialisation⁴⁶.

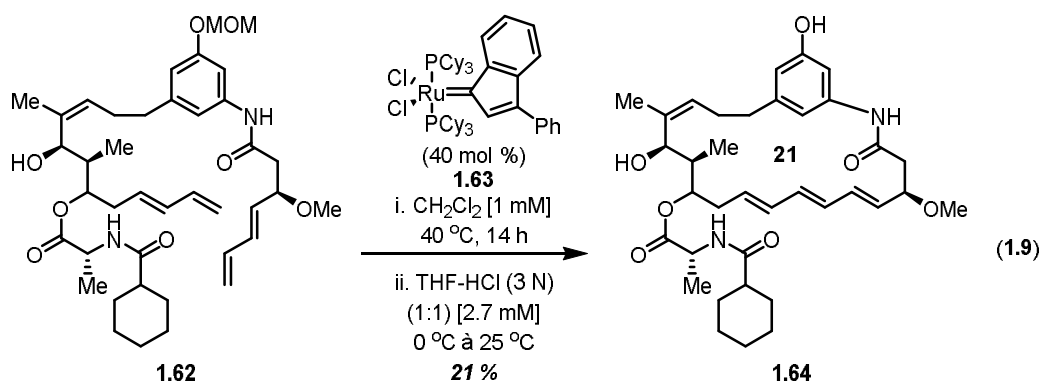


La réaction de métathèse d'oléfines est aussi chimiosélective lorsque des macrocycles sont formés. Un exemple est la formation de diènes conjugués, dans laquelle les catalyseurs doivent sélectivement réagir avec l'oléfine désirée. Il a été montré par le groupe du professeur Férézou que la métathèse macrocyclique peut être aussi utilisée pour la formation de diènes macrocycliques, comme pour la synthèse d'un précurseur à bafilomycine A **1.61** (éq. **1.8**)⁴⁷. Les bafilomycines ont démontré de potentiels effets bénéfiques pour combattre des maladies associées à l'enzyme V-ATPase comme l'ostéoporose. En effet, en utilisant le catalyseur **G1**, à température ambiante dans le dichlorométhane à une concentration de 1 mM, le diène macrocyclique **1.60** a pu être obtenu dans un rendement de 66 % avec une excellente sélectivité de 95:5 pour l'isomère Z. L'addition de charbon activé à la fin de la réaction de métathèse a permis d'éviter la formation de différents sous-produits lors de l'étape du parachèvement.



Un exemple plus difficile de chimiosélectivité a été publié par le groupe de Krische pour la synthèse de triènes macrocycliques comme pour les synthèses totales des (+)-triénomycines A et F (éq. **1.9**)⁴⁸. Cette molécule présente un difficile triène à former. Lorsque le précurseur **1.62** est soumis au catalyseur de ruthénium **1.63** et est mis à reflux pendant 14 h dans le dichlorométhane dans une concentration de 1 mM, un rendement de 21 % pour la formation de la (+)-triénomycine A **1.64** a pu être obtenu suite à une subséquente déprotection du groupement MOM. Avec des catalyseurs plus actifs de ruthénium, comme les

catalyseurs **G1**, **G2** et **GH2**, d'importantes quantités de diènes non désirés ont été formées. Ainsi, des catalyseurs moins réactifs de ruthénium ont été démontrés comme étant plus pratiques lors de la synthèse de macrocycliques possédant plusieurs oléfines, car ils peuvent être chimiosélectifs puisqu'ils réagissent seulement avec des oléfines terminales.

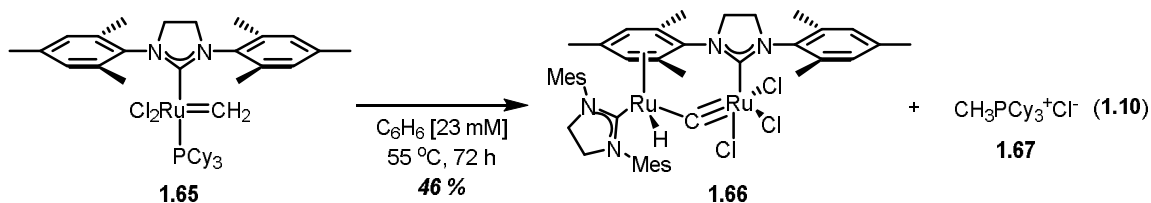


Les exemples précédents montrent que la métathèse macrocyclique est une réaction efficace pour former des macrocycles. Malgré son potentiel en synthèse pour former des macrocycles, cette réaction possède bien des défis à surmonter.

1.5 Défis de la métathèse macrocyclique

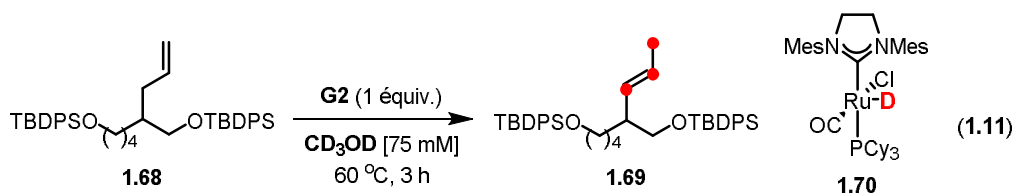
Les défis associés à la réaction de métathèse macrocyclique sont généralement liés à la stabilité du catalyseur. La décomposition du catalyseur peut être problématique quand les temps de réaction sont longs, ce qui est le cas dans les réactions de macrocyclisation. Lorsque la vitesse de fermeture de cycle est lente, les événements non productifs de métathèse⁴² dominant et génèrent un intermédiaire de ruthénium avec un groupement méthylidène, qui est plus prompt à la décomposition que d'autres carbènes disubstitués. Alors, la décomposition du catalyseur doit être considérée avant de planifier une réaction de macrocyclisation par métathèse macrocyclique.

Il est à noter qu'en dépit de la grande compatibilité des catalyseurs de ruthénium envers de nombreux groupements fonctionnels, ils peuvent être décomposés tant dans des solvants polaires, apolaires ou non protiques. Un des produits secondaires de cette décomposition est généralement la formation d'hydrures de ruthénium qui peuvent faire migrer les oléfines présentes sur le matériel de départ. Le groupe de recherche du professeur Grubbs a caractérisé un produit de décomposition du complexe de ruthénium **1.65** dans le benzène, un solvant non protique, comportant un ligand NHC (éq. **1.10**)⁴⁹.

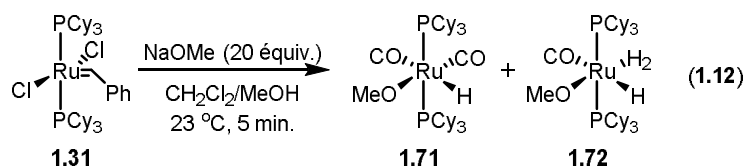


Le catalyseur de ruthénium **G2**, a été chauffé dans le benzène à 55 °C pendant 72 h et l'hydrure de ruthénium **1.66** a été isolé avec 46 % de rendement et la phosphine **1.67** a aussi été isolée. La structure de l'hydrure de ruthénium **1.66** a pu être confirmée par diffraction rayons X. Le complexe possède deux atomes de ruthénium reliés par un carbure pontant. L'hydrure présent sur un des atomes ruthéniens a pu être caractérisé aussi par expérience NOESY. Le sel de phosphonium **1.67** a été synthétisé indépendamment et le spectre RMN comparé avec le spectre obtenu pour ce sous-produit à la suite de la réaction dans le benzène. De plus, l'hydrure de ruthénium **1.66** a été soumis à un précurseur contenant un alcène terminal et cet alcène a effectivement migré. En fait, il est important de retenir que plus la concentration de méthylidène de ruthénium **1.65** est élevée en solution, plus la formation d'hydrures de ruthénium devient dominante.

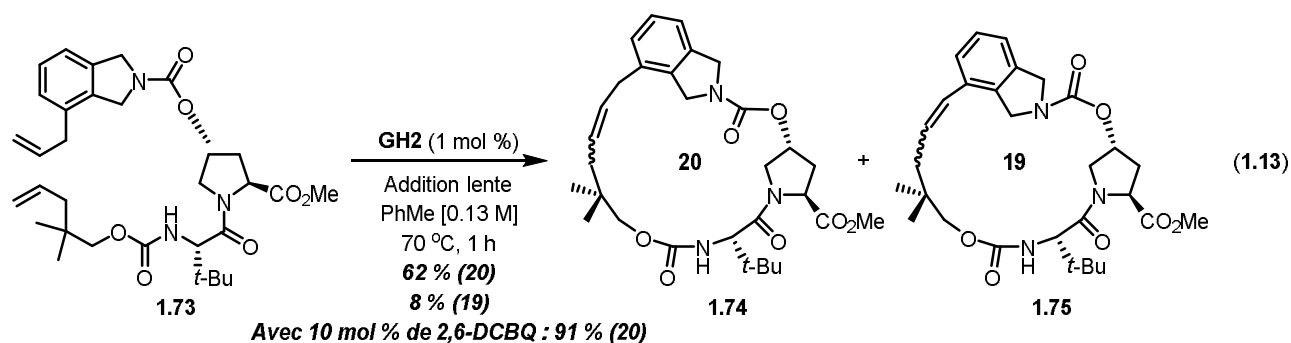
Du côté des solvants protiques, il a été montré par le groupe du professeur Hanessian que la présence d'hydrures de ruthénium dans le milieu réactionnel peut favoriser la migration d'alcènes terminaux (éq. **1.11**)⁵⁰. L'alcène terminal **1.68** a été chauffé en présence d'un catalyseur de ruthénium de deuxième génération **G2** dans le méthanol deutéré pendant 3 h à 60 °C. Ils ont pu observer qu'il est en effet possible de faire migrer l'alcène terminal pour former l'alcène disubstitué **1.69**. L'incorporation d'un deutérium sur le complexe de ruthénium **1.70** a suggéré que des hydrures de ruthénium peuvent effectivement faire migrer des alcènes. Par contre, la migration de l'alcène est difficile à contrôler et c'est pourquoi que des substrats où l'alcène peut seulement migrer d'un carbone ont été utilisés. Malheureusement, il a été conclu que la nature complexe des catalyseurs utilisés ne permet pas de proposer un cycle catalytique pour expliquer cette transformation.



De son côté, le groupe de Fogg a démontré qu'un catalyseur de ruthénium peut être facilement transformé en hydrure de ruthénium en présence d'une base et d'un solvant protique comme le méthanol⁵¹. En chauffant pendant cinq minutes le catalyseur de ruthénium **G1 1.31** dans le méthanol en présence de méthoxyde de sodium, les hydrures de ruthénium **1.71** et **1.72** ont été formés (éq. **1.12**). De plus, il a été démontré que les catalyseurs de 2^e génération sont plus résistants à cette transformation que les catalyseurs de 1^{ère} génération.

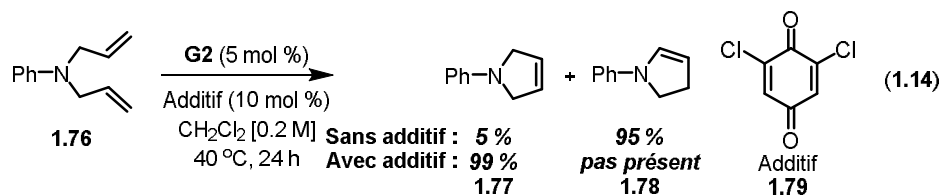


Donc, il a été montré que la formation *in situ* d'hydrures de ruthénium peut se faire tant dans des solvants polaires comme le méthanol que dans des solvants apolaires comme le benzène. Il semblerait que la formation de ces espèces soit à la base d'apparition de réactions parasites d'isomérisation entrant en compétition avec les réactions de métathèse d'oléfines. Cette compétition a été observée lors de la synthèse de la vaniprévir (éq. **1.13**)⁵². La vaniprévir est un potentiel inhibiteur de protéases pour le virus de l'hépatite C découvert pour la première fois par le laboratoire de recherche Merck en Pennsylvanie⁵³. Deux produits majoritaires peuvent être observés après la réaction de métathèse sur le précurseur de cyclisation **1.73** (éq. **1.13**). En effet, le macrocycle désiré à 20 membres **1.74** a été isolé dans un rendement de 62 % accompagné d'un macrocycle à 19 membres **1.75** dans un rendement de 8 %. Ce macrocycle découle d'une migration d'un des alcènes terminaux sous l'action d'un hydrure de ruthénium pour former un alcène disubstitué suivi de la fermeture du cycle par métathèse.



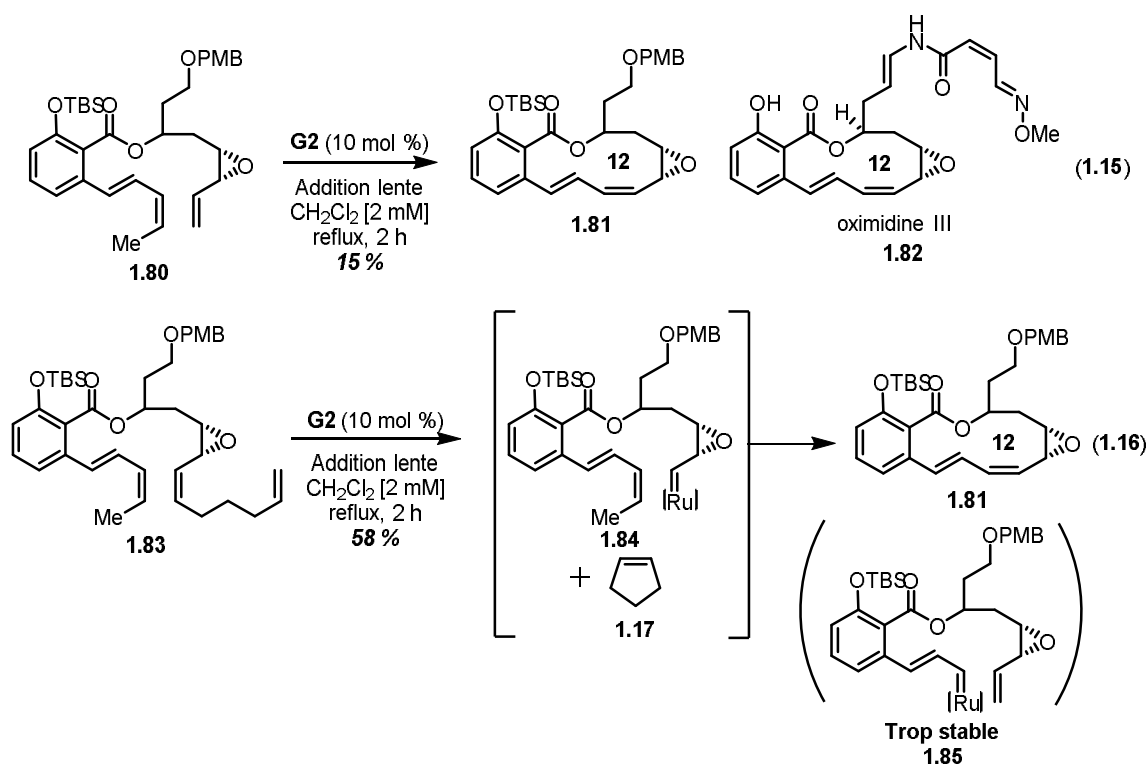
Afin de limiter la migration durant la synthèse de la vaniprévir, la 2,6-dichlorobenzoquinone (2,6-DCBQ) a été ajoutée comme additif et ainsi obtenir de meilleurs rendements pour le macrocycle désiré. Un rendement de 91 % a été obtenu au lieu d'un rendement de 62 % sans

additif (**éq. 1.13**). En effet, le groupe de Grubbs a démontré l'utilisation efficace de cet additif pour limiter l'impact des hydrures de ruthénium sur la réaction (**éq. 1.14**)⁵⁴. Il a été proposé que la capacité d'acceptation d'hydrures de l'additif **1.79** limiterait la migration de l'alcène en capturant les hydrures formés durant la réaction.



Lorsque le diène **1.76** a réagi en présence du catalyseur **GH2** dans du dichlorométhane chauffé à 40 °C avec l'ajout de 10 mol % de la 2,6-DCBQ **1.79**, 99 % du produit de cyclisation **1.77** sans migration a été obtenu sans l'observation du produit **1.78** dérivant d'une migration de l'alcène. Si l'additif n'est pas ajouté, 5 % seulement du produit de cyclisation sans migration **1.77** sont obtenus avec 95 % du produit de migration **1.78**. Il a été suggéré que les benzoquinones peuvent agir comme accepteur de Michael, mais des études mécanistiques n'ont pas été réalisées.

Un autre défi de la macrocyclisation par métathèse est la chimiosélectivité des oléfines présentes sur la molécule cible. En effet, il a été montré par le groupe du professeur Porco que cela a été problématique lors de la synthèse de l'oximidine III (**éq. 1.15**)⁵⁵. Les oximidines sont des inhibiteurs sélectifs des pompes à protons de type adénosine triphosphatase des mammifères⁵⁶. Ces pompes sont connues pour réguler les processus membranaires comme la métastase des tumeurs.



Dans un premier cas, les auteurs ont synthétisé le triène **1.80** qui contient un alcène disubstitué 1,2 et un alcène terminal. Malheureusement, un rendement de seulement 15 % a été obtenu pour le produit de macrocyclisation **1.81** (éq. 1.15). L'alcène terminal s'est avéré à être moins réactif que prévu. Ils ont aussi postulé que la formation du carbène métallique **1.85** à partir de l'alcène disubstitué serait trop stable et ne permettrait pas un bon rendement de cyclisation. Comme alternative, les auteurs ont ajouté un relai à l'extrémité de l'alcène terminal initial (éq 1.16). De cette façon, il devient plus facile de former le complexe **1.84** où le catalyseur de ruthénium est attaché, car l'alcène terminal du relai est plus réactif que l'alcène disubstitué du triène **1.80**. De plus, la formation facilitée de l'intermédiaire **1.84** permet ainsi d'éviter la formation de l'autre carbène métallique plus stable **1.85** et qui ralentit la réaction de cyclisation. Cette modification du substrat a permis de contourner le problème de chimiosélectivité et d'obtenir 58 % du produit désiré de macrocyclisation **1.81**.

Un troisième défi de la réaction de métathèse macrocyclique est la formation sélective de l'alcène *E* ou *Z*. En effet, il est important de pouvoir contrôler la stéréochimie de la double liaison, car cette stéréochimie peut être déterminante pour la synthèse de certains composés naturels comme l'ambrettolide⁵⁷. Malheureusement, la plupart des catalyseurs commercialement disponibles ne permettent pas d'avoir un bon contrôle sur cette stéréochimie.

Ainsi, la distribution des produits sera majoritairement gouvernée par les principes thermodynamiques de la réaction. Généralement, il y a une légère préférence pour la formation de l'alcène *Z* au début de la réaction. Ensuite, l'alcène *Z* peut entrer de nouveau dans le cycle catalytique et l'alcène thermodynamique *E* sera formé au fil du temps jusqu'à ce qu'il soit le produit majoritaire. Des travaux plus récents sur la métathèse macrocyclique ont montré qu'il est possible de contrôler la stéréosélectivité de l'alcène final³⁸. Ainsi, le groupe de Grubbs a démontré que le catalyseur **1.41** peut favoriser la synthèse de l'alcène *Z* au lieu de l'alcène *E* (**Figure 9**). Il a été suggéré que l'addition du groupement adamantyle et du groupement nitro sur le catalyseur permet de rendre la formation de l'intermédiaire réactionnel nécessaire à sa formation. En soumettant le diène **1.86** au catalyseur **1.41** dans le DCE à une concentration réduite de 3 mM sous une pression faible à 60 °C pendant 24 h, le macrocycle **1.87** peut être synthétisé avec un rendement de 72 % et avec une excellente sélectivité de 84 % pour l'isomère *Z*. Cela montre un premier exemple d'un catalyseur de ruthénium stable et efficace pour effectuer cette transformation.

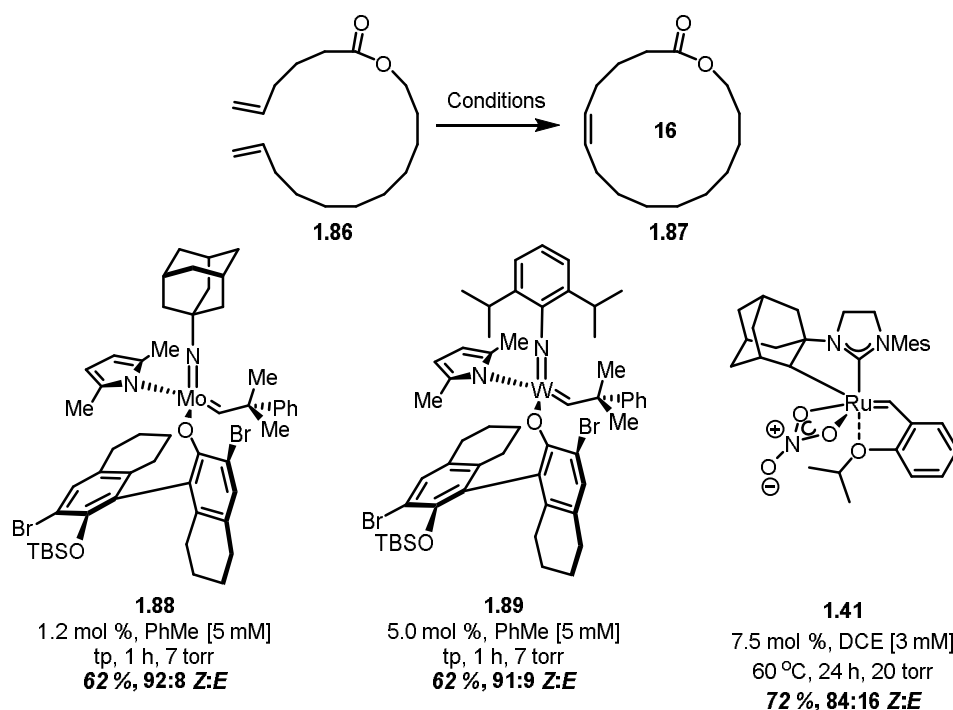
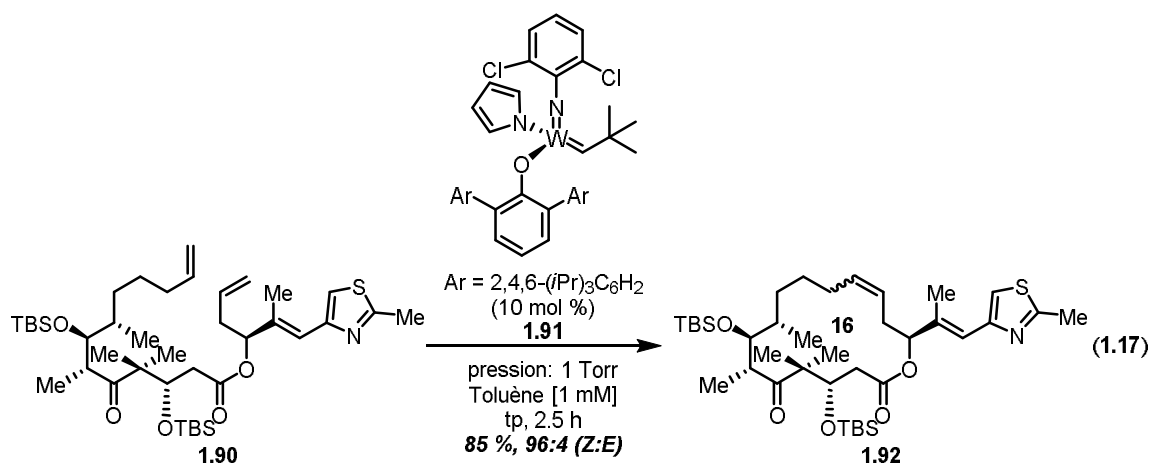


Figure 9. Catalyseurs sélectifs pour l'alcène *Z* en macrocyclisation.

De leur côté, les groupes de Schrock et Hoveyda ont aussi développé des catalyseurs stéréosélectifs de molybdène **1.88** et de tungstène **1.89** qui permettent d'obtenir sélectivement l'alcène *Z* **1.87** dans de bons rendements d'excellentes sélectivités (**Figure 9**)⁵⁸. Malgré leur

efficacité, ces catalyseurs sont généralement sensibles à l'air et à l'humidité et plus difficiles à utiliser que les catalyseurs de ruthénium. En synthèse, le catalyseur de tungstène **1.91** a été utilisé pour la synthèse d'un précurseur **1.92** à l'épothilone C (éq. **1.17**). Lorsque le diène **1.90** est soumis au catalyseur de tungstène **1.91** dans le toluène à une concentration de 1 mM à température ambiante pendant 2.5 h, un rendement de 85 % avec une impressionnante sélectivité (*Z:E*) de 96:4 a été obtenue pour le macrocycle **1.92**.



1.6 Cyclophanes et muscs macrocycliques

Au cours de cette thèse, deux principales catégories de molécules seront synthétisées, soit les cyclophanes et les muscs macrocycliques. D'abord, les cyclophanes sont des molécules cycliques qui possèdent formellement le nombre maximum de liaisons doubles non consécutives et différents atomes pour compléter la chaîne d'un macrocycle⁵⁹. Le premier cyclophane, le [2.2]metacyclophane **1.93** (Figure 10), a été synthétisé par Pellegrin en 1899⁶⁰. À la suite de la découverte de [2.2]paracyclophane **1.94** par Brown en 1949⁶¹, de nombreuses synthèses de cyclophanes ont été publiées.

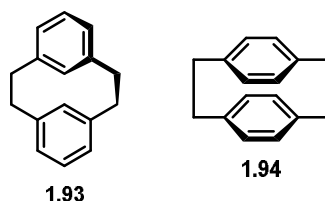


Figure 10. [2.2]metacyclophane et [2.2]paracyclophane.

Les cyclophanes sont des molécules robustes qui peuvent démontrer une chiralité plane et qui ont pu être utilisées, par exemple, comme auxiliaires chiraux, dans des réactions de type Diels-Alder⁶² et des condensations aldoliques⁶³. Il est possible d'identifier plusieurs catégories de

cyclophanes parmi les composés biologiquement actifs. Par exemple, on retrouve les diaryles heptanoïdes **1.95**⁶⁴, les peptides cycliques **1.96**⁶⁵, les pyrrolophanes **1.97**⁶⁶ et les bisbibenzyles cycliques **1.98** (**Figure 11**)⁶⁷.

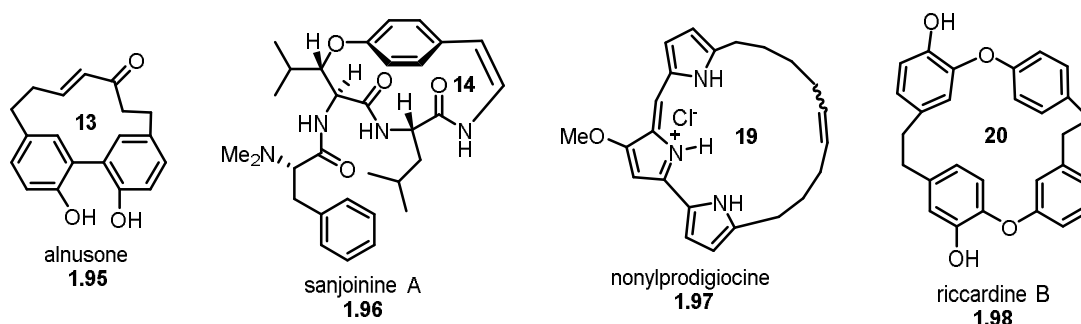
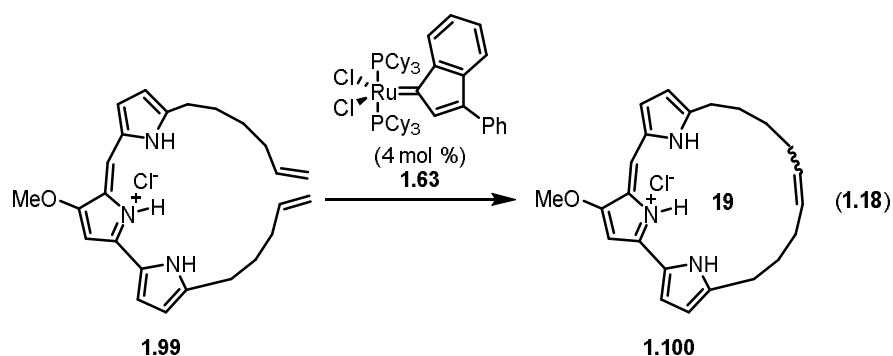
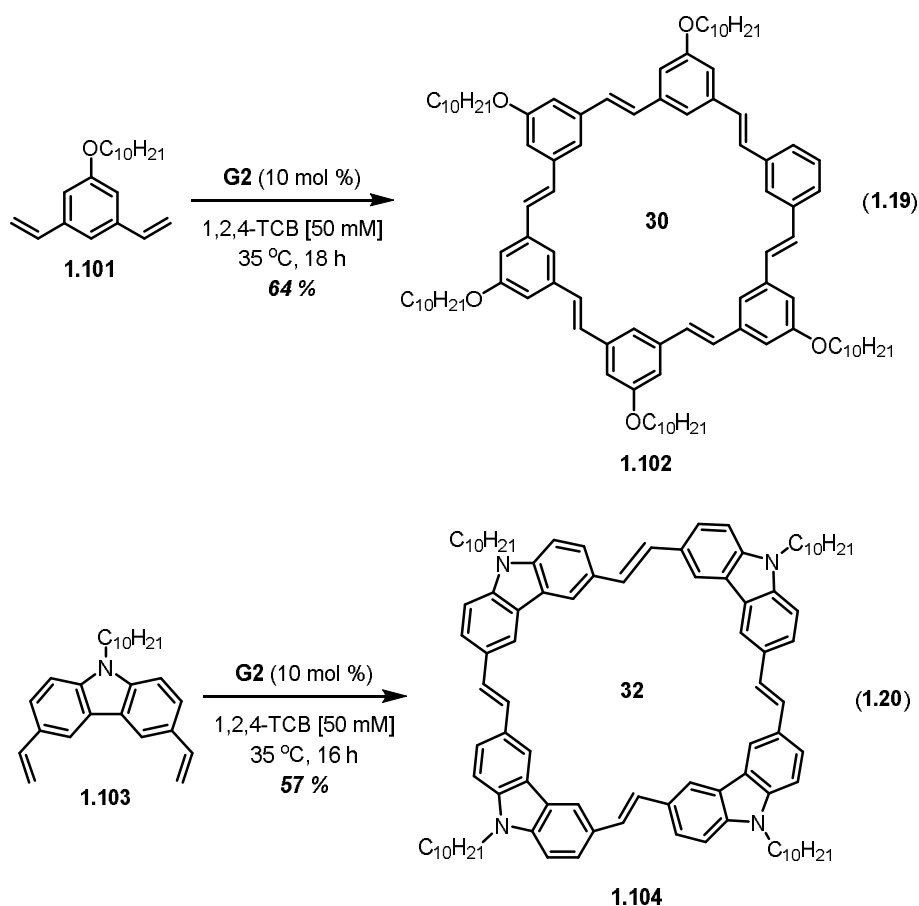


Figure 11. Exemples de cyclophanes macrocycliques.

Par exemple, la réaction de métathèse a été utilisée pour la synthèse de la nonylprodigiocine **1.99** par le groupe de Fürstner (éq. **1.18**)⁶⁸. Le macrocycle **1.100** a été synthétisé dans un rendement de 65 %. Le catalyseur **1.63** qui permet d'être sélectif pour les alcènes terminaux a été employé pour cette réaction.



Un autre exemple qui utilise la métathèse pour former ces composés a été rapporté par le groupe de Zhang pour la synthèse de macrocycles arylènevinylène (AVM) (éq. **1.19**)⁶⁹. Ils ont démontré la première synthèse de l'AVM **1.102** qui emploie la réaction de macrocyclisation par métathèse de diènes acycliques (ADMAC). En soumettant le diène **1.101** à un catalyseur **G2** dans le trichlorobenzène (TCB) pendant 18 h, un rendement de 64 % pour l'AVM **1.102** a été obtenu. Afin de démontrer la généralité de leur réaction, les auteurs ont aussi montré que la synthèse de l'AVM **1.104** comportant des unités carbazoles est possible par le même genre de protocole dans un rendement de 57 % (éq. **1.20**).



En second lieu, les muscs macrocycliques sont des composés volatiles possédant généralement une odeur agréable et se retrouvent en grande quantité dans la nature. Ils sont divisés en trois principales catégories, soit les nitro-muscs, les muscs polycycliques et les muscs macrocycliques (**Figure 12**). Les muscs macrocycliques sont généralement populaires car elles ont l'avantage de ne pas démontrer de toxicité ou montrer une bioaccumulation qui est typiquement associées avec les traditionnelles muscs nitro-aromatiques ou polycycliques⁷⁰. Par exemple, le nitro-musc **1.105** est cancérigène⁷¹ et la galaxolide **1.106** peuvent s'accumuler dans le corps humain⁷².

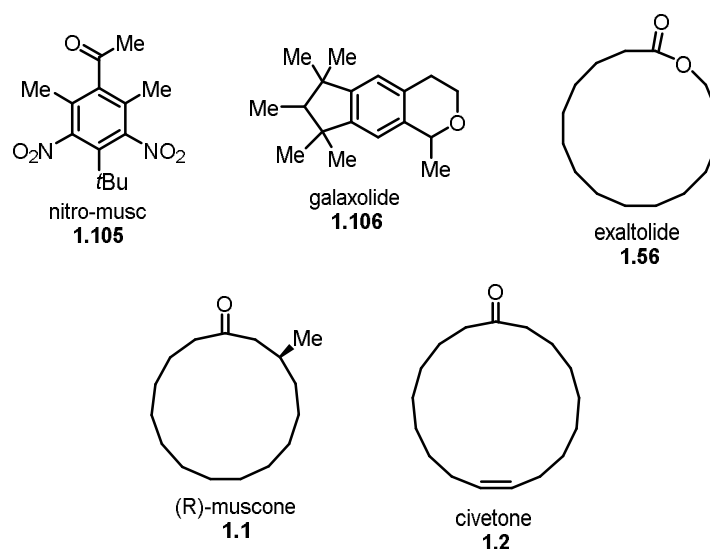


Figure 12. Exemple de différents muscs.

Les muscs macrocycliques, de leur côté, ont été de plus en plus étudiés et utilisés par l'industrie des parfums. En 2011, il a été estimé que le marché pour les saveurs et les fragrances vaut plus de 21 milliards de dollars⁷³. Ainsi, la production de muscs macrocycliques est d'un impact industriel considérable. Par exemple, la production de l'exaltolide **1.56** en 2008 est de l'ordre de 1 000 tonnes métrique par année². Conséquemment, les chimistes de synthèse en milieu académique et en industrie ont continué de développer de nouvelles stratégies pour préparer les muscs macrocycliques. Typiquement, des macrocycles possédant une unité carbonyle et ayant une grandeur de cycle comprise entre 13 et 19 membres, sont connus pour produire une odeur de musc, une fragrance appréciée pour son utilisation dans les parfums, eaux de toilettes et autres produits d'hygiène personnel⁷⁴. De petites modifications structurales au macrocyclique comme l'incorporation d'un alcène peut produire des changements dans la fragrance perçue. De plus, la stéréochimie et la position de l'alcène dans le macrocycle peuvent aussi influencer cette dernière.

Chapitre 2 : Synthèse de cyclophanes macrocycliques à plus haute concentration

2.1 But du projet de recherche

Comme il a été démontré dans les sections précédentes, la macrocyclisation est une réaction clé en synthèse, mais qui est parfois difficile à cause des différents problèmes reliés à la décomposition du catalyseur, à la chimiosélectivité et à la stéréosélectivité. Malgré les avancées dans ces domaines, un défi qui n'a pas encore été adressé est la demande de conditions de haute dilution dans les réactions de macrocyclisation. Dans le but de contribuer à l'amélioration des méthodes de macrocyclisation existantes, la technique de séparation de phases sera appliquée à la réaction de métathèse macrocyclique avec l'objectif de pouvoir augmenter la concentration de la réaction et d'éviter l'utilisation contraignante de la haute dilution.

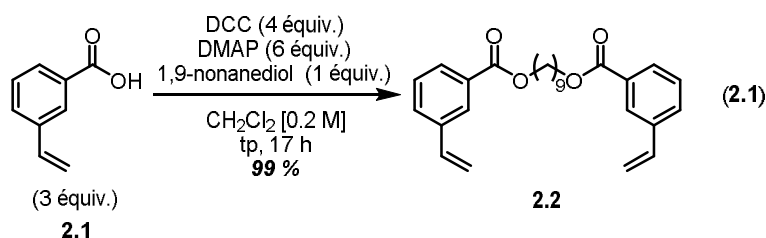
Différentes considérations sont à prendre en compte avant d'entreprendre le projet. Comme discuté précédemment, les réactions de macrocyclisation sont typiquement lentes. Du coup, le catalyseur choisi ne doit pas être trop actif pour être impliqué dans des réactions de métathèse croisée et de métathèse d'ouverture de cycle (ROM). De plus, le catalyseur doit être assez réactif (compatible) avec le PEG, qui a été utilisé dans d'autres projets de séparation de phase du groupe Collins, et sa décomposition potentielle en hydrures de ruthénium doit être évitée le plus possible. Finalement, la réaction de macrocyclisation doit être plus rapide que la décomposition du catalyseur. Avec ces considérations en tête, le développement d'un protocole efficace de macrocyclisation sera traité. Il est à noter que les résultats de la présente section ont été publiés en 2014⁷⁵.

2.2 Résultats

2.2.1 Essais préliminaires, tension de surface et caractérisation

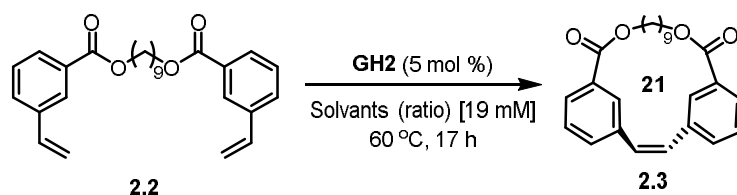
La première étape du projet a été de choisir un substrat modèle pour la phase préliminaire d'optimisation et de compréhension du système. Comme discuté précédemment à la section 1.5, la migration de l'alcène terminal peut amener à la formation de plusieurs produits ayant différentes grandeurs de cycle. Alors, un précurseur 2.2 possédant deux alcènes benzyliques a été sélectionné comme candidat modèle (éq. 2.1). Ce candidat possède l'avantage d'avoir deux alcènes qui ne peuvent migrer. Ainsi, cela permet d'éviter la formation de produits liés à la migration des oléfines présentes sur le substrat de départ, comme des

produits de contraction de cycle. Donc, le diène **2.2** a été synthétisé par double estérification de Steglich⁷⁶ entre l'acide 3-vinylbenzoïque **2.1** et le nonanediol (éq. **2.1**). D'excellents rendements sont généralement obtenus pour cette réaction.



Une fois le diène **2.2** clé en main, une première étude a été effectuée (**tableau 1**). Comme il a été mentionné dans l'introduction, de bons rendements à plus haute concentration sont obtenus pour le couplage oxydatif Glaser-Hay lorsqu'un mélange PEG₄₀₀/MeOH a été utilisé (éq. **1.2**). Alors, comme première tentative, ce système de solvant a été tenté avec une température de 60 °C (**entrée 1, tableau 1**). Le diène **2.2** a été aussi réagi en présence d'un catalyseur **GH2**, qui est connu comme étant stable thermiquement et utile en réaction de fermeture de cycle³⁰. Une concentration arbitraire de 19 mM a aussi été choisie, ce qui correspond à environ quatre fois les concentrations généralement utilisées dans la littérature pour les réactions de macrocyclisation⁵⁸. Tous les réactifs sont placés dans un tube scellé et chauffé pendant environ 17 h.

Tableau 1. Conditions initiales.



Entrée	Solvants (ratio)	Produit de départ	Macrocycle désiré
		(%)	(%)
1	PEG ₄₀₀ /MeOH (1 :1)	84	5
2	PEG ₄₀₀	99	0
3	MeOH	99	0
5	PEGDME ₅₀₀	79	21
6	MTBE	25	56
7	EtOAc	0	58

Un rendement de seulement 5 % a été obtenu pour le macrocycle **2.3** avec 84 % du matériel de départ qui est récupéré. L'alcène observé est proposé comme étant de configuration trans (voir **Figure 13**). Ensuite, la réaction a été effectuée dans seulement le MeOH et seulement dans le PEG₄₀₀. Dans les deux cas, aucune trace du cyclophane **2.3** n'a été observée. Cette faible conversion s'explique par la moins bonne compatibilité des catalyseurs de ruthénium dans des solvants protiques comme le méthanol (**section 1.1.5**). Il est suggéré que le catalyseur se décompose trop rapidement en présence de solvants protiques comme le méthanol et le PEG₄₀₀. Ainsi, une autre sorte de PEG, le polyéthylène glycol diméthyléther 500 (PEGDME₅₀₀), a été testée. Le PEGDME₅₀₀ est une version linéaire du PEG₄₀₀ qui possède des groupements méthoxy aux extrémités au lieu d'alcools. Lorsque la réaction a été effectuée seulement dans ce solvant, un rendement de 21 % a été observé pour le macrocycle **2.3**, ce qui montre que la réaction est lente, mais le catalyseur demeure actif. Ensuite, des solvants autres que le méthanol ont été explorés. Deux solvants qui ont été identifiés sont le méthyl tert-butyléther (MTBE) et l'acétate d'éthyle (EtOAc), puisqu'ils sont des solvants verts qui sont viables en milieu industriel. Le MTBE, quant à lui, possède la particularité d'avoir une meilleure solubilité et un point d'ébullition plus élevé que l'éther, qui lui n'est pas du tout miscible avec le PEG₄₀₀. La solubilité limitée des éthers dans le PEG nous porte à croire que le MTBE possède des chances de pouvoir former des agrégats en solution. Quand la réaction a été tentée dans le MTBE, un rendement de 56 % du macrocycle **2.3** a été obtenu avec seulement 25 % de matériel de départ qui reste (**entrée 6, tableau 1**). Cela montre que la réaction est effectivement efficace et est possible dans ce solvant. Ensuite, l'EtOAc a été utilisée et a donné un rendement de 58 % pour le macrocycle **2.3** avec aucun matériel de départ restant.

Avant d'aller plus loin, il a été important de pouvoir bien caractériser le produit et de s'assurer que c'est bel et bien le macrocycle **2.3** qui est obtenu et non de potentiels dimères. D'abord, il a été observé par RMN ¹H que seulement un pic est observé pour l'alcène présent sur le macrocycle **2.3**. Ainsi, cela suggère que seulement un isomère de l'alcène est présent. Afin de supporter cette hypothèse, un spectre rayon X a été obtenu (**Figure 13**). Aussi, les dimères ont pu être identifiés par spectrométrie de masse.

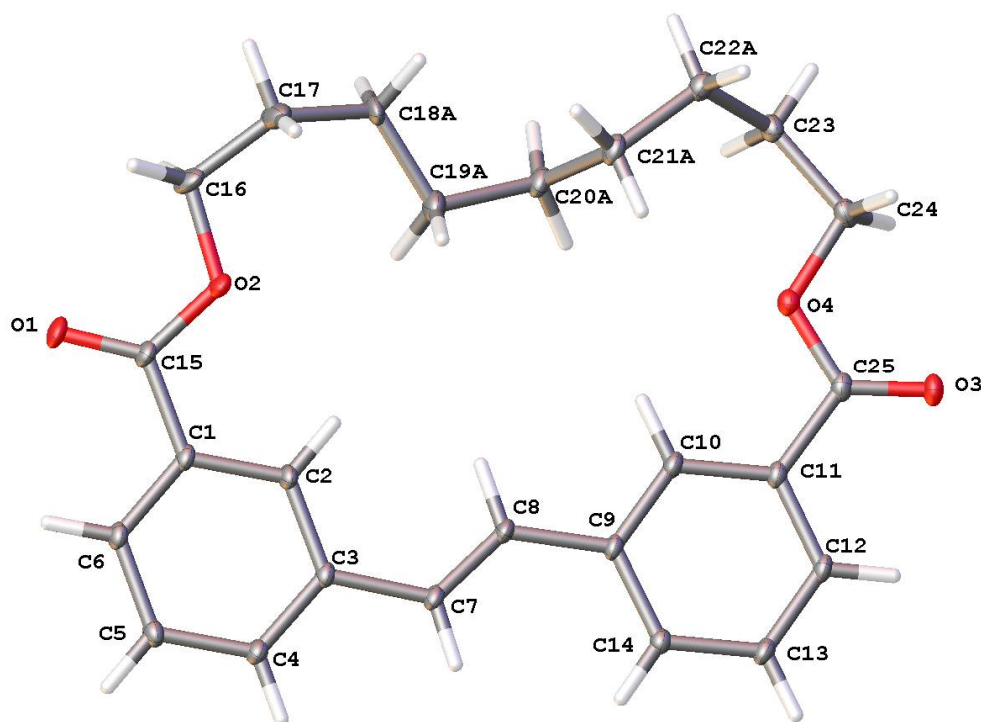


Figure 13. Rayon-X du cyclophane macrocyclique 2.3.

Sur cette structure, il est possible de remarquer que la géométrie de l'alcène est l'isomère *trans*. Cela est probablement causé afin de diminuer l'effet stérique entre les deux cycles aromatiques, typiquement proposé comme présent dans les intermédiaires métallacyclobutane dans les cycles catalytiques des réactions de métathèse. Aussi, à partir du rapport du spectre, il est possible de voir que les esters sont en opposition l'un par rapport à l'autre. De plus, la chaîne linéaire entre les C16 et C24 peut avoir plus d'une orientation (pas montré sur la **Figure 13**). Une fois que l'identité du cyclophane **2.3** a été confirmée, des tests de tension de surface ont été effectués avec les solvants discutés précédemment (MTBE et EtOAc) afin de vérifier s'ils forment bel et bien des agrégats. D'abord, le mélange PEG₄₀₀/MTBE a été essayé (**Figure 14**).

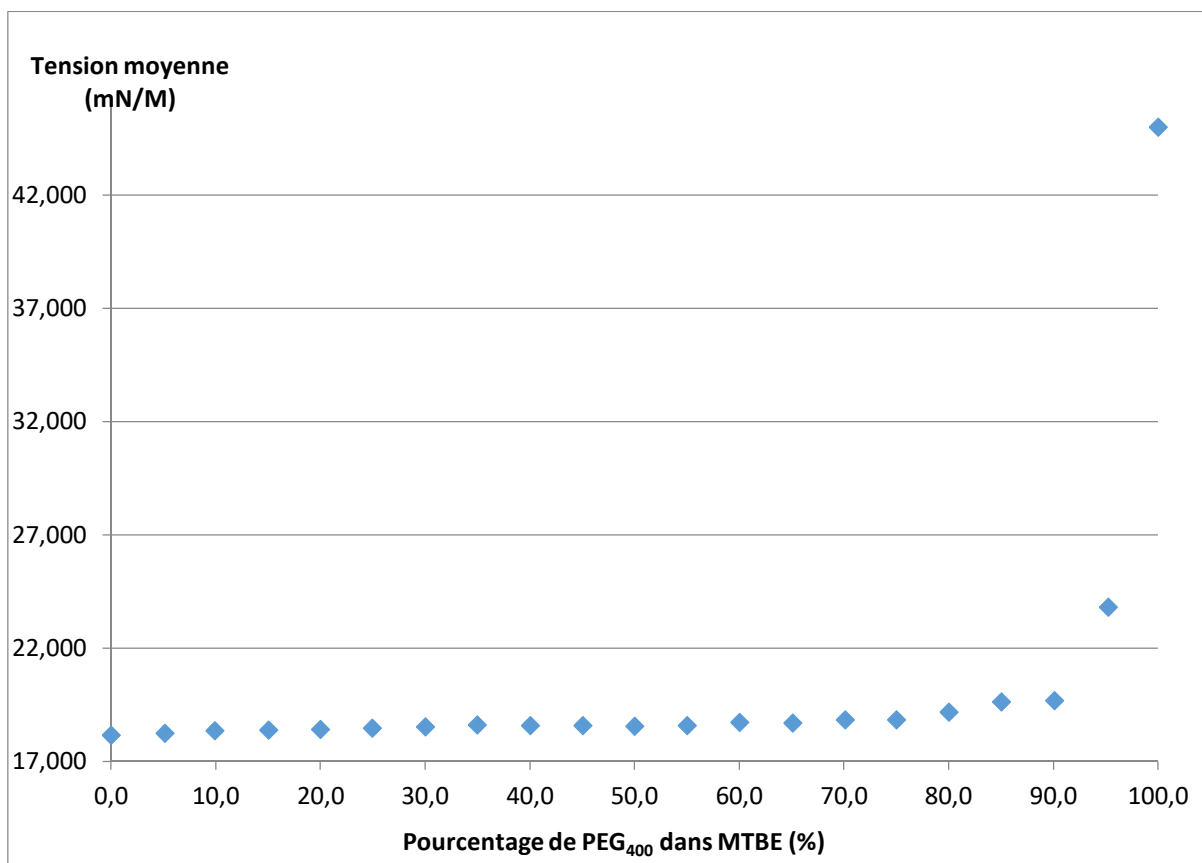


Figure 14. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEG₄₀₀ dans une solution de MTBE.

Sur cette figure, il est possible de voir sur l'axe des y la tension moyenne (en mN/m) mesurée en fonction du pourcentage de PEG₄₀₀ dans une solution de MTBE. À partir de cette figure, il a été possible de constater que dans ce mélange, des agrégats peuvent se former entre 90 et 100 % de PEG₄₀₀ dans le mélange. Avant 90 %, la solution ressemble plus à un mélange qui contient seulement du méthanol. Un autre système important a aussi été évalué, soit le mélange PEGDME₅₀₀/MTBE (**Figure 15**).

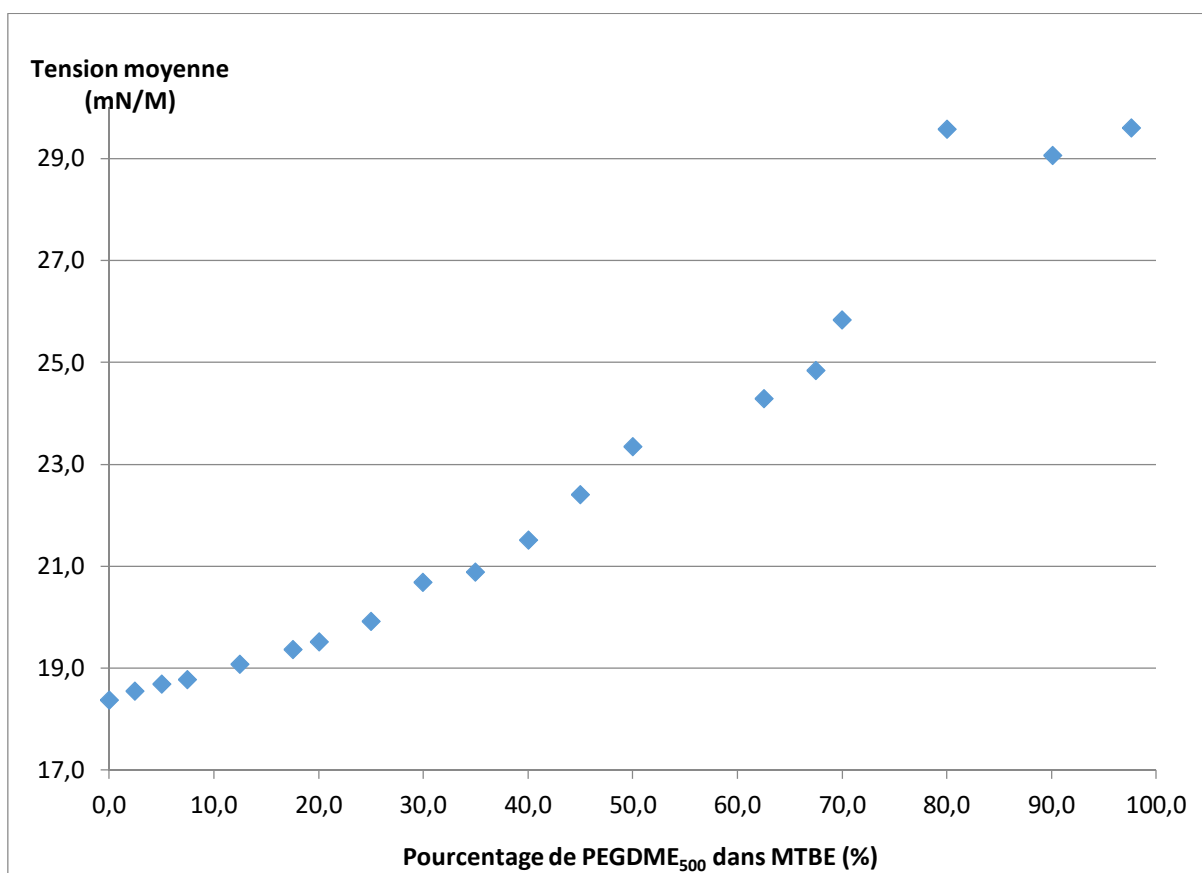


Figure 15. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEGDME₅₀₀ dans une solution de MTBE.

Il est possible de voir que la tension de surface démontre une courbe en forme sigmoïdale, typique aux mélanges de solvants où il y a agrégation. Dans l'autre cas, un plateau aurait pu être observé. Ceci est intéressant, car on peut voir qu'à différents pourcentages de PEGDME₅₀₀, des agrégats peuvent se former. Ensuite, l'étude de tension de surface a été évaluée pour le mélange PEGDME₅₀₀/EtOAc (**Figure 16**).

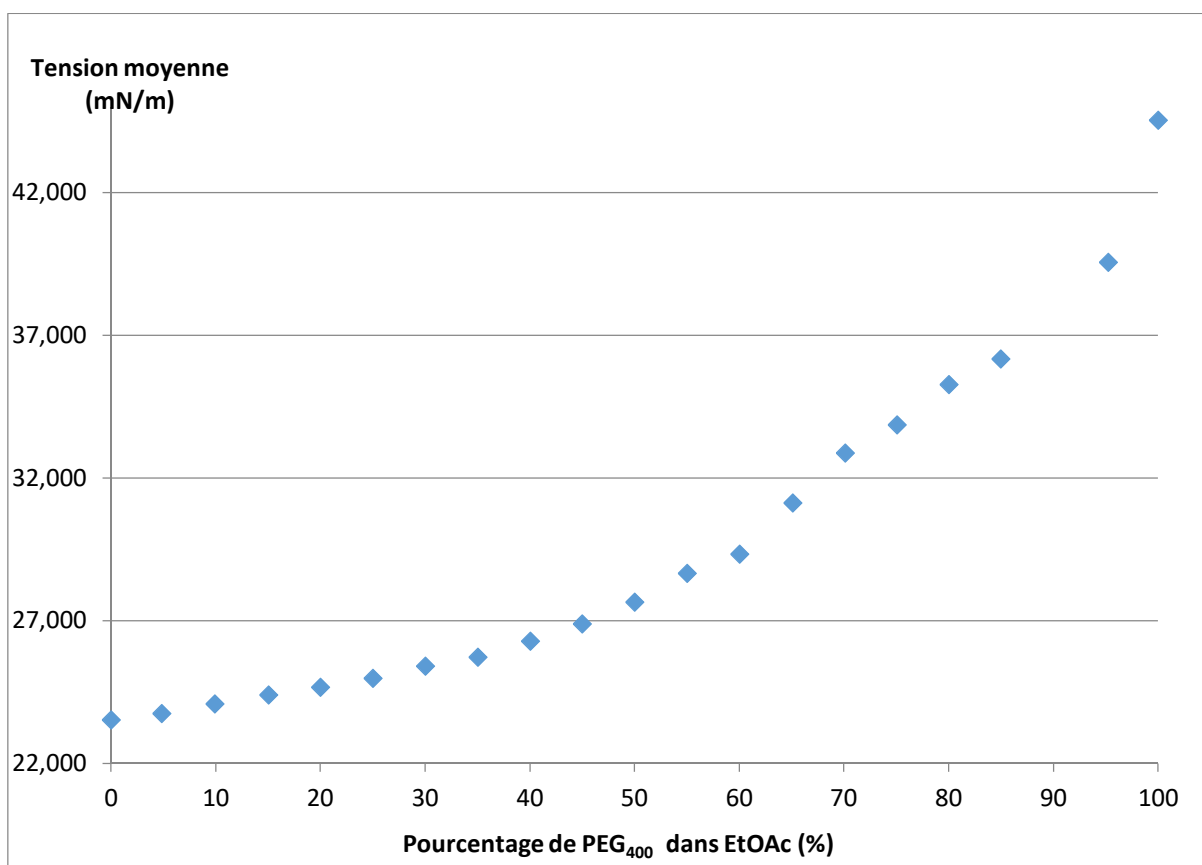


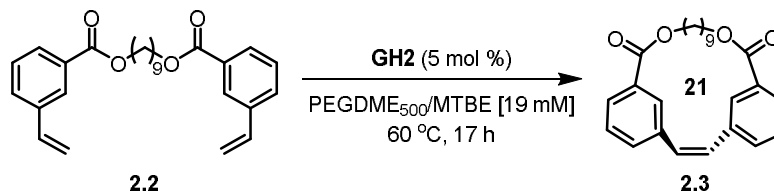
Figure 16. Tension de surface en fonction du pourcentage de PEG₄₀₀ dans une solution d'EtOAc.

Sur cette figure, il est possible de voir que la courbe n'est pas totalement une courbe en forme de « S », comme on peut le voir sur la courbe avec le MTBE comme solvant, mais qu'elle ne suit pas non plus une courbe linéaire. Alors, il a été décidé que ce système n'était pas assez prometteur et que les études avec le MTBE seraient poursuivies.

2.2.2 Évaluation du MTBE dans un tube scellé

À la vue des résultats prometteurs obtenus dans les études de tension de surface pour le mélange PEGDME₅₀₀/MTBE, une évaluation des rendements pour la formation du cyclophane **2.3** a été effectuée à différents pourcentages de PEGDME₅₀₀ dans le mélange réactionnel (**tableau 2**).

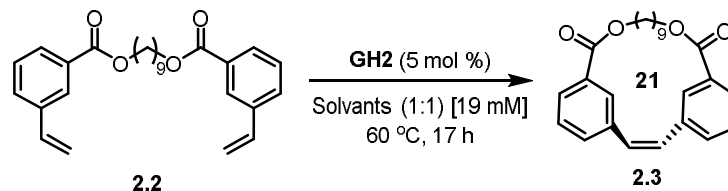
Tableau 2. Optimisation de la réaction de métathèse dans le PEGDME₅₀₀/MTBE et dans un tube scellé.



Entrée	Pourcentage PEGDME ₅₀₀ (%)	Diène (%)	Macrocycle désiré (%)
1	0	25	56
2	20	26	49
3	33	15	60
4	50	22	68
5	66	25	60
6	80	34	48
7	100	79	21

Il est possible de remarquer que plus le pourcentage de PEGDME₅₀₀ augmente, moins de macrocycle désiré **2.3** est formé et plus il y a de matériel de départ qui est récupéré (**entrées 4 à 7, tableau 2**). Cela signifie que la réaction est ralentie plus la présence de PEGDME₅₀₀ est importante. Inversement, moins que le pourcentage de PEGDME₅₀₀ est élevé, moins il y a de matériel de départ qui est récupéré (balance de masse moins élevée aussi). Cela signifie que le PEGDME₅₀₀ n'inhibe (ralentit) pas suffisamment la réaction et que des polymères sont formés. En somme, il est possible de remarquer que le ratio optimal pour la formation du produit de macrocyclisation désiré **2.3** est de un pour un (**entrée 4, tableau 2**) qui donne un rendement de 68 % du cyclophane macrocyclique **2.3** avec 22 % du diène de départ récupéré. Ensuite, afin de vérifier s'il est possible d'améliorer la sélectivité, d'autres types de PEG ont été essayés (**tableau 3**).

Tableau 3. Optimisation des différents types de PEG avec le MTBE et dans un tube scellé.



Entrée	Solvants (ratio)	Produit de départ	Macrocycle désiré
		(%)	(%)
1	PEGDME ₅₀₀ /MTBE	22	68
2	PEG ₄₀₀ /MTBE	16	64
3	PEG ₁₉₀ /MTBE	98	0
4	PPG ₄₂₅ /MTBE	25	49
5	PEG _{1100 pluronic} /MTBE	100	0
6	PEG ₁₄₅₀ /MTBE	26	43

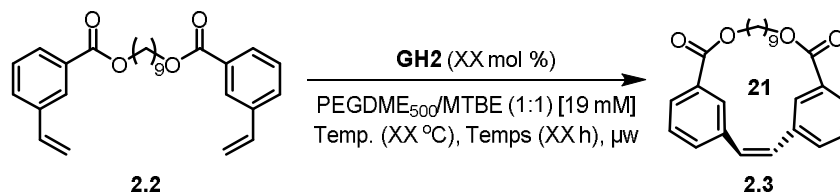
Le premier résultat a montré que le PEG₄₀₀ (version du PEGDME₅₀₀ non protégé), n'affecte que peu le rendement pour le macrocycle **2.3** obtenu (**entrée 2, tableau 3**). Les recherches ont par contre été poursuivies avec le PEGDME₅₀₀, qui ne possède pas d'atome d'hydrogène libres qui peuvent accélérer la décomposition du catalyseur. Ensuite, un PEG plus petit, avec une masse moléculaire plus petite que le PEG₄₀₀, le PEG₁₉₀ n'a pas permis du tout de former le cyclophane macrocyclique **2.3** et 98 % du diène de départ **2.2** a été récupéré. Il est possible que le profil du PEG₁₉₀ ressemble trop à celui du méthanol, qui a été évalué précédemment (**entrée 3, tableau 3**). Des PEGs plus grands, avec une masse moléculaire plus élevée que 400, ont par la suite été évalués. D'abord, le polypropylène glycol 425 (PPG₄₂₅), a été tenté. Un rendement de 49 % a été obtenu, ce qui est toujours inférieur au meilleur rendement obtenu jusqu'à présent. Ensuite, les PEG_{1100 pluronic} et PEG₁₄₅₀ ont été essayés. Malheureusement, le meilleur rendement de 68 % obtenu jusqu'à présent avec le PEGDME₅₀₀ n'a pas été battu. Alors, il a été décidé à ce moment que le PEGDME₅₀₀ soit conservé pour la suite de l'optimisation.

2.2.3 Évaluation de la réaction de la macrocyclisation au micro-onde

Les réactions au micro-onde sont connues pour être parfois plus rapides que les réactions thermiques. En effet, l'alignement des dipôles du solvant réactionnel et ses subséquentes

rotations permettent d'élever les températures réactionnelles. C'est pourquoi il a été décidé d'essayer cette réaction sur le diène modèle **2.2** (tableau 4).⁷⁷

Tableau 4. Optimisation de la réaction de métathèse pour différents paramètres au micro-onde.

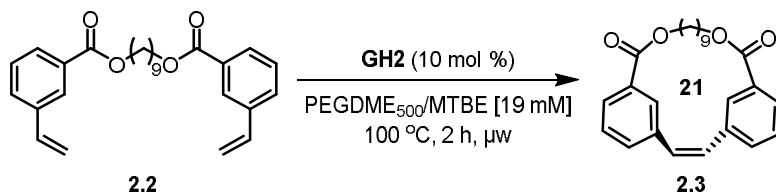


Entrée	Catalyseur (XX mol %)	Temp. (XX °C)	Temps (XX h)	Diène (%)	Macrocycle désiré (%)
1	5	100	2	9	73
2	10	100	2	0	78
3	15	100	2	0	75
4	10	100	1	0	78
5	5	80	2	18	64
6	5	120	2	17	59

D'abord, un temps de réaction arbitraire de 2 h a été choisi, ainsi qu'une température de 100 °C. Les autres paramètres réactionnels déterminés précédemment ont été conservés. Sous ces conditions, un rendement amélioré de 73 % a été obtenu (**entrée 1, tableau 4**). Ensuite, si on augmente la charge catalytique de 5 mol % à 10 mol %, le rendement pour le produit de macrocyclisation **2.3** est passé de 73 % à 78 %. Par contre, lorsque la charge catalytique a été augmentée à 15 mol %, le rendement pour le macrocycle désiré **2.3** est resté presque constant à 75 % (**entrée 3, tableau 4**). Ensuite, le temps de réaction a été diminué à 1 h et un rendement tout aussi bien de 78 % a été obtenu. Le temps de réaction de 2 h a été conservé, afin de s'assurer que la réaction soit toujours complète peu importe les cas. D'un autre côté, lorsque la température de la réaction a été diminuée à 80 °C, on a observé une diminution du rendement de 78 % à 64 % avec 18 % du matériel de départ qui est récupéré (**entrée 5, tableau 4**). Cela suggère que la réaction est plus lente à cette température. Lorsque la température est augmentée à 120 °C, un rendement de 59 % a été obtenu pour le produit de macrocyclisation **2.3**, avec 17 % du matériel de départ qui est récupéré. Cela peut s'expliquer par le fait que le catalyseur peut se décomposer plus rapidement à cette température et être moins actif sur une longue période de temps. Maintenant, tout comme au bain d'huile, la réaction de

macrocyclisation a été effectuée avec différents pourcentages de PEGDME₅₀₀ dans le MTBE (**tableau 5**).

Tableau 5. Optimisation de la réaction de métathèse avec différents pourcentages de PEGDME₅₀₀ au micro-onde.



Entrée	Pourcentage PEGDME ₅₀₀ (%)	Diène (%)	Macrocycle désiré (%)
1	0	0	39
2	15	0	63
3	33	0	72
4	50	0	78
5	67	3	77
6	75	5	69
7	85	30	47
8	100	9	34

Une tendance similaire à la réaction dans le bain d'huile a été observée. Plus le pourcentage de PEGDME₅₀₀ augmente, plus il y a du diène de départ **2.2** qui est récupéré (de 3 % à 30 %). Inversement, il y a plus de dimères qui sont récupérés lorsque le pourcentage de PEGDME₅₀₀ est plus faible (de 15 % à 37 %). Il est possible aussi de remarquer que le pourcentage de PEGDME₅₀₀ optimal est un peu différent pour la formation du produit de macrocyclisation désiré **2.3**, car il varie entre 50 % et 67 % (**entrées 4 et 5, tableau 5**). Le ratio de deux pour un a été conservé, car dans les projets précédents, le contrôle de la concentration effective a été meilleur à des ratios plus grands de PEG si la concentration de la solution globale de la réaction est augmentée. Finalement, une fois le système clé en main, la concentration de la réaction a été augmentée afin de vérifier s'il est possible de bien contrôler la concentration effective de la réaction avec ce système de solvants (**Figure 17**). Les rendements ont été évalués avec les conditions optimales au micro-onde, soit en utilisant 10 mol % de catalyseur **GH2** avec un temps de réaction de 2 h et une température de 100 °C, dans le MTBE seulement, en bleu, et dans le mélange PEGDME₅₀₀/MTBE (2:1), en rouge.

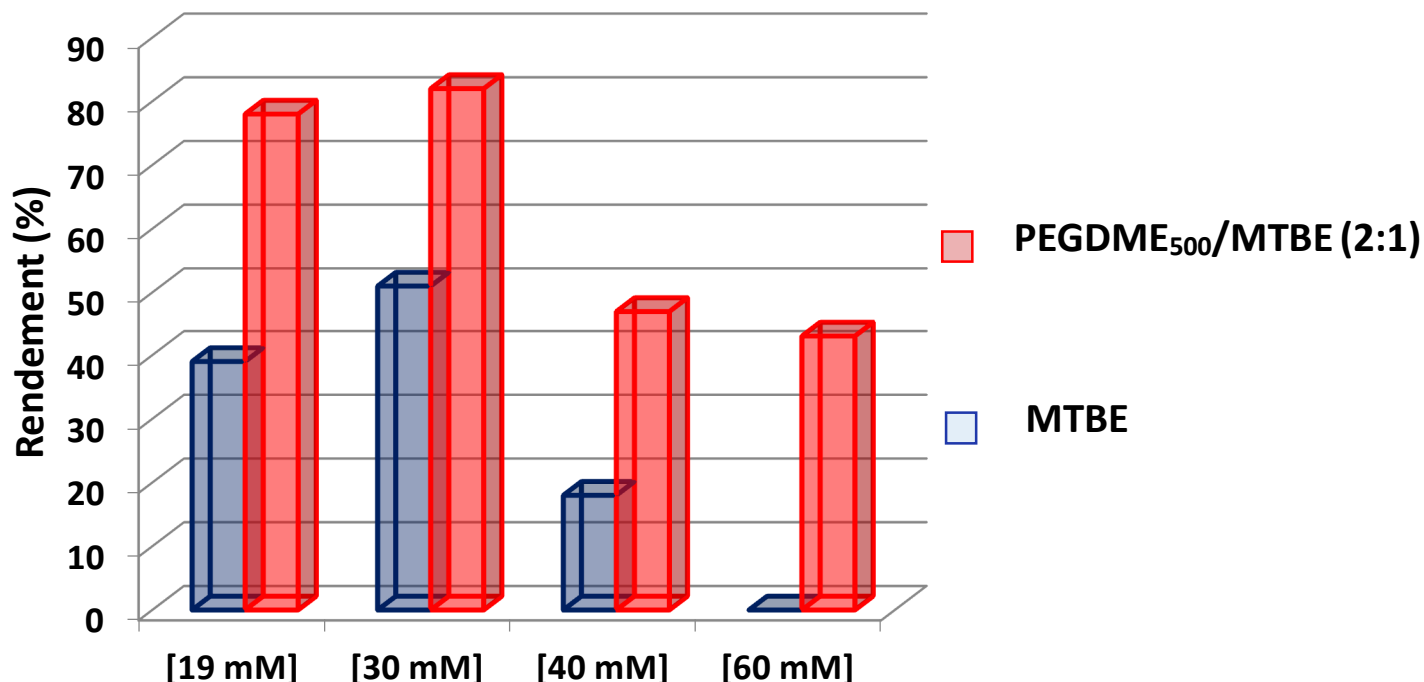


Figure 17. Variation de la concentration de la réaction de macrocyclisation.

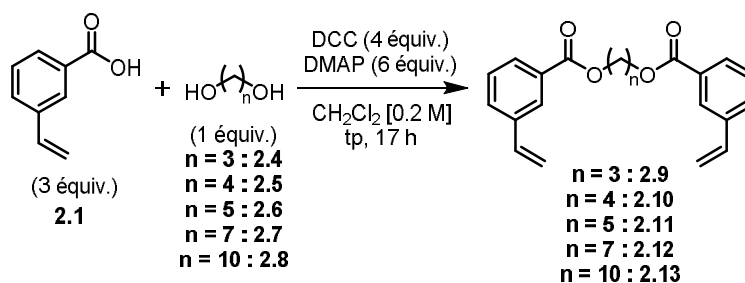
Sur la **figure 17**, il est possible de remarquer qu'à une concentration de 19 mM, seulement 50 % du macrocycle désiré **2.3** est obtenu sans l'ajout de PEGDME₅₀₀ comparativement à 78 % avec le PEGDME₅₀₀. Lorsque la concentration est augmentée à 30 mM, on peut voir que le rendement est plus élevé pour la réaction avec l'ajout de PEGDME₅₀₀. Les rendements sont respectivement de 81 % avec l'ajout de PEGDME₅₀₀ et 47 % seulement dans le MTBE. Lorsque la concentration est encore une fois augmentée, soit à 40 mM, un rendement de 47 % a été obtenu avec l'ajout de PEGDME₅₀₀ comparativement à 17 % sans l'ajout de PEGDME₅₀₀. Lorsqu'on pousse le système à des concentrations encore plus élevées, il est possible de conserver une certaine formation du macrocycle désiré **2.3** jusqu'à une concentration de 60 mM. À cette concentration, seulement des traces de produit désiré **2.3** ont été obtenues sans l'ajout de PEGDME₅₀₀ et 36 % du macrocycle désiré **2.3** est obtenu. En somme, le système final a été déterminé comme étant un mélange de PEGDME₅₀₀/MTBE dans un ratio de deux pour un, chauffé au micro-onde à 100 °C pendant 2 h avec une charge catalytique de catalyseur de **GH2** de 10 mol % à une concentration de 19 mM. Ce système permet de garder de bons rendements pour le cyclophane **2.3** et d'avoir une conversion complète vers le produit de macrocyclisation avec un bon contrôle de la concentration effective. La concentration de 19

mM a été conservée afin de s'assurer que les rendements demeurent élevés durant l'évaluation de l'étendue de la réaction de métathèse macrocyclique.

2.2.4 Étendue de la réaction de macrocyclisation : Synthèse des précurseurs

Afin de démontrer l'applicabilité de la méthodologie, une variété de précurseurs avec différentes grandeurs de cycles et de groupements fonctionnels ont été synthétisés. Tout d'abord, afin d'obtenir différentes grandeurs de cycle, différents diènes ont été synthétisés (**2.9** à **2.13**, **tableau 6**). La réaction d'estérification de Steglich a été employée pour coupler l'acide 3-vinylbenzoïque **2.1** avec une variété de diols (**2.4** à **2.8**). Des rendements variant entre 66 % et 99 % ont ainsi été obtenus.

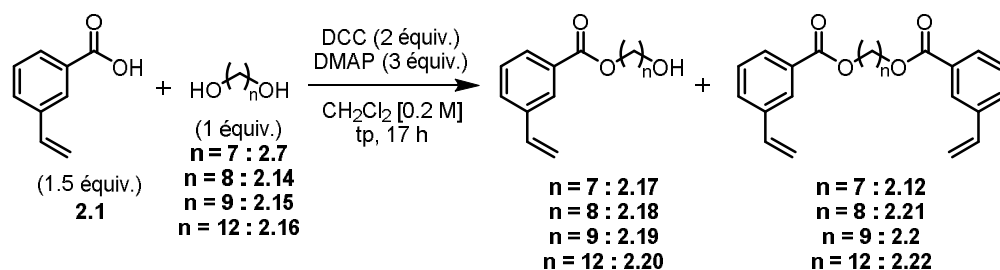
Tableau 6. Synthèse de précurseurs de métathèse par double estérification.



Entrée	N	Diester désiré (%)
1	3	95
2	4	95
3	5	99
4	7	99
5	10	66

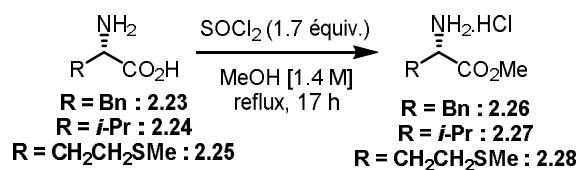
En modifiant légèrement les conditions d'estérifications, soit en diminuant de moitié le nombre des équivalents de diols, de DCC et de DMAP, il est possible d'obtenir des produits de mono-estérification (**2.17** à **2.20**, **tableau 7**). Ces produits de mono-estérification peuvent par la suite être réagis avec un ester différent et ainsi obtenir une plus grande variété de substrats

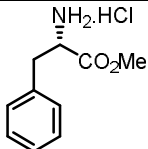
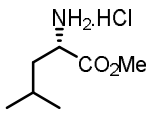
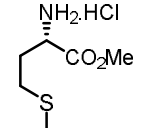
Tableau 7. Synthèse de précurseurs de métathèse par mono ou double estérification.



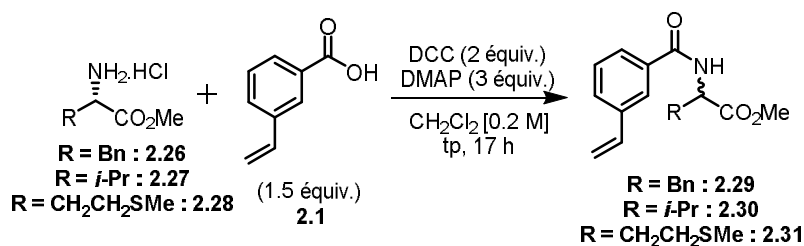
Entrée	n	Monoester	Diester
		(%)	(%)
1	7	48	41
2	8	32	53
3	9	57	43
4	12	31	64

Ainsi, il a été possible d'obtenir des rendements variant entre 31 % et 57 % pour les produits de mono-estérification **2.17**, **2.18**, **2.19** et **2.20** et des rendements variant entre 41 % et 64 % pour les produits de double estérification **2.2**, **2.12**, **2.21**, et **2.22**. Les produits obtenus comportent entre sept et douze carbones sur la chaîne linéaire entre les deux oxygènes des esters. Ensuite, afin de démontrer que la réaction de macrocyclisation est tolérante à d'autres groupements fonctionnels, des acides aminés ont été protégés et ensuite fonctionnalisés. Dans un premier temps, il a été important de protéger la fonction acide de différents acides aminés pour obtenir l'ester correspondant (**2.26** à **2.28**, **tableau 8**).

Tableau 8. Synthèse de précurseurs de métathèse: Estérification.

Entr\u00e9e	Ester	Ester d\u00e9sir\u00e9 (%)
1		84
2		75
3		50

Ainsi, il a \u00e9t\u00e9 possible de prot\u00e9ger la ph\u00e9nylalanine **2.23**, la leucine **2.24** et la m\u00e9thionine **2.25** dans des rendements variant entre 50% et 84 %. Une fois les acides amin\u00e9s cl\u00e9s prot\u00e9g\u00e9s en main, il a \u00e9t\u00e9 possible d'effectuer une amidation avec l'acide 3-vinylbenzo\u00efque **2.1** afin d'obtenir un premier alc\u00e8ne poss\u00e9dant une fonction amide (**2.29** \u00e0 **2.31**, **tableau 9**).

Tableau 9. Synthèse de précurseurs de métathèse: Amidation.

Entr\u00e9e	Amide	Amide d\u00e9sir\u00e9 (%)
1		88
2		91
3		86

Il a \u00e9t\u00e9 possible de faire l'amidation des trois acides amin\u00e9s pr\u00e9sent\u00e9s au **tableau 9**, soit la ph\u00e9nylalanine **2.26**, la leucine **2.27** et la m\u00e9thionine **2.28** avec des rendements variant entre 86 et 91 %. \u00c0 la suite de la r\u00e9action d'amidation, il a \u00e9t\u00e9 possible de saponifier l'ester pour obtenir l'acide carboxylique correspondant (**2.32** \u00e0 **2.34**, **tableau 10**). Dans cette r\u00e9action, les \u00e9quivalents de DCC n'ont pas \u00e9t\u00e9 optimis\u00e9s puisque ces conditions ont \u00e9t\u00e9 pr\u00e9alablement utilis\u00e9es dans le groupe Collins et par souci de simplicit\u00e9, elles ont \u00e9t\u00e9 conserv\u00e9es. De plus, le HOBt aurait pu \u00eatre utilis\u00e9 au lieu du DCC afin de conserver la st\u00e9r\u00e9ochimie de l'acide amin\u00e9.

Tableau 10. Synthèse de précurseurs de métathèse: Saponification.

$\text{R} = \text{Bn} : \mathbf{2.29}$
 $\text{R} = i\text{-Pr} : \mathbf{2.30}$
 $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe} : \mathbf{2.31}$

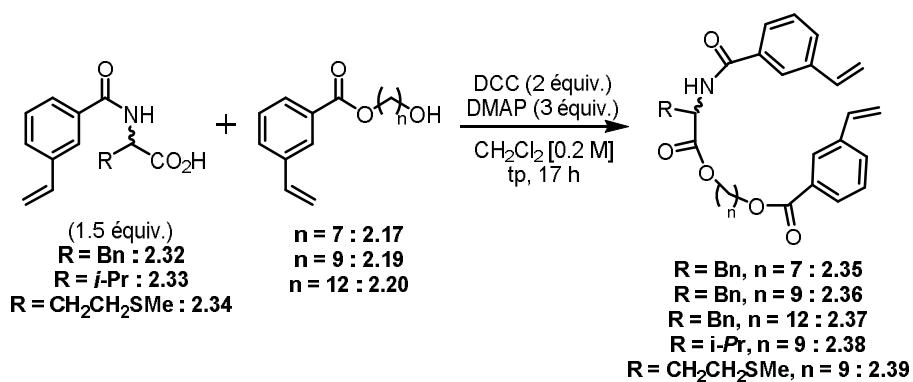
$\text{R} = \text{Bn} : \mathbf{2.32}$
 $\text{R} = i\text{-Pr} : \mathbf{2.33}$
 $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe} : \mathbf{2.34}$

Entrée	Acide	Acide désiré (%)
1		77
2		74
3		83 ^a

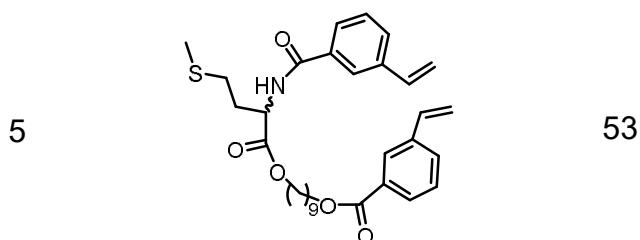
^aAutres conditions : LiOH (5 équiv.), THF/H₂O (4:1) [0.2 M], 60 °C, 5 h

Les acides carboxyliques des composés dérivés de la phénylalanine **2.32** et de la leucine **2.33** ont été obtenus à l'aide de 1.5 équivalents d'hydroxyde de sodium chauffé à 65 °C pendant 2 h dans le 1,4-dioxane. Les rendements sont respectivement de 77 % et 74 % pour la phénylalanine **2.29** et la leucine **2.30**. Pour l'acide carboxylique dérivé de la méthionine **2.34**, cette méthode a donné de faibles rendements. Des traces de produits ont été observées. Alors, il a été nécessaire d'utiliser cinq équivalents d'hydroxyde de lithium au lieu de l'hydroxyde de sodium et du THF au lieu du 1,4-dioxane. Ainsi, il a été possible d'obtenir 83 % de l'acide carboxylique correspondant (**entrée 3, tableau 10**). Une fois les acides carboxyliques dérivés des acides aminés en main (**2.32** à **2.34**), il a été possible de coupler par estérification de Steglich ces intermédiaires avec les produits de mono-estérification du **tableau 7** (**tableau 11**).

Tableau 11. Synthèse de précurseurs de métathèse incorporant un acide aminé.



Entrée	Diène	Diène désiré (%)
1		81
2		74
3		57
4		99

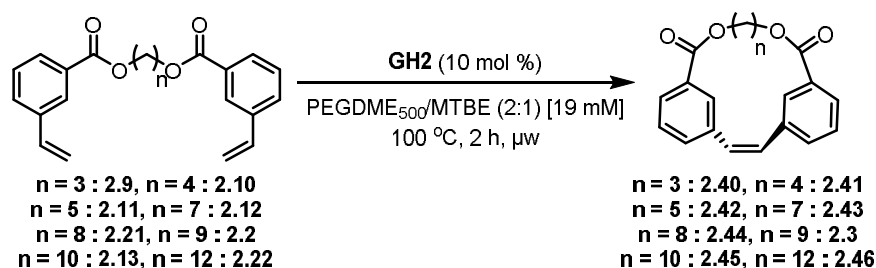


Des rendements de 53 % à 99 % ont été obtenus pour la synthèse des précurseurs de macrocyclisation dérivés des acides aminés (**2.35** à **2.39**, **tableau 11**). Sur ces précurseurs, il y a de 7 à 12 carbones qui sont présents sur la chaîne linéaire. Une fois tous les précurseurs macrocycliques en main, la prochaine étape a été de faire cycliser ces molécules dans les meilleures conditions réactionnelles obtenues jusqu'à maintenant.

2.2.5 Étendue de la réaction de macrocyclisation: Cyclisations

Avec le système PEGDME₅₀₀/MTBE optimisé, la première étape a été de vérifier les effets par rapport à la grandeur de cycles des cyclophanes (**tableau 12**).

Tableau 12. Cyclisation des précurseurs de métathèse avec différentes grandeurs de cycle.

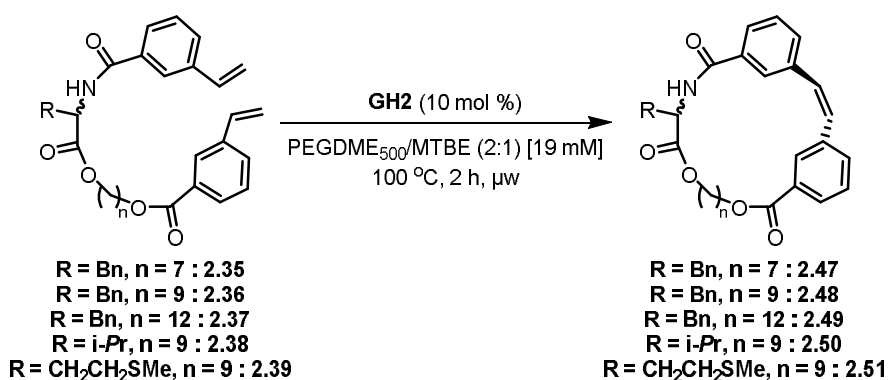


Entrée	n	Grandeur de cycle	Macrocycle désiré (%)
1	3	15	13
2	4	16	9
3	5	17	6
4	7	19	53
5	8	20	72
6	9	21	82
7	10	22	74
8	12	24	71

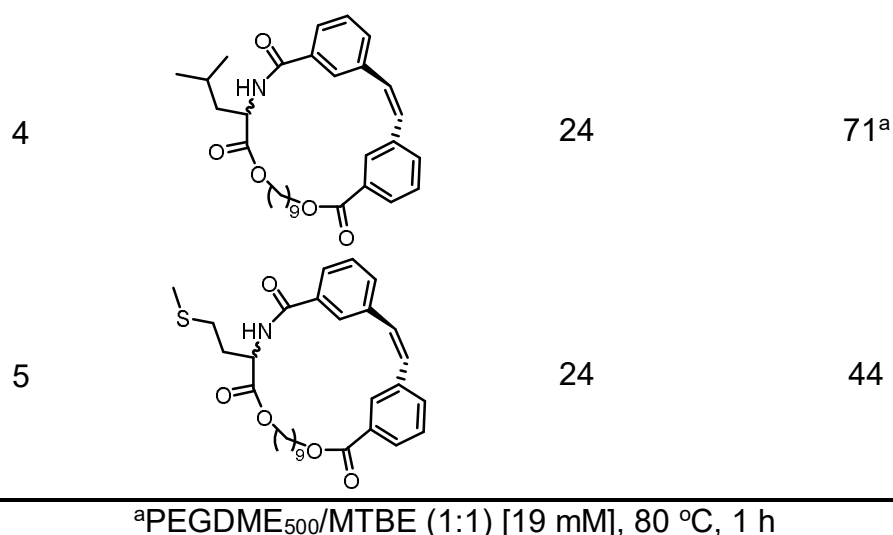
Pour la synthèse d'un cyclophane ayant une grandeur de cycle de 19 (**entrée 4**, **tableau 12**), un rendement de 53 % a été obtenu, ce qui est inférieur de 29 % par rapport au substrat modèle (cycle à 21) (**entrée 6**, **tableau 12**). Pour des substrats avec des grandeurs de cycle variant

entre 15 et 17 (**entrées 1 à 3, tableau 12**), des rendements entre seulement 6 et 13 % ont été obtenus. Il est possible de postuler que l'encombrement stérique formé par la formation de la double liaison du cyclophane est la source de difficulté pour former les cycles plus petits que 19. D'autre part, cette méthodologie peut être efficace pour des grandeurs de cycle plus grandes que 19. Des rendements variant entre 72 et 82 % ont été obtenus pour des cycles de 20 à 24 membres (**entrées 5 à 8, tableau 12**). Pour les entrées 1 à 8, des traces seulement de l'isomère cis ont été obtenues. Ensuite, la tolérance à différents groupements fonctionnels de la méthodologie de macrocyclisation a été vérifiée (**tableau 13**).

Tableau 13. Cyclisation des précurseurs de métathèse incorporant un acide aminé.



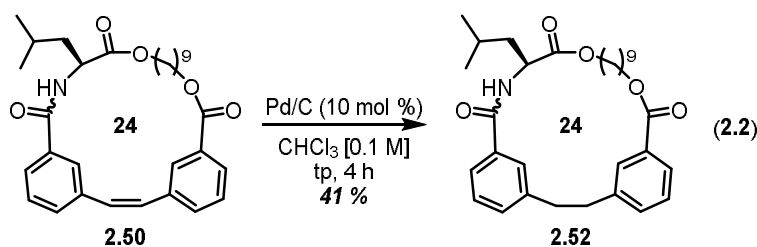
Entrée	Produit	Grandeur de cycle	Macrocycle désiré (%)
1		22	63
2		24	67
3		27	47



D'abord, les macrocycles dérivés de la phénylalanine avec différentes grandeurs de cycle ont été testés. De bons rendements variant entre 63 et 67 % ont été obtenus (**entrées 1 et 2, tableau 13**), mais un rendement légèrement inférieur de 47 % a été obtenu pour la formation d'un cycle à 27 (**entrée 3, tableau 13**). Un macrocycle dérivé de la leucine a pu être synthétisé, mais un mélange de un pour un de PEGDME₅₀₀/MTBE au lieu du mélange traditionnel de deux pour un a été utilisé. Il a été postulé que la plus faible solubilité du substrat dans le PEGDME₅₀₀ a causé ce changement (**entrée 4, tableau 13**). Finalement, il a aussi été possible de synthétiser dans un rendement de 44 % un macrocycle qui incorpore l'acide aminé méthionine, contenant un atome de soufre (**entrée 5, tableau 13**).

2.2.6 Produit dérivé d'hydrogénation

Les macrocycles, qui contiennent un acide aminé synthétisé à la section précédente, possèdent une importante fonction stilbène. Il est possible de retrouver cette fonction dans des composés de la famille des resveratrol⁷⁸. Lorsque le macrocycle est hydrogéné, une structure bisbenzyle est formée. Cette structure est présente dans certains produits naturels comme la riccardin C⁷⁹ et présente d'importantes activités biologiques comme le traitement relié aux maladies cardio-vasculaires⁸⁰. Ainsi, le cyclophane macrocyclique **2.50** a été hydrogéné à l'aide de 10 mol % de palladium sur charbon dans le chloroforme et 41 % du macrocycle semblable aux bisbenzyles **2.52** a été isolé (**éq. 2.2**).



2.3 Conclusions

En somme, un protocole efficace à haute concentration pour la réaction de métathèse macrocyclique a été développé. La synthèse de macrocycles a été effectuée dans des concentrations d'approximativement quatre à 20 fois plus grandes que celles rapportées dans la littérature pour d'autres réactions de métathèse macrocyclique sans l'utilisation de techniques d'addition lente. La stratégie de séparation de phase, qui emploie le principe d'agrégation de la solution pour contrôler les effets de dilution, a été montrée pour permettre des réactions de macrocyclisation dans des concentrations aussi élevées que 60 mM dans des rendements acceptables. Les réactions dans des solvants non agrégés ont démontré seulement une réaction non productive de polymérisation. Une variété de squelettes macrocycliques incluant des groupements aryles, alkyles, et amines a pu être préparée dans de bons rendements. Le centre stilbène macrocyclique a pu être fonctionnalisé vers cinq différents motifs qui ont été identifiés dans la littérature de posséder une variété d'activités biologiques. L'habileté d'exploiter la stratégie de séparation de phase pour la réaction de métathèse macrocyclique démontre un premier pas pour le développement de solutions générales pour contrôler les effets de dilution pour cette réaction. La découverte d'un mélange non-protique de solvants pour la séparation de phase permet d'ouvrir de nouvelles avenues pour améliorer ou développer de nouveaux procédés macrocycliques, qui en retour, peut amener l'exploration de nouvelles propriétés des macrocycles. Ces résultats peuvent aussi être appliqués à la synthèse totale de cyclophanes macrocycliques, comme la néomarchantine A **3.1 (Figure 18)**, qui sera synthétisée dans le prochain chapitre.

Chapitre 3 : Synthèse de la néomarchantine A

3.1 Introduction

3.1.1 Composés bisbibenzyliques

La néomarchantine A **3.1** (**Figure 18**) est une macromolécule cyclique à 20 chaînons⁸¹. Elle fait partie des cyclophanes, mais plus particulièrement des composés bisbibenzyliques.

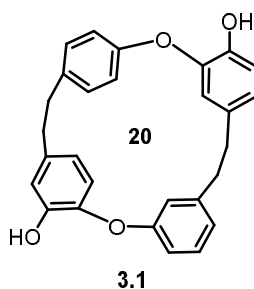


Figure 18. Structure de la néomarchantine A.

Les composés bisbibenzyliques sont des macrocycles qui proviennent principalement de plantes hépatiques que l'on retrouve au Japon⁸². Ces plantes sont connues pour être utilisées dans la médecine traditionnelle japonaise⁸³ et ont été particulièrement étudiées depuis les 20 dernières années. En effet, ils sont connus pour avoir des propriétés antiallergiques, diurétiques et antibactériennes⁸⁴.

Les composés bisbibenzyliques sont formés de quatre groupements aromatiques reliés par deux ponts éthylène. Il a été suggéré que ces composés proviennent de la dérivation de l'acide lunularique **3.2**, un composé à l'origine de leur biosynthèse. (**Figure 19**)⁷⁹. En effet, ces composés peuvent posséder une liaison C-C et/ou entre deux groupements aromatiques ou des ponts éthylènes. Il y a différentes familles importantes qui peuvent être identifiées comme par exemple les riccardins **3.3**, marchantins **3.4**, plagiochins **3.5** et ptychantols **3.6**.

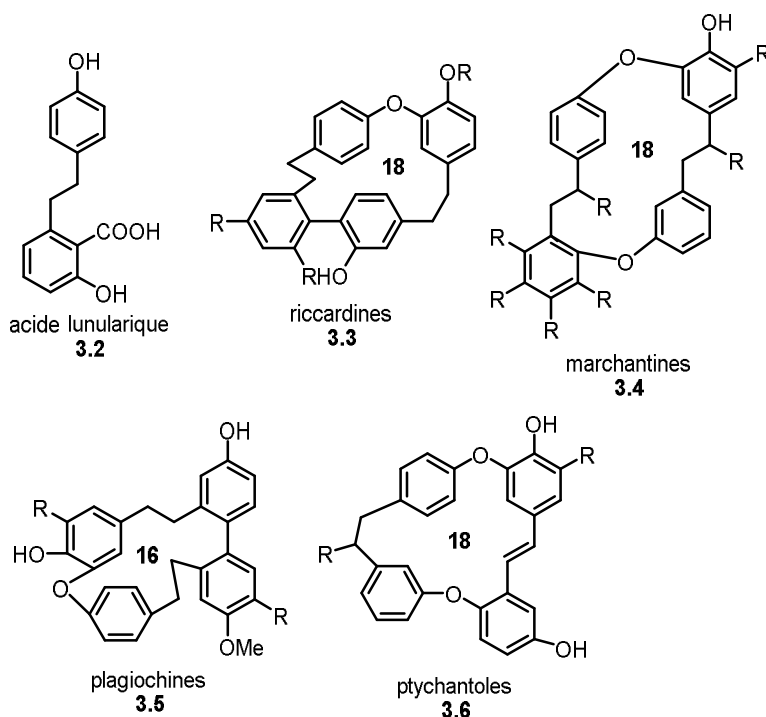
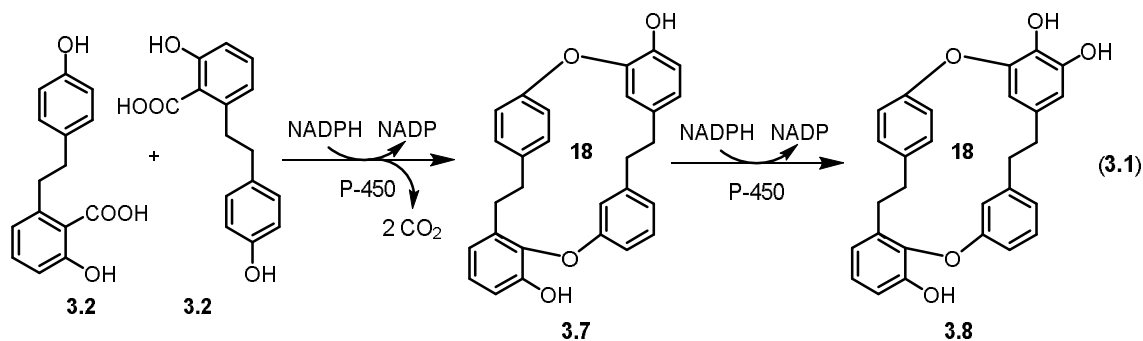


Figure 19. Différentes classes des composés bisbenzyls et acide lunularique.

La molécule étudiée dans ce chapitre, la néomarchantine A **3.1**, fait partie de la famille des marchantins. Une possible biosynthèse a été proposée par Zenk et implique le couplage entre deux molécules d'acide lunularique **3.2**⁸⁵. Sous l'action de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) et du cytochrome P-450 marchantine C synthétase, qui catalysent la formation à la fois du couplage de deux molécules d'acide lunularique **3.2** et la réaction de macrocyclisation pour former la marchantine C **3.7** (éq. 3.1). Une autre enzyme, le cytochrome P-450 marchantine C hydroxylase, permettrait d'hydroxylé la marchantine C **3.7** afin de former la marchantin A **3.8**.



3.1.2 Réactions clés pour la synthèse des composés bisbibenzyliques

Dû à l'importance des composés bisbibenzyliques et de leurs propriétés biologiques, de nombreuses synthèses totales ont été publiées⁷⁹. Comme discuté à la **section 1.2**, la formation du macrocyclique demeure une étape importante et qui comporte de nombreux défis. Alors, plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur l'utilisation de diverses méthodes de cyclisation de ces composés (**Figure 20**). Par exemple, il a été possible de former le macrocyclique par la formation du lien C-C alcane en utilisant les réactions de Wurtz⁸⁶ et de Stevens⁸⁷. Il a été aussi possible de former le lien C-C oléfinique. Par exemple, les réactions de McMurry⁸⁸, de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)⁸⁹ et de Wittig⁹⁰ ont été utilisées. Le lien C-C aromatique a pu également être directement formé. Par exemple, les réactions de Stille⁹¹, Stille-Kelly⁸⁷ et Suzuki-Miyaura⁹² ont été employées. De plus, le lien C-O a pu être formé par une réaction de type S_NAr⁹³. Finalement, une nouvelle méthode a été présentée par le groupe de Baran pour former directement un cycle aromatique en effectuant la macrocyclisation⁷⁹.

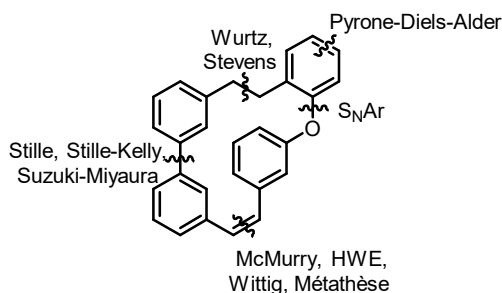
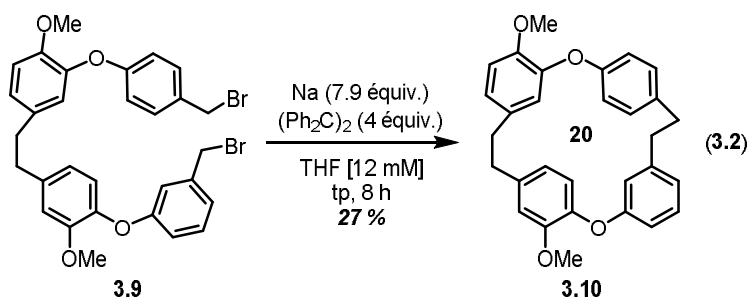
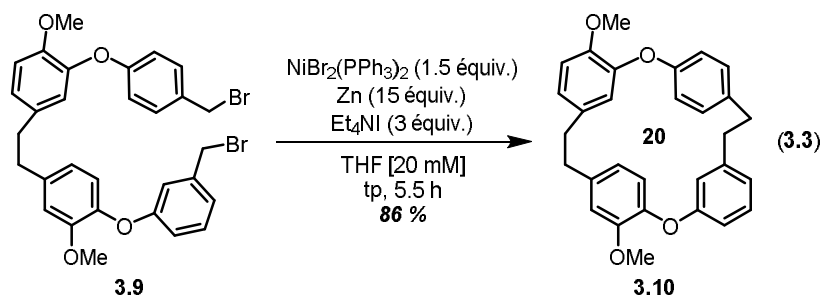


Figure 20. Différents couplages pour former les composés bisbibenzyliques.

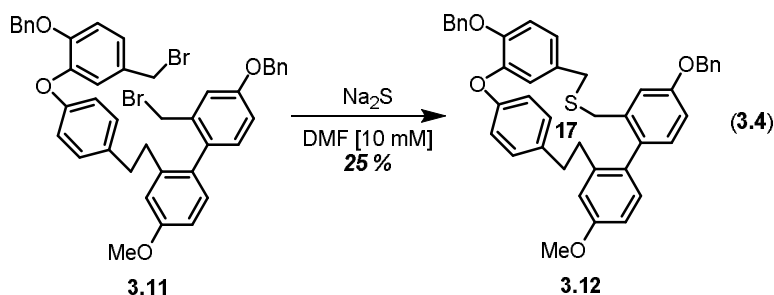
Une première façon de former le centre macrocyclique, est de former un lien C-C alcane. Pour se faire, les couplages de Wurtz et de Stevens ont permis de former le cycle. Le groupe de Nógrádi a démontré la première synthèse totale des riccardins A, B et C en utilisant le couplage de Wurtz (**éq. 3.2**)⁸⁶. Lorsque le composé dihalogéné **3.9** est soumis à du sodium métallique et du tétraphényléthène, un rendement modeste de 30 % est obtenu pour le bisbibenzyle **3.10**. Les auteurs ont utilisé cette même stratégie pour les synthèses totales de la riccardine B, pakyonol⁹⁴ et des marchantines B, H et I⁹⁵.



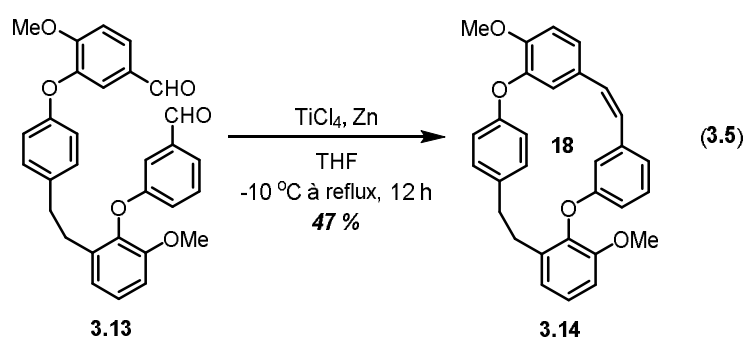
De son côté, le groupe de recherche d'Iyoda a démontré que la combinaison d'une quantité stœchiométrique de nickel(II) en présence de zinc activé et d'iodure de tétraéthylammonium dans des conditions de haute dilution a permis d'obtenir un bon rendement de 83 % pour la cyclisation du précurseur **3.9** pour leur synthèse de la riccardin B (éq. **3.3**)⁶⁷, qui est un meilleur rendement que la synthèse effectuée par Nográdi (éq. **3.2**).



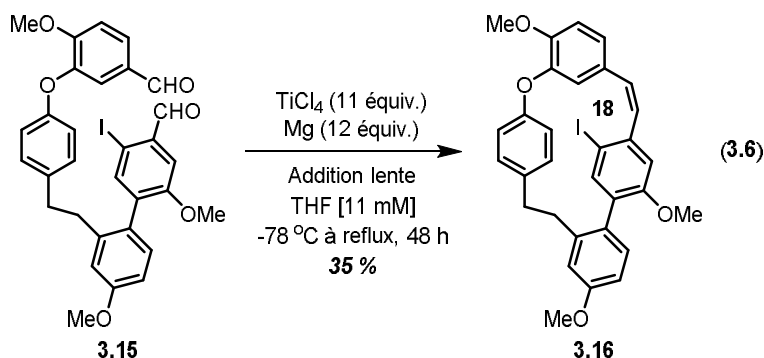
Une autre méthode envisagée pour la synthèse de ces composés est la réaction de Stevens. Le groupe de Fukuyama a montré qu'il est possible de former le macrocycle **3.12** dans un rendement de 25 % (éq. **3.4**)⁸⁷. Ensuite, le but a été d'effectuer une contraction de cycle avec le produit **3.12** afin de pouvoir effectuer la synthèse totale de la plagiochin D. Malheureusement, les auteurs ont seulement obtenu 1 % de rendement pour le produit de contraction de cycle. Alors, ils ont préféré utiliser un couplage de Stille-Kelly pour compléter la synthèse dans de meilleurs rendements.



Une deuxième façon de former le centre macrocyclique est de former un alcène puis de le réduire. Pour se faire, quatre réactions ont été démontrées jusqu'à maintenant, soit les couplages de McMurry, HWE et de Wittig. D'abord, le couplage de McMurry, soit la condensation de deux aldéhydes pour former un alcène, a été utilisé par le groupe de Speicher en 2002. En effet, cette réaction a servi à la synthèse de la bazzanine A⁸⁸. Ils ont pu obtenir un rendement de 70 % pour la formation de leur macrocycle. Ensuite, ce groupe de recherche a appliqué cette même méthode pour la synthèse de la marchantine C⁹⁶. En utilisant le tétrachlorure de titane et un adduit de zinc dans le THF, les auteurs ont pu obtenir 47 % de l'alcène Z macrocyclique **3.14** (éq. 3.5).

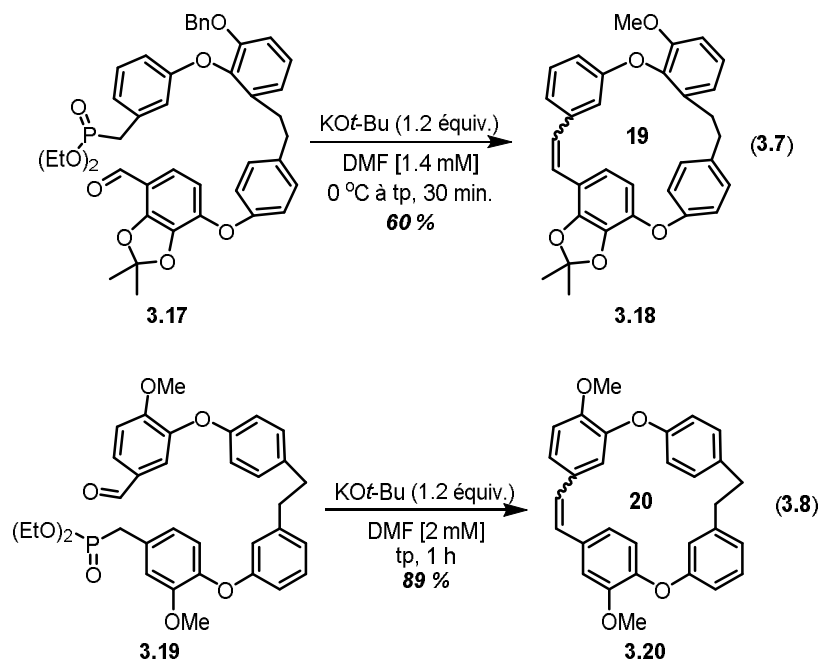


Dans un même ordre d'idée, cette méthodologie a été appliquée par d'autres groupes de recherche. Par exemple, le groupe de Harrowven a utilisé cette méthode en 2005 pour la synthèse de la riccardine C et de la tendue cavicularine (éq. 3.6)⁹⁷. Le tétrachlorure de titane a été utilisé et combiné à un adduit de magnésium dans le THF. Un rendement modeste de 35 % a été obtenu pour la formation du cyclophane **3.16**.

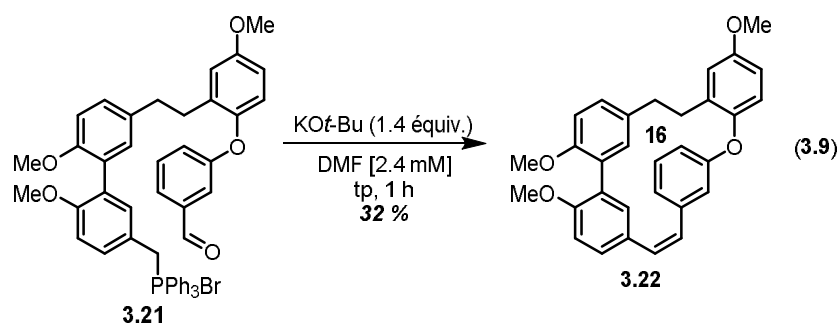


Ensuite, le groupe de Kodama a démontré la possibilité d'utiliser la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) pour la synthèse de la marchantine A (éq. 3.7) et de la riccardine B (éq. 3.8) dans de très bons rendements⁸⁹. En effet, en traitant les composés phosphorés possédant un aldéhyde **3.17** et **3.19** au *tert*-butoxyde de potassium dans le DMF en suivant

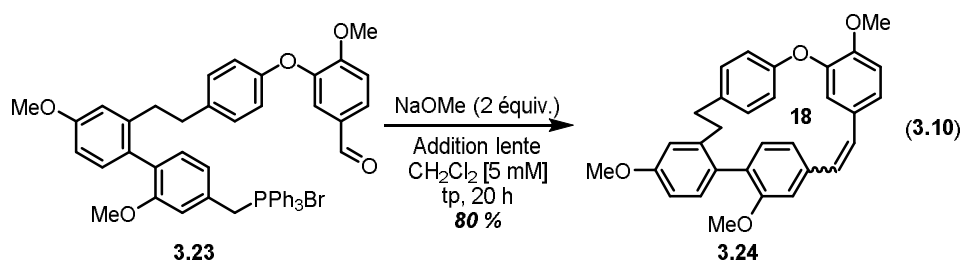
des conditions de haute dilution, il a été possible d'obtenir des rendements de 60 % et de 89 % en vue de la préparation de la marchantine A et de la riccardine B respectivement.



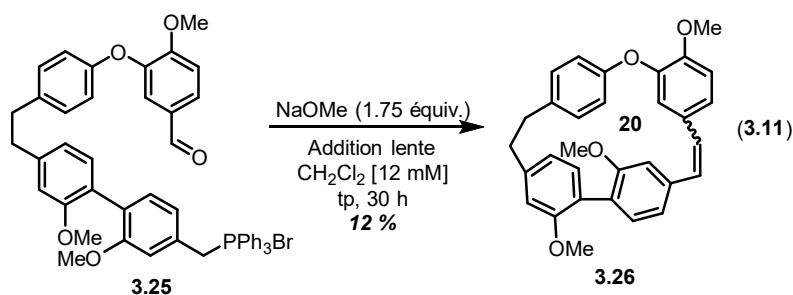
Une autre réaction importante utilisée pour la synthèse de composés bisbibenzyliques est la réaction de Wittig. Le premier exemple en synthèse a été publié par le groupe de Nógrádi pour la synthèse de l'isoplagiochine A (éq. **3.9**)⁹⁰. En soumettant le précurseur phosphoré avec un aldéhyde **3.21** au *tert*-butoxyde de potassium dans le DMF, le stilbène de conformation *cis* **3.22** a pu être synthétisé dans un rendement de 32 %.



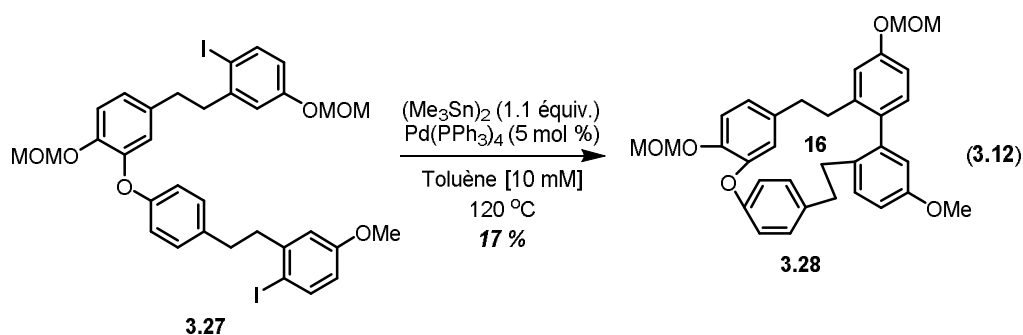
De son côté, le groupe de Eicher a appliqué la réaction de Wittig pour un grand nombre de synthèses totales. Par exemple, cela a été appliqué pour la synthèse de la marchantine I, des isoplagiochines C et D et de la riccardine C (éq. **3.10**)⁹⁸. Un rendement très élevé de 80 % a pu être obtenu pour le cyclophane macrocyclique **3.24**. Les auteurs ont utilisé l'addition lente du substrat combiné à des conditions de haute dilution dans le dichlorométhane.



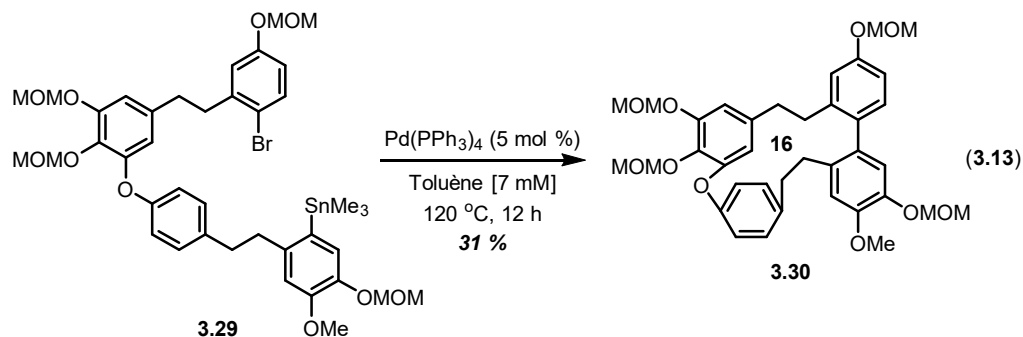
Il a été montré par Harrowven qu'il est possible d'utiliser cette réaction pour la synthèse de riccardine C et de cavicularine⁹⁹. La réaction de Wittig a aussi pu être utilisée pour la synthèse totale des bazzanines A et J⁸⁸ et des isoplagiochines C et D¹⁰⁰ par le groupe de Speicher. Cette méthode a également été utilisée pour la synthèse de la tendue polymorphatine A (éq. **3.11**)¹⁰¹. En somme, la réaction de Wittig est une réaction robuste qui peut être utilisée pour la synthèse d'un grand nombre de composés bisbibenzyls et peut être utile pour des macrocycles typiquement plus difficiles à être synthétisés.



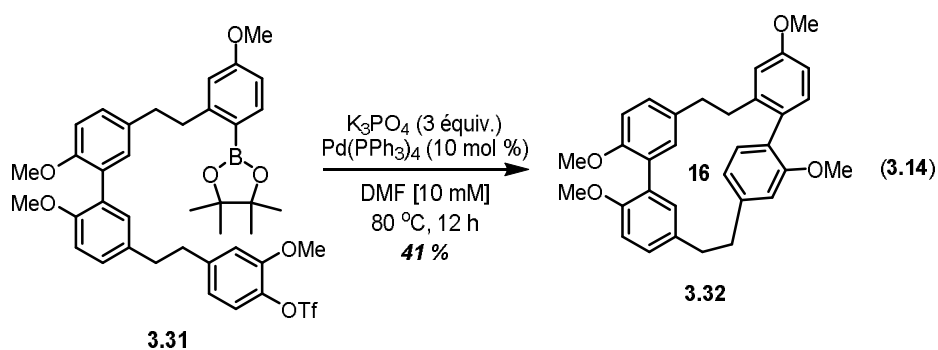
Une troisième façon de former le centre macrocyclique est de former un lien C-C aromatique. Pour se faire, trois réactions ont été publiées jusqu'à maintenant, soit les couplages de Stille-Kelly, de Stille et de Suzuki-Miyaura. D'abord, un premier exemple utilisant le palladium a été montré par Fukuyama pour le couplage de Stille-Kelly. Il a montré qu'il est possible d'utiliser un catalyseur de palladium et un organostannane dans des conditions de haute dilution pour donner 17 % du bisbibenzyle **3.28** pour éventuellement synthétiser la plagiochine D (éq. **3.12**)⁸⁷. D'autres stratégies de couplages comme le couplage de Stille et de Suzuki-Miyaura ont été testées, mais sans succès.



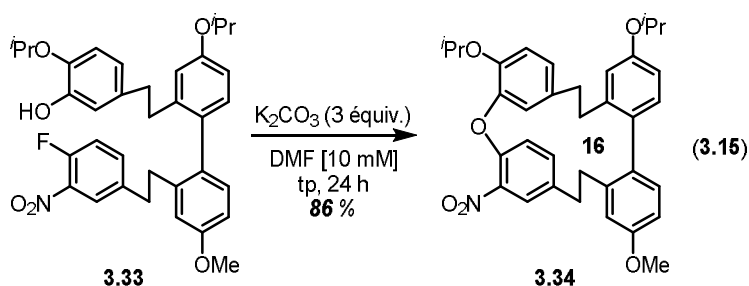
La réaction de Stille-Kelly peut produire une multitude de produits secondaires, comme des produits d'échange de métaux (des produits avec l'étain présent et/ou le palladium). Ainsi, il devient pratique d'utiliser le couplage de Stille afin d'éviter cette problématique. Par exemple, il a été démontré par le groupe de Fukuyama qu'il est possible d'utiliser directement le couplage de Stille pour obtenir le bisbibenzyle **3.30**, intermédiaire dans la synthèse de la plagiocchine A (éq. **3.13**)⁹¹. Inversement à la synthèse de la plagiocchine D (éq. **3.12**), les autres modes de couplages n'ont pas amené à la synthèse du macrocycle bisbibenzyle **3.30**. Lorsque l'organostannane est intégré directement à la molécule, il a été ainsi possible d'obtenir 31 % du produit de macrocyclisation **3.30**.



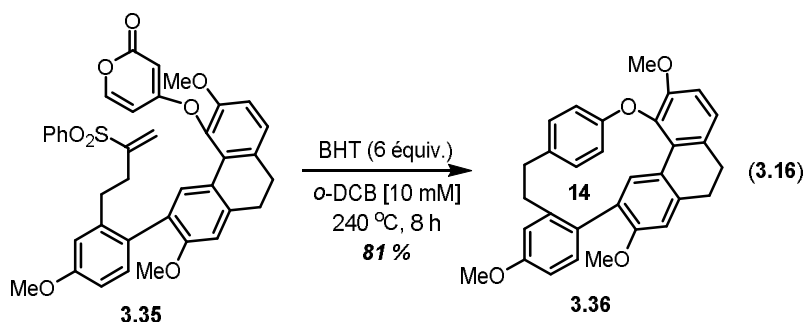
Dans d'autres études, le groupe de Fukuyama a remarqué que les réactions de Stille sont parfois inefficaces pour la macrocyclisation des composés bisbibenzyle. Par exemple, le couplage de Suzuki-Miyaura a dû être utilisé pour la synthèse de l'isoplagiocchine D. En utilisant des conditions de haute dilution, il a été possible d'obtenir le macrocycle **3.32** dans un rendement de 41 % avec un ester boronique **3.31** comme partenaire de couplage (éq. **3.14**)⁹². De façon analogue, les auteurs ont aussi utilisé cette méthode pour la synthèse d'un précurseur à la riccardin C dans un rendement de 37 %¹⁰².



Une quatrième façon de former le centre macrocyclique est de former un lien C-O. Pour se faire, une réaction a été publiée jusqu'à maintenant, soit la réaction S_NAr . Un exemple a été démontré par González-Zamora pour la synthèse totale de la plagiocchine D⁹³. Dans cet exemple (éq. **3.15**), le fluoro-arène **3.33** a été soumis au carbonate de potassium et **3.34** a été formé dans un très bon rendement de 86 %.



Finalement, une nouvelle méthode de cyclisation a été publiée par le groupe de Beaudry pour synthétiser la cavicularine (éq. **3.16**)¹⁰³, par une cyclisation de type [4+2] en utilisant une pyrone. En chauffant le sulfonate **3.35** à 240 °C au micro-onde pendant 8 h dans l'ortho-dichlorobenzène, il a été possible d'obtenir un impressionnant rendement de 81 % pour le produit désiré de macrocyclisation **3.36**. Il est a noté qu'au cours de la réaction il y a une perte de CO_2 et que la cavicularine est un composé bisbibenzylique tendu.



3.1.3 Néomarchantine A

La néomarchantine A **3.1** est un macrocycle bisbibenzylique composé de deux ponts diaryléthers et deux ponts éthylènes. Les ponts sont positionnés deux fois en position *para* et deux fois en position *mé*ta. Cette molécule a été isolée et caractérisée par le groupe d'Asakawa en 1990⁸¹. Elle a été extraite avec du diéthyléther à partir de la plante chinoise *Marchantia polymorpha* ou communément appelée *l'hépatique des fontaines* qui préfère vivre dans des milieux humides (**Figure 21**). En 2002, le groupe de Perry a démontré pour la première fois l'activité biologique de la néomarchantine A **3.1**¹⁰⁴. En effet, celle-ci possède une cytotoxicité modérée pour les cellules de leucémie P388 et une activité antimicrobienne contre la bactérie à Gram-positif *Bacillus subtilis*. Il a aussi été montré par le groupe de Lou¹⁰⁵ que cette molécule possède des propriétés antimycosiques contre *Candida albicans*, un organisme vivant que l'on trouve dans les muqueuses de l'être humain. Les auteurs ont aussi mentionné que quelques fonctions alcools sur la structure du composé bisbibenzylique sont nécessaires pour cette activité biologique, mais qu'un plus grand nombre de fonctions alcools inhiberait son activité.

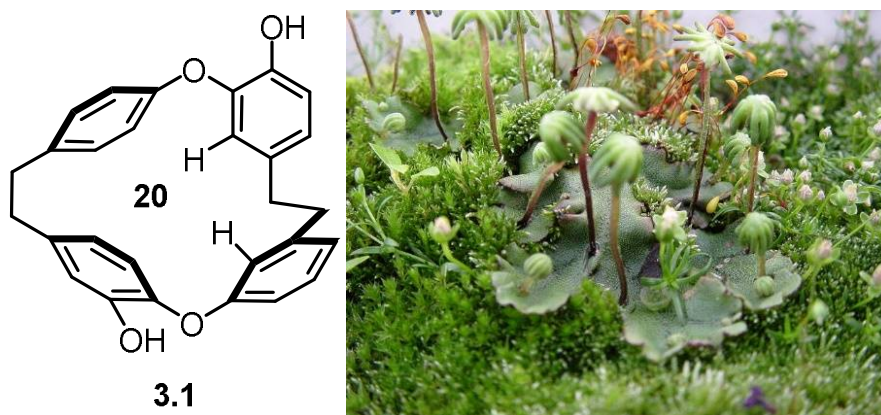


Figure 21. Néomarchantine A et *Marchantia polymorpha*.

Le groupe d'Asakawa a aussi effectué l'analyse et la caractérisation par RMN du précurseur méthylé **3.37** à la néomarchantine A **3.1** ainsi que la néomarchantine A **3.1** elle-même. Une structure tridimensionnelle **3.1** de la molécule peut être proposée, montrant deux atomes d'hydrogène de type aryle orientés vers le centre macrocyclique et qui sont plus déblindés que les autres protons aromatiques. Ces protons apparaissent entre 6.06 et 6.21 ppm dans les deux cas et serviront de références lors de la synthèse totale de la néomarchantine A **3.1**.

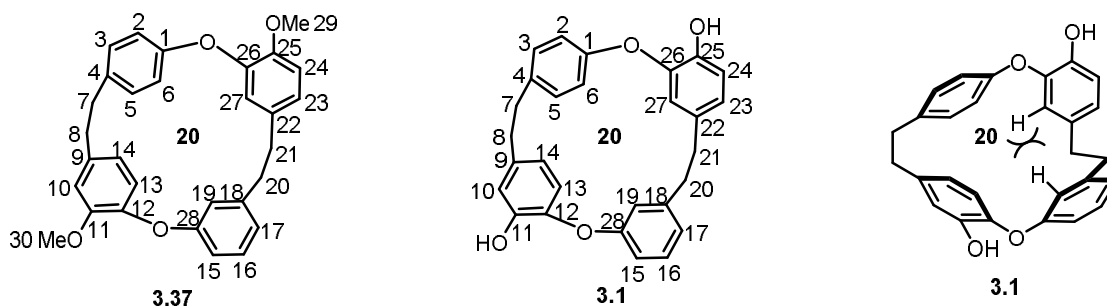
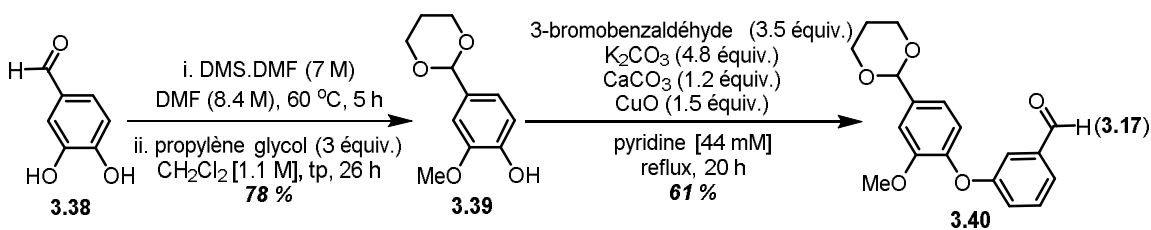


Figure 22. Numérotation des composés 3.1 et 3.37.

3.1.4 Première synthèse totale de la néomarchantine A

Actuellement, la réaction de métathèse n'a pas encore été utilisée en synthèse totale pour la synthèse d'un macrocycle bisbibenzyl. Le seul essai qui a été fait par le groupe de Harrowven, dans leur tentative de synthèse de la riccardine C⁹⁹, mais le dimère macrocyclique a été obtenu et pas le monomère. Pendant que nous travaillions sur la synthèse de la néomarchantine A **3.1**, un groupe de chinois a publié une approche à la molécule¹⁰⁶. Ce groupe a proposé une synthèse de la néomarchantine A en 13 étapes avec un rendement global de 11 %. La première partie de leur synthèse a visé à former l'aldéhyde intermédiaire **3.40** en deux étapes (éq. **3.17**). La première étape a consisté en une protection de l'aldéhyde présent sur le phénol **3.38** suivi d'un couplage d'Ullmann avec du bromobenzaldéhyde pour obtenir l'aldéhyde intermédiaire **3.40** avec des rendements 78 % et 61 % pour les deux étapes.



La deuxième partie de la synthèse a été la formation du sel de phosphonium **3.44** (Figure 23). Ce sel peut être formé en trois étapes. La première réaction a été le couplage d'Ullmann entre le bromobenzoate **3.41** et la vanilline. Un rendement de 69 % a été obtenu pour le l'éther de biaryle **3.42**. Ensuite, le produit de couplage **3.42** a été réduit pour former l'alcool **3.43**. Cet alcool a pu par la suite être transformé afin d'obtenir le sel de phosphonium **3.44** par addition de triphénylphosphine avec un rendement de 97 %.

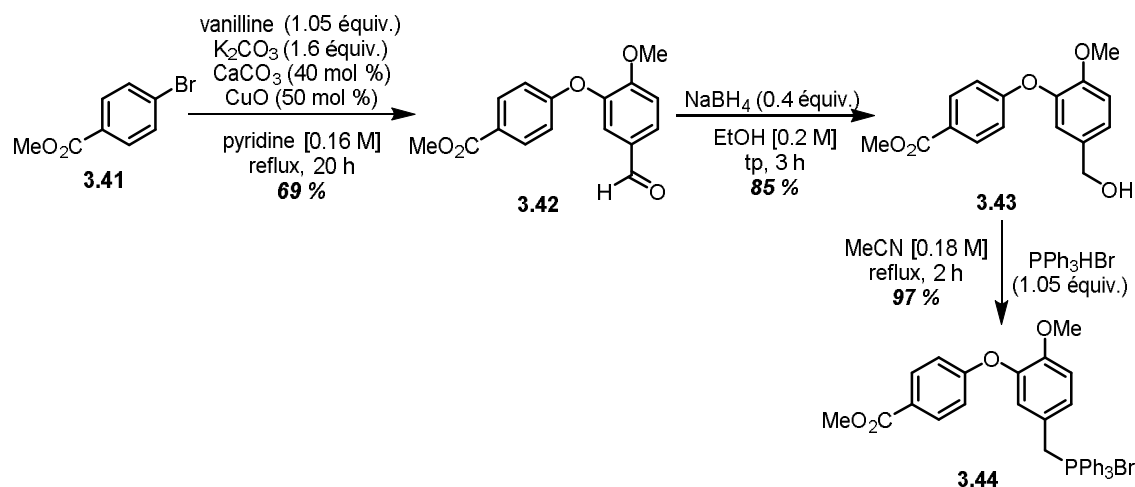


Figure 23. Deuxième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.

La troisième partie de la synthèse consiste à coupler l'aldéhyde **3.40** et le sel de phosphonium **3.44** par une réaction de Wittig et à former le précurseur de macrocyclisation **3.49** (Figure 24). D'abord, les auteurs ont obtenu un rendement de 84 % pour la formation de l'alcène **3.45** par une réaction de Wittig. Ensuite, l'alcène **3.45** a été hydrogéné pour former l'ester **3.46** dans un rendement de 94 %. Ensuite, l'ester **3.46** est réduit à l'alcool **3.47** et avec 88 % de rendement. Finalement, le dioxolane **3.47** a été déprotégé pour former l'aldéhyde **3.48** dans un rendement de 86 % et cet aldéhyde **3.48** a été convertit en le sel de phosphonium **3.49** dans un rendement de 97 %.

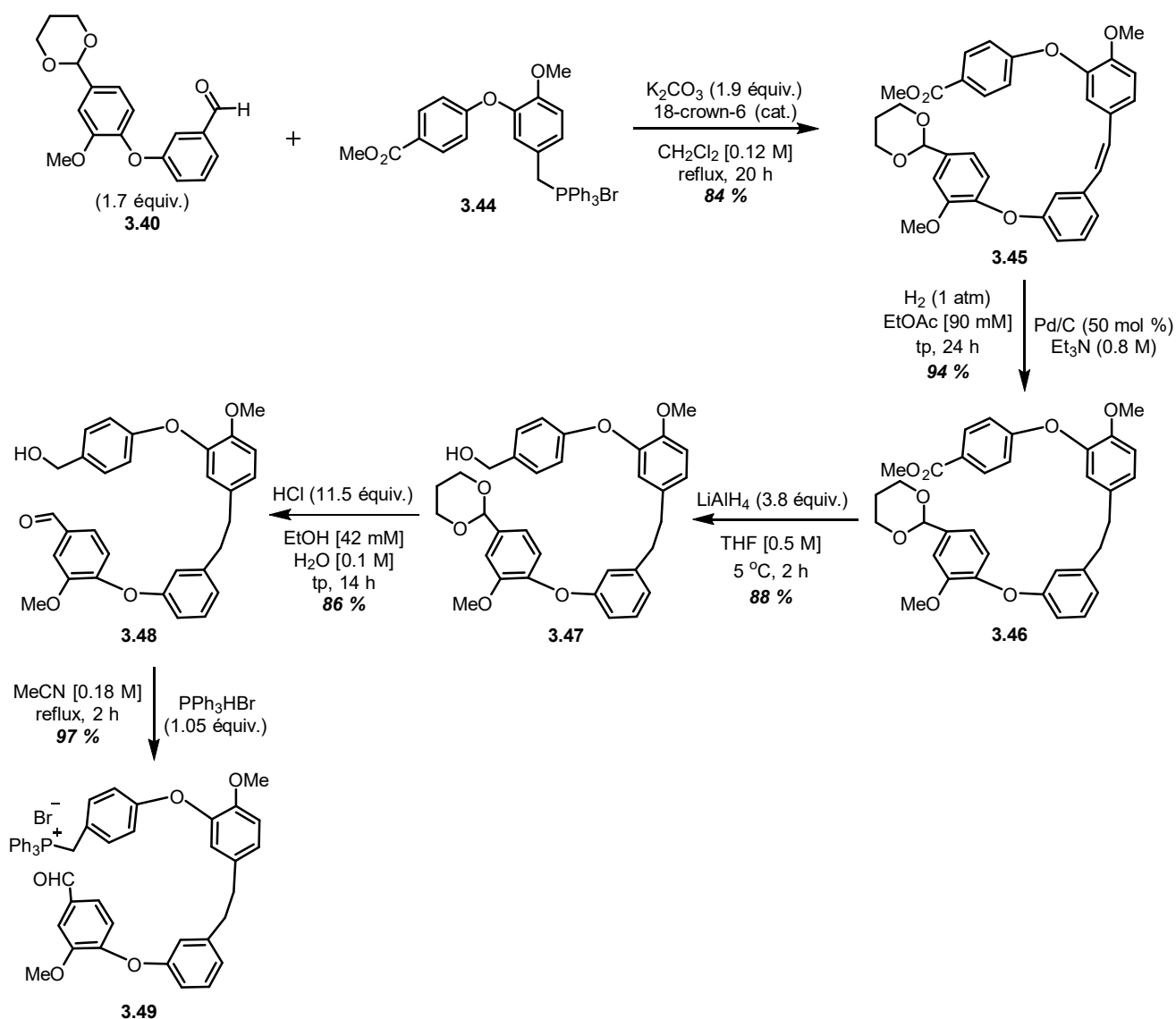


Figure 24. Troisième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.

Finalement, la dernière partie a été d'effectuer une réaction de Wittig macrocyclique suivie d'une hydrogénation de l'alcène et d'une déprotection des groupements méthyles pour former la néomarchantine A **3.1**. En utilisant le méthoxyde de sodium comme base et l'addition lente du substrat dans le dichlorométhane dans une concentration de 4 mM, l'alcène macrocyclique **3.50** a été formé dans un rendement de 89 %. Ensuite, l'alcène **3.50** a été hydrogéné avec l'aide de palladium sur charbon et d'hydrogène et 98 % de rendement a été obtenu. Pour compléter la synthèse, une déprotection des groupements méthylés a permis de former la néomarchantine A **3.1** dans un rendement de 80 %.

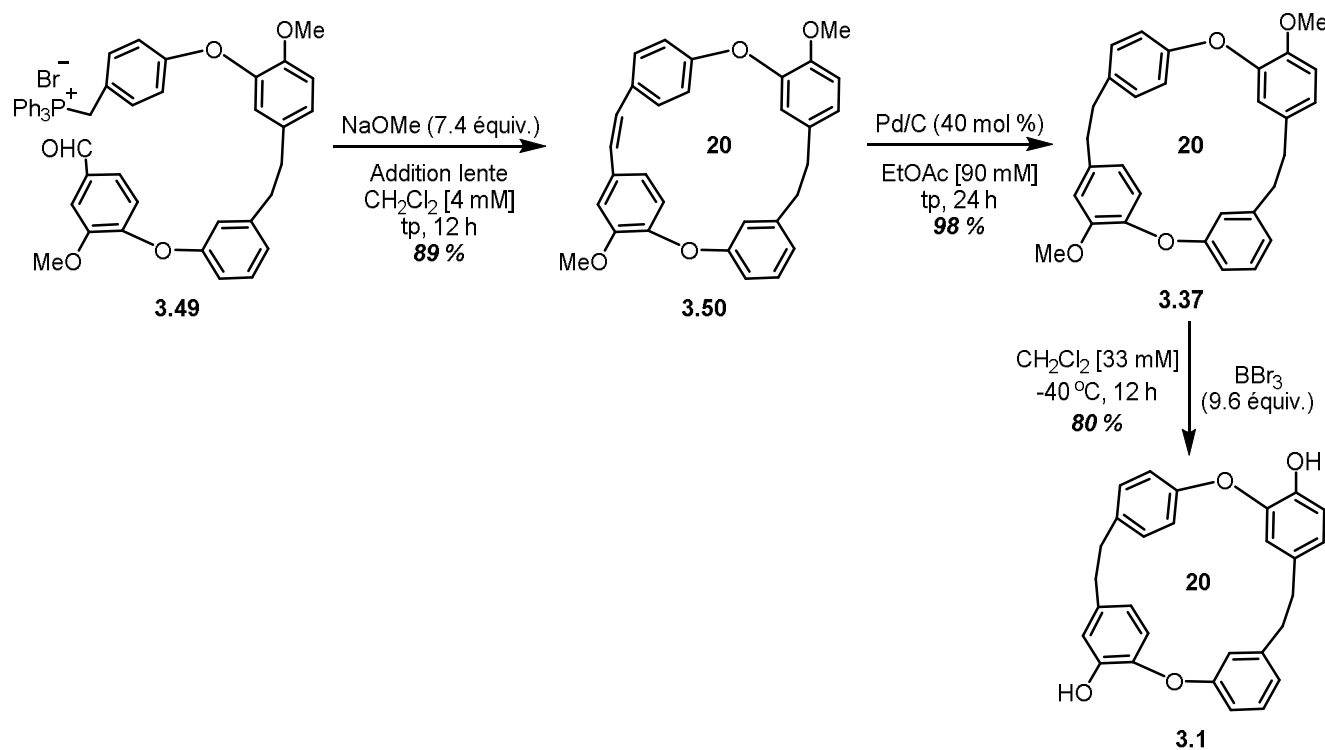
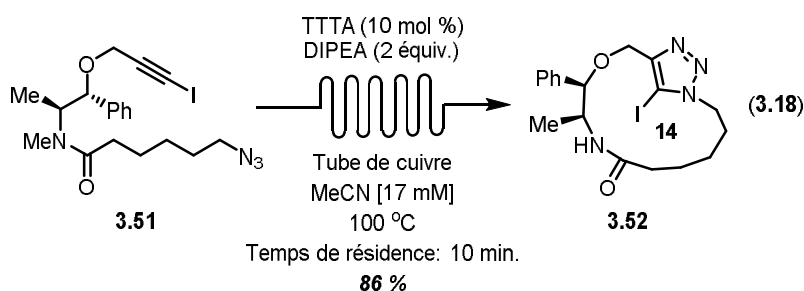


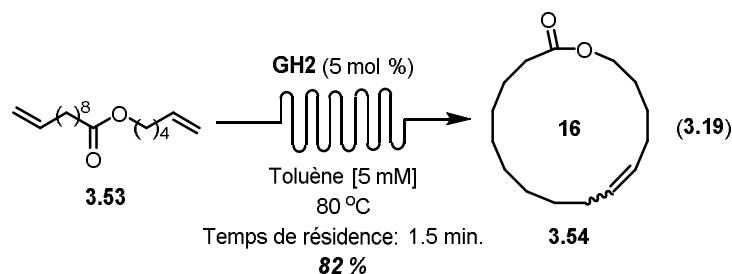
Figure 25. Quatrième partie de la synthèse de la néomarchantine A 3.1.

3.1.5 Chimie en débit continu

Une technique importante qui a été introduite au cours des 20 dernières années est la chimie en débit continu. Ce processus n'a pas encore été testé pour la synthèse de composés bisbibenzyls et elle pourrait permettre de rendre la synthèse plus efficace. En effet, cela pourrait amener la possibilité d'améliorer l'étape de macrocyclisation par métathèse, grâce à l'avantage de la chimie en débit continu d'effectuer des réactions sensibles sur une plus grande échelle et de façon reproductible. De plus, cette technique a été établie comme étant très prometteuse afin d'améliorer les transformations tant en milieu académique qu'en milieu industriel¹⁰⁷. Contrairement aux méthodes traditionnelles qui consistent à mélanger tous les réactifs dans un ballon de façon statique, la chimie en débit continu permet d'avoir un système qui est dynamique où il est possible de contrôler l'addition des réactifs et d'avoir un transfert de chaleur homogène¹⁰⁸. En fait, la solution est très vite chauffée à la température désirée de réaction et des températures très élevées peuvent être atteintes (>350 °C). De plus, la chimie en débit continu est une méthode sécuritaire qui peut faire des réactions sur une grande échelle de façon reproductible. Par exemple, il a été montré par le groupe de James qu'il est possible de faire une réaction click en utilisant des tubes de cuivre (éq. 3.18)¹⁰⁹.



Les auteurs ont fait la cyclisation dans l'acétonitrile en ajoutant le tris-((1-*tert*-butyl-1*H*-1,2,3-triazoyl)méthyl)amine (TTTA) comme ligand et la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) comme base. Un temps de résidence de 10 min à une température de 100 °C a été suffisant afin d'obtenir 86 % de rendement pour l'iodotriazole macrocyclique **3.52**. Les auteurs ont postulé que la concentration locale des produits linéaires soit basse lorsqu'ils sont liés à la surface du tube et ainsi, l'efficacité de la réaction de macrocyclisation peut être améliorée. Ils ont démontré par la suite que l'efficacité de la réaction est causée par le transfert efficace de chaleur dans le mélange. De son côté, le groupe de Fogg a montré un des premiers exemples qui utilisent la réaction de métathèse d'oléfines (éq. **3.19**)¹¹⁰.



Dans cet exemple, les auteurs ont cyclisé en débit continu le diène **3.53** en le chauffant pendant 1.5 min dans le toluène à une température de 80 °C en présence de 5 mol % de catalyseur **GH2** et ont obtenu 82 % de rendement du produit de macrocyclisation **3.54**. Ils ont rapporté que sous les conditions en débit continu, seule la vitesse de cyclisation peut être améliorée et ont proposé que l'éthylène produit au cours du cycle catalytique demeure prisonnier dans le réacteur. Ceci mène à plus de réactions de métathèse non productives. Afin de contourner ce problème, les auteurs ont proposé l'utilisation d'un « Continuous Stir-Tank Reactor (CSTR) ». Ce type de système en débit continu implique qu'il y est un espace libre au-dessus de la surface de la réaction, ce qui permet à l'éthylène de diffuser hors de la solution tout comme les réactions standards dans un ballon réactionnel. Une autre alternative afin de libérer l'éthylène de la solution est l'emploi d'un réacteur de type « Tube-in-Tube »¹¹¹. Ce type de réacteur est un outil

pratique pour effectuer des réactions chimiques en débit continu qui impliquent des gaz. Le réacteur consiste en un tube interne fait d'une membrane semi-perméable qui permet la diffusion de gaz dans le liquide qui circule dans le réacteur. Dans ce chapitre, le réacteur qui sera utilisé est un réacteur produit par Vapourtec (**Figure 26**) qui a aussi été utilisé pour d'autres gaz comme l'O₂, l'H₂ et le CO¹¹².

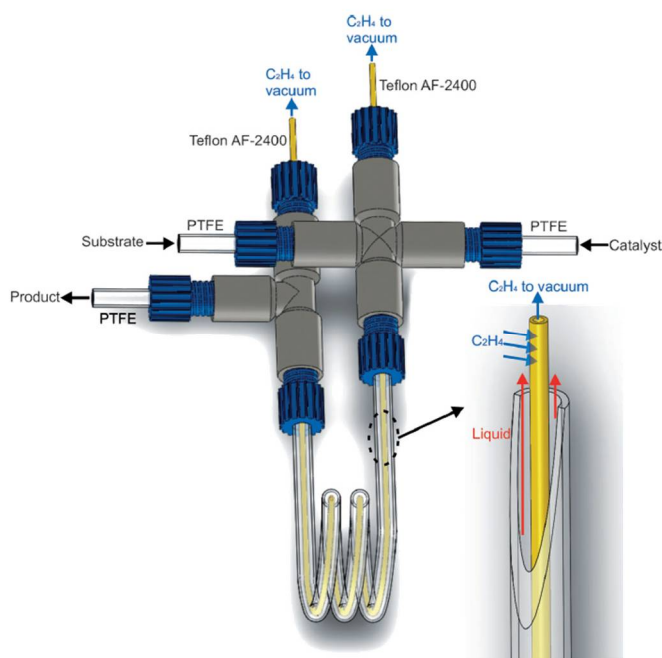
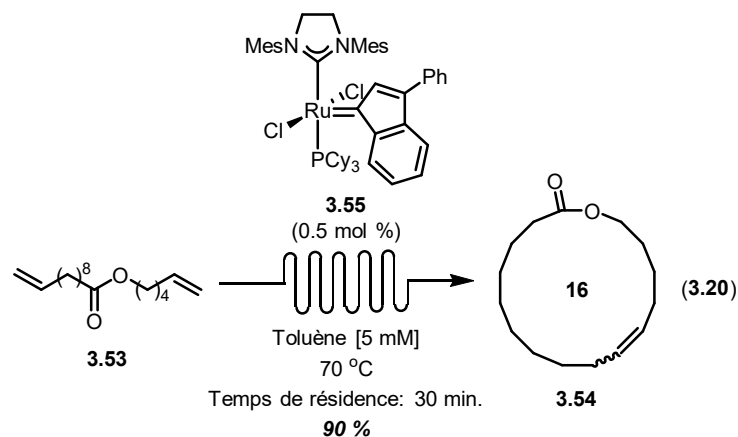
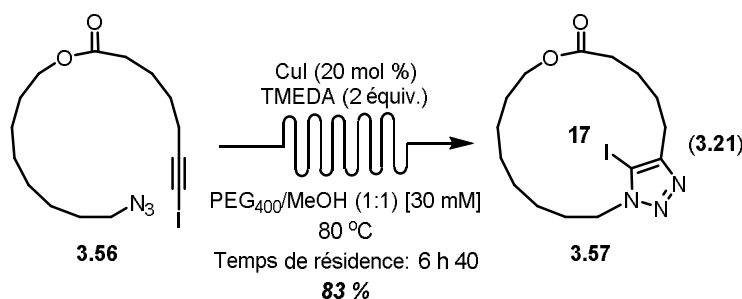


Figure 26. Schéma d'un réacteur « Tube-in-Tube »¹¹²

Un des premiers exemples qui utilise cette technologie avec diminution de la pression dans le système a été montré par le groupe de Skowerski en 2013 (éq. **3.20**)¹¹³. Les auteurs ont cyclisé le diène **3.53** dans le toluène à 70 °C pendant 30 min. en présence du catalyseur **3.55**. Un rendement de 90 % a pu être obtenu lorsque la pression dans le réacteur est diminuée à l'aide d'une pompe. Dans leur article, les auteurs ont démontré que les vitesses de réaction de fermeture de cycle peuvent être grandement augmentées, ce qui permet d'utiliser une quantité plus faible de catalyseur.



Finalement, dans le groupe de recherche Collins, la technique de séparation de phase a aussi été appliquée en chimie en débit continu pour des réactions à haute concentration. En effet, lorsque le PEG est utilisé comme co-solvant avec le méthanol, il est possible d'obtenir un rendement de 82 % pour la formation du iodotriazole **3.57** par une réaction de type « Click » à une concentration élevée de 30 mM (éq. **3.21**)¹⁴. Comparativement aux réactions effectuées dans un ballon réactionnel, la chimie en débit continu s'est avérée tout aussi efficace, ce qui permet d'avoir de bons rendements de façon reproductible et applicable pour des réactions avec de grandes quantités de matériel de départ. De plus, le temps de réaction a été diminué à 6 h 40 comparativement à 17 h dans un ballon réactionnel.



3.2 But du projet

En vue de se démarquer des différentes synthèses des composés bisbibenzyls, une nouvelle approche a été proposée pour la synthèse de la néomarchantine A **3.1**. Le but est d'appliquer la réaction de métathèse macrocyclique pour la synthèse du centre macrocyclique et d'utiliser cette dernière en synthèse à débit continu. Une optimisation de la réaction de macrocyclisation devrait être entreprise afin de démontrer que cette réaction est applicable en synthèse. Ensuite, le but serait d'améliorer les autres étapes entourant la synthèse de la néomarchantine A **3.1** afin d'avoir une synthèse courte et efficace.

3.3 Approche rétrosynthétique

Les différentes étapes clés proposées (**Figure 27**) pour la synthèse de la néomarchantine A sont une réaction de macrocyclisation par métathèse pour former le macrocycle, une réaction d'oléfination de Wittig pour lier les deux éthers de biaryle principaux **A** et **B** et des couplages d'Ullmann pour la préparation de ces éthers de biaryle.

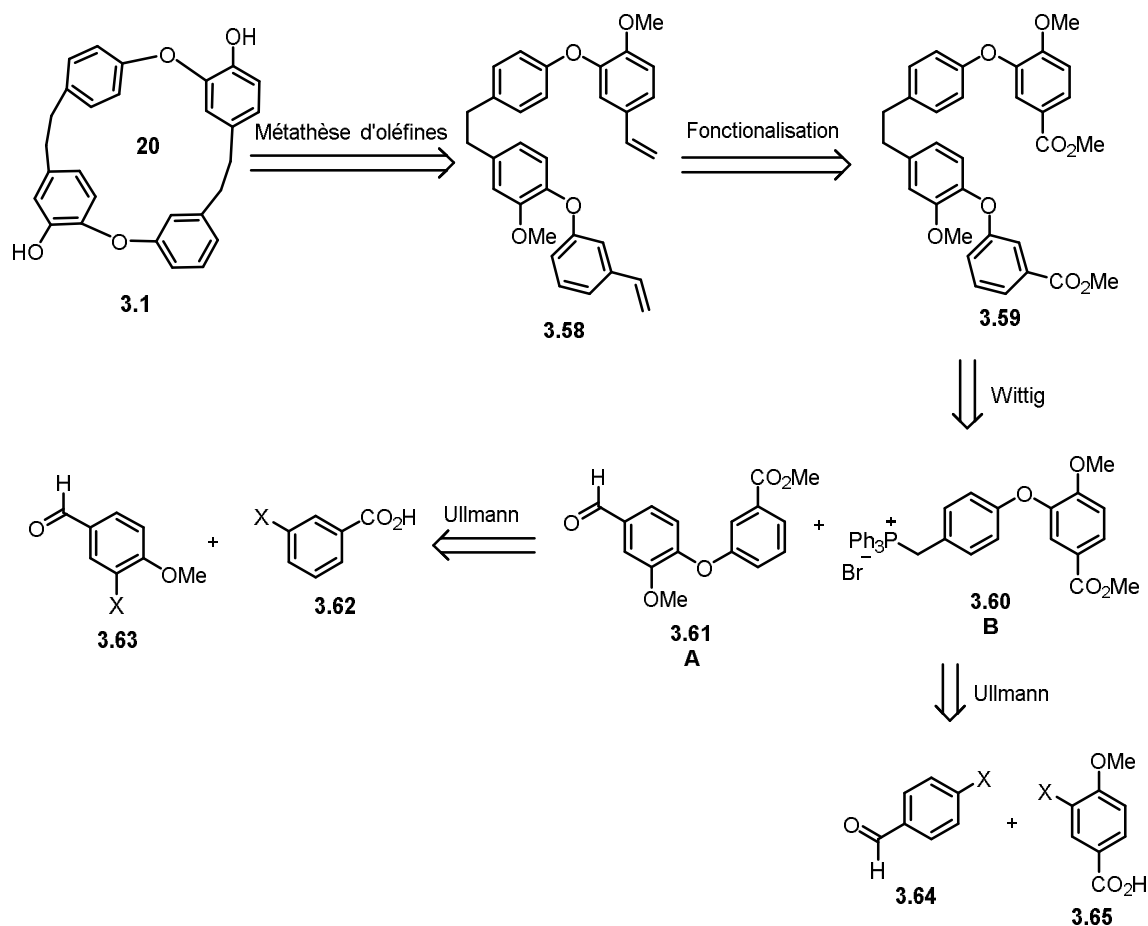


Figure 27. Approche rétrosynthétique de la néomarchantine A 3.1.

La première étape de rétrosynthèse consiste en l'élaboration du diène **3.58**, essentiel à la synthèse du centre macrocyclique. Cette approche n'a pas encore été publiée dans la littérature pour la synthèse de ces composés. Ensuite, afin de former le diène **3.58**, il a été proposé que les oléfines peuvent être obtenues à partir du diester **3.59** par des réactions de réduction, d'oxydation et par une double réaction d'oléfination de Wittig qui sont des réactions connues pour la synthèse des composés bisbibenzyliques. Il est à noter que les alcènes sont formés seulement à ce moment pour éviter qu'ils soient consommés à l'étape d'hydrogénation

qui précède la formation du diester **3.59**. Le diester **3.59** peut être obtenu par une oléfination de Wittig entre l'aldéhyde **A 3.61** et le sel de phosphonium **B 3.60** suivi par une hydrogénation au palladium. Ces étapes sont similaires à celles utilisées par le groupe de Nógrádi pour leur synthèse de la riccardine B⁸⁶. Par la suite, suivant la même stratégie que le groupe de Nógrádi, un des deux éthers de biaryle nécessaires à la réaction de Wittig, l'éther de biaryle **A 3.61**, peut être obtenu directement par couplage d'Ullmann de l'aldéhyde **3.63** et de l'halogénure d'aryle **3.62**. Pour former l'éther de biaryle **B 3.60**, un couplage d'Ullmann entre l'aldéhyde **3.64** et l'halogénure d'aryle **3.65** est suggéré. Ensuite, le produit résultant de ce couplage, possédant un aldéhyde, est réduit à l'alcool. Ce dernier est dérivé en un sel de phosphonium par formation d'un composé bromé et ajout de triphénylphosphine. Cette rétrosynthèse suggérée propose pour la première fois une utilisation efficace de la métathèse d'oléfines pour la formation des composés bisbibenzyliques.

3.4 Synthèse

3.4.1 Synthèse de l'éther de biaryle A et réaction d'Ullmann

La première étape de la synthèse a été de préparer les éthers de biaryle **A 3.61** et **B 3.60** (Figure 29).

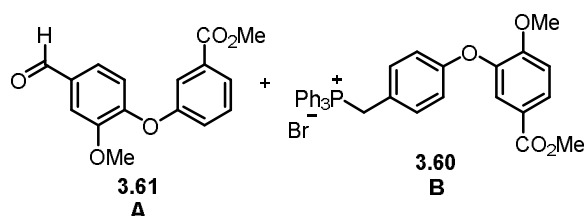
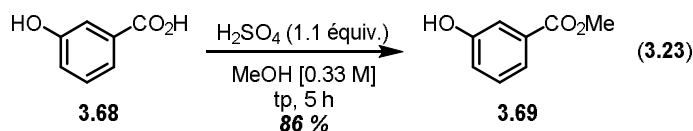
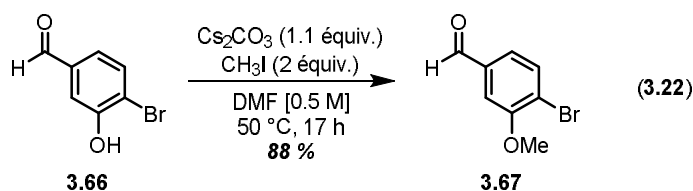
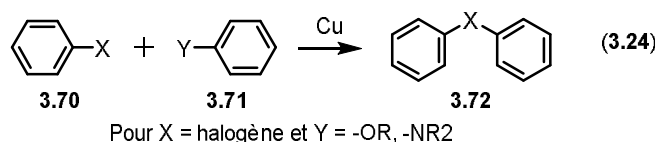


Figure 28. Éther de biaryle **A 3.61** et éther de biaryle **B 3.60**.

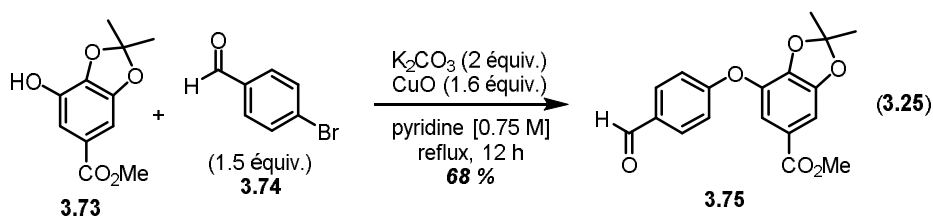
Pour la synthèse de l'éther de biaryle **A 3.61**, l'aldéhyde commercial **3.67** a été préparé à partir du 3-bromo-4-hydroxybenzaldéhyde **3.66**. Il a été possible de méthyler l'alcool dans le DMF par réaction de type S_N2 dans un bon rendement de 88 % (éq. **3.22**). De façon connexe, l'ester commercial (disponibles chez Sigma-Aldrich) **3.69** a été synthétisé par une réaction d'estérification de Fisher dans le méthanol et l'acide sulfurique dans un rendement de 86 % (éq. **3.23**).



Une fois l'aldéhyde **3.67** et l'ester **3.69** en mains, la réaction d'Ullmann a été explorée afin d'obtenir l'éther de biaryle **A 3.61**. Cette réaction est une réaction clé pour la synthèse de composés bisbibenzyls. Cette réaction a été présentée par Fritz Ullmann et implique le couplage d'aryles halogénés, phénols ou amines catalysé au cuivre (éq. **3.24**)¹¹⁵.

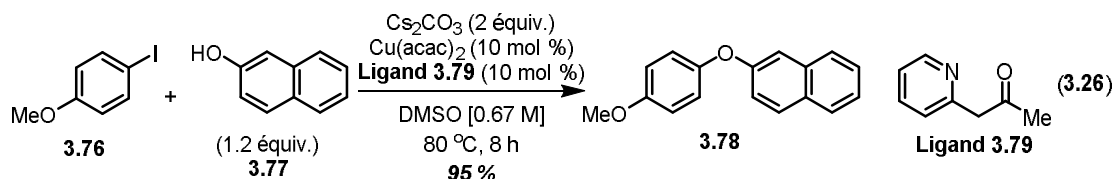


Cette réaction permet un accès direct à des éthers de biaryle, mais demande souvent de hautes températures, des quantités importantes de catalyseur, des temps de réaction élevés et donne des rendements qui sont très variables. Les conditions classiques emploient souvent une base (K₂CO₃ ou Cs₂CO₃), un catalyseur de cuivre (I) ou (II) et un solvant avec un haut point d'ébullition (DMF ou DMSO) ou un solvant aminé (pyridine)¹¹⁶. Un exemple pour la synthèse des composés bisbibenzyls a été publié par Kodama lors de la synthèse d'un précurseur à la marchantine **A 3.75** (éq. **3.25**)¹¹⁷.

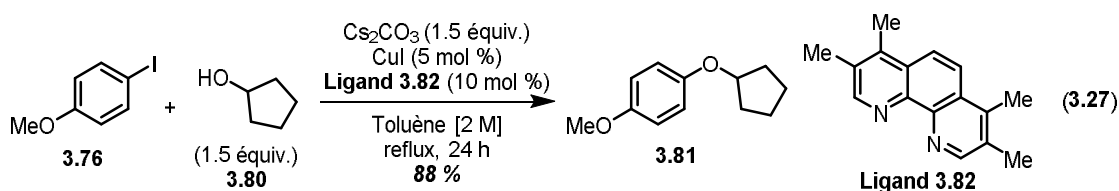


Dans cet exemple, des quantités stœchiométriques de cuivre ont été employées avec deux équivalents de base et de la pyridine comme solvant. Plus récemment, il est possible d'ajouter des ligands pour effectuer la réaction d'Ullmann afin de diminuer les températures réactionnelles ainsi que les quantités de cuivre utilisées. Par exemple, le groupe de Ding a montré qu'il est possible d'utiliser le ligand (2-pyridyl)acétone qui permet l'utilisation de

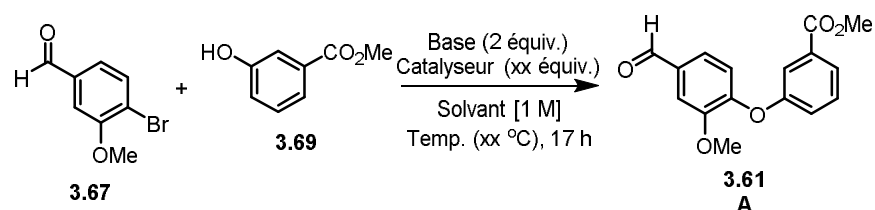
seulement 5 mol % de cuivre et une température de 80 °C (éq. 3.26)¹¹⁸. Un rendement de 95 % a pu être obtenu pour l'éther de biaryle **3.78**.



De son côté, le groupe de Buchwald a utilisé le ligand Me₄Phen **3.82**, qui permet le couplage d'alcools primaires ou secondaires, qui ne sont pas un phénol, avec une quantité catalytique de cuivre (éq. 3.27)¹¹⁹. Un rendement de 88 % pour l'éther **3.81** a été obtenu avec l'emploi d'un catalyseur de cuivre (I) et du carbonate de césium comme base.

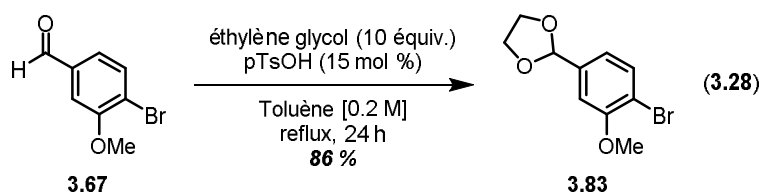


En premier lieu pour la synthèse de la néomarchantine A **3.1**, des conditions typiques employant un sel de cuivre(II) (entrée 1, tableau 14) ont été essayées, mais seulement des traces de l'éther de biaryle désiré **3.61** ont été obtenues. Les produits de départ sont récupérés à la fin de la réaction. Ensuite, d'autres sources de cuivre comme le Cu₂O et le CuBr₂ ont été essayées, mais sans succès (entrées 2 et 3, tableau 14). Par la suite, la pyridine a été remplacée par le DMF avec le Cu(acac)₂ comme catalyseur et la tétraméthyl-heptanedione comme additif, tel que montré par Ding¹²⁰. Malheureusement, l'éther de biaryle **A 3.61** désiré n'a encore une fois pas pu être obtenu. Finalement, le couplage a été essayé dans le toluène à reflux avec le CuI comme catalyseur et le Me₄Phen comme additif, tel que montré par Buchwald, mais l'éther de biaryle désiré **3.61** n'a pas été formé¹¹⁹. À la lumière de ces résultats, il devient probable que l'aldéhyde peut peut-être causer problème à la réaction.

Tableau 14. Couplage d'Ullmann de l'éther de biaryle A: Bromoaldéhyde.

Entrée	Solvant	Temp. (XX °C)	Catalyseur (XX équiv.)	Base	Additif	Prod. (%)
1	Pyridine	130	CuO (2)	K ₂ CO ₃	-	0
2	Pyridine	130	Cu ₂ O (2)	K ₂ CO ₃	-	0
3	Pyridine	130	CuBr ₂ (2)	K ₂ CO ₃	-	0
4	DMF	135	Cu(acac) ₂ (0.1)	Cs ₂ CO ₃	tétraméthyl-heptanedione	0
5	DMF	70	Cu(acac) ₂ (0.1)	Cs ₂ CO ₃	tétraméthyl-heptanedione	0
6	Toluène	110	CuI (0.05)	Cs ₂ CO ₃	Me ₄ Phen	0

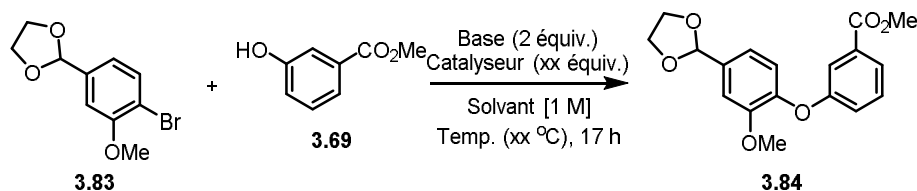
Alors, il a été envisagé de protéger l'aldéhyde en le diacétal **3.83** correspondant (éq. **3.28**) et d'essayer de nouveau les conditions de couplage. En utilisant l'éthylène glycol et l'acide *p*-toluènesulfonique, il a été possible d'obtenir le diacétal **3.83** dans un rendement de 86 % (éq. **3.28**).



Une fois le diacétal **3.83** obtenu, différentes conditions pour le couplage d'Ullmann ont été testés. D'abord, le couplage a été effectué en utilisant la pyridine comme solvant, l'oxyde de cuivre comme catalyseur et le carbonate de potassium tout comme avec l'aldéhyde non protégé **3.67**, mais aucune trace de produit désiré **3.64** n'a été obtenue (entrée **1**, tableau **15**). Ensuite, le solvant a été remplacé par le DMF, mais encore une fois sans succès (entrées **2** et **3**, tableau **15**). Le 1,4-dioxane comme solvant a aussi été tenté, mais l'éther de biaryle désiré **3.64** n'a pas été obtenu. Le catalyseur utilisé était l'iodure de cuivre, la base le carbonate de césium (entrées **4** et **5**, tableau **15**). Finalement, une évaluation des différentes conditions a été effectuée dans le toluène. Différents catalyseurs de cuivre(I) et de cuivre(II) ont été essayés avec le carbonate de césium comme base et avec le Me₄Phen et l'acétate d'éthyle comme

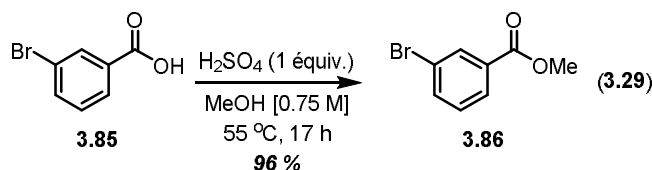
additifs (entrées 6 à 10, tableau 15). Malheureusement, aucun produit désiré de couplage **3.64** n'a été observé.

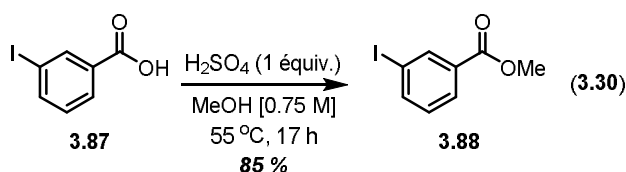
Tableau 15. Couplage d'Ullmann de l'éther de biaryle A: Bromoaldéhyde protégé.



Entrée	Solvant	Temp. (XX °C)	Catalyseur (XX équiv.)	Base	Additif	Prod. (%)
1	Pyridine	130	CuO (2)	K ₂ CO ₃	-	0
2	DMF	130	-	K ₂ CO ₃	-	0
3	DMF	130	Cu(acac) ₂ (0.1)	Cs ₂ CO ₃	tétraméthyl-heptanedione	0
4	Dioxane	90	CuI (0.1)	Cs ₂ CO ₃	Me ₂ NCH ₂ COOH	0
5	Dioxane	90	CuI (0.1)	Cs ₂ CO ₃	L-proline	0
6	Toluène	110	CuI (0.1)	Cs ₂ CO ₃	Me ₄ Phen	0
7	Toluène	110	CuCl (0.1)	Cs ₂ CO ₃	EtOAc	0
8	Toluène	110	CuI (0.05)	Cs ₂ CO ₃	EtOAc	0
9	Toluène	110	CuBr (0.05)	Cs ₂ CO ₃	EtOAc	0
10	Toluène	110	CuBr ₂ (0.05)	Cs ₂ CO ₃	EtOAc	0

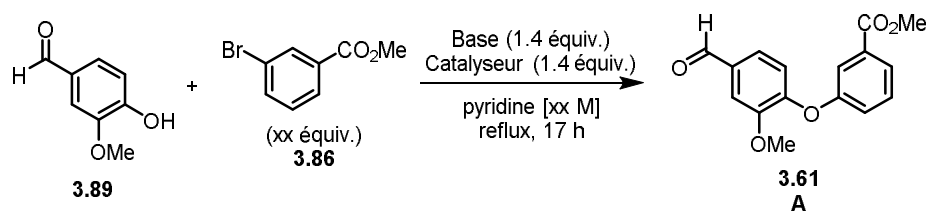
Même si l'aldéhyde a été protégé, aucun produit désiré n'a été observé tout comme au tableau 14. Ainsi, il a été déterminé qu'il serait peut-être efficace d'inverser les fonctionnalités sur les groupements aromatiques. Ainsi, le brome a été positionné en *mé*ta de l'acide carboxylique au lieu d'en position *para* par rapport à l'aldéhyde. Alors, l'ester **3.86** a été synthétisé par estérification de Fischer dans le méthanol et l'acide sulfurique et un rendement de 96 % a été obtenu (éq **3.29**). De la même façon, l'ester **3.88** possédant un groupement iodure a été formé, mais cette fois-ci dans un rendement légèrement inférieur de 85 % (éq. **3.30**). Ces deux esters peuvent être achetés chez Sigma Aldrich.





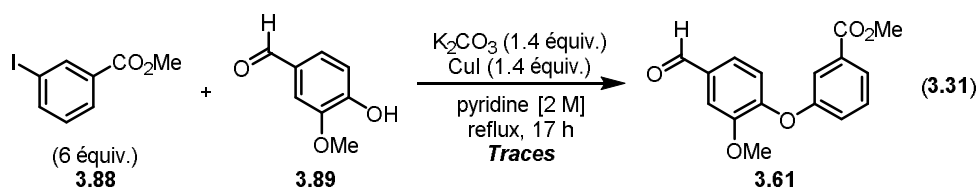
Avec le bromoester **3.86** en main, différentes conditions de couplage d'Ullmann ont été testées. D'abord, afin de s'assurer que la conversion de la réaction soit complète, six équivalents de bromoester **3.86** et de vanilline **3.89** sont chauffés à reflux dans la pyridine à une concentration de 1 M pendant 7 h avec du carbonate de potassium et de l'oxyde de cuivre. Dans ces conditions, 14 % de l'éther de biaryle **A 3.61** désiré a pu enfin être obtenu (**entrée 1, tableau 16**). Il est à noter que dans tous les couplages effectués, le bromoester **3.86** est toujours récupéré. Lorsque l'oxyde de cuivre est remplacé par l'iodure de cuivre, un profil similaire a été observé. Lorsque la concentration est augmentée à 2 M (**entrée 3, tableau 16**), le rendement est augmenté à 24 %. Malheureusement, lorsque les équivalents de bromure d'aryles sont diminués à quatre ou à deux, les rendements ont diminué considérablement eux aussi (**entrées 4 et 5, tableau 16**). Finalement, lorsque la base est remplacée par le carbonate de césium, le rendement est légèrement augmenté à 29 %. Dans ces réactions, le reste de la masse récupérée sont les produits de départ. En somme, l'inversion des deux groupements fonctionnels a permis de faciliter le couplage.

Tableau 16. Couplage d'Ullmann pour former l'éther de biaryle A.

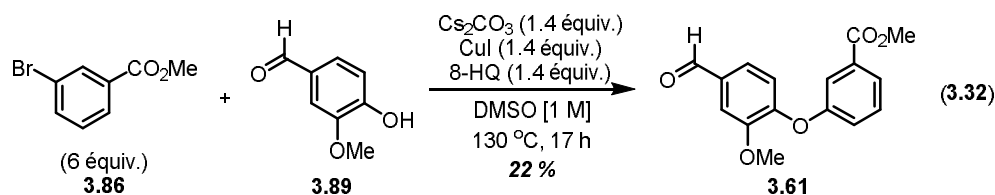


Entrée	Base	Catalyseur	Ar-Br (XX équiv.)	Conc. (XX M)	Prod. (%)
1	K ₂ CO ₃	CuO	6	1	14
2	K ₂ CO ₃	CuI	6	1	15
3	K ₂ CO ₃	CuI	6	2	24
4	K ₂ CO ₃	CuI	4	1	9
5	K ₂ CO ₃	CuI	2	1	3
6	Cs ₂ CO ₃	CuI	6	2	29

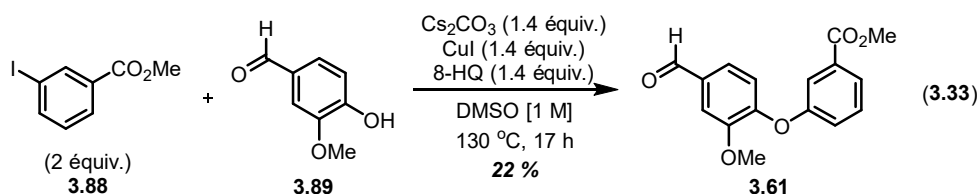
Afin de tenter d'améliorer le rendement de 29 % obtenu jusqu'à présent pour la formation du produit **3.61**, le bromure d'aryle **3.86** a été remplacé par l'iodure d'aryle **3.88** en utilisant les mêmes conditions que le meilleur rendement obtenu jusqu'à présent. Malheureusement, seulement des traces de l'éther de biaryle désiré **3.61** sont observées (éq. **3.31**). Il est à noter que les iodures d'aryles peuvent parfois être plus réactifs que les bromures d'aryles dans certains couplages d'Ullmann¹¹⁶.



Ensuite, des conditions réactionnelles, qui ont fonctionnées pour James en 2012 pour un couplage d'Ullmann macrocyclique¹²¹, ont été testées. Le bromure d'aryle **3.86** a été mélangé avec la 8-hydroxyquinoline (8-HQ) comme ligand et le DMSO a été utilisé comme solvant (éq. **3.32**). Malheureusement, le rendement observé est similaire aux rendements obtenus jusqu'à présent et même légèrement inférieur que ceux présentés précédemment (tableau 16).

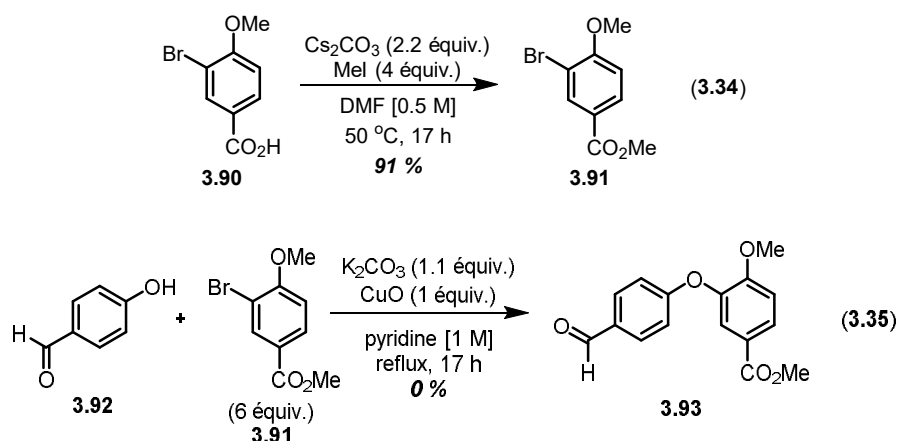


Ces mêmes conditions ont été essayées avec l'iodure d'aryle **3.88**, mais le rendement est resté le même (éq. **3.33**). Le seul avantage avec l'iodure d'aryle est que seulement deux équivalents de l'aryle sont utilisés. Malheureusement, l'acide carboxylique **3.87** nécessaire pour former l'iodoaryle **3.88** coûte plus cher que celui pour former le bromure d'aryle **3.85** correspondant. Alors, les conditions trouvées précédemment au tableau 16 ont été conservées.



3.4.2 Synthèse de l'éther de biaryle B

Une fois l'éther de biaryle **A 3.61** en main, l'éther de biaryle **B 3.93** a été préparé de façon analogue par un couplage d'Ullmann comme étape clé, mais cette fois-ci avec quelques étapes supplémentaires. En effet, une réduction de l'aldéhyde en alcool et la formation d'un sel de phosphonium sont aussi requises. En premier lieu, l'acide carboxylique **3.90** a été estérifié par une réaction de type S_N2 dans le DMF avec un bon rendement de 91 % pour l'ester **3.91** (éq. **3.34**). Ensuite, le bromoester **3.91** a été couplé par réaction d'Ullmann tout comme pour l'éther de biaryle **A 3.61**. L'hydroxybenzaldéhyde **3.92** a réagi en présence de six équivalents du bromure d'aryle **3.91** et d'oxyde de cuivre dans la pyridine (éq. **3.35**). Malheureusement, aucun éther de biaryle désiré **3.93** n'a pu être obtenu et seulement les produits de départ sont récupérés. Il est à noter que si moins de six équivalents de brome sont utilisés dans la réaction, les rendements pour l'éther de biaryle **3.93** sont très faibles.



Alors, tout comme avec l'éther de biaryle **A 3.61**, les partenaires de couplage ont été inversés (**Figure 29**). En effet, dans le dernier cas, l'inversion de ces deux groupements a facilité la réaction de couplage et a permis d'augmenter les rendements (**tableau 16**).

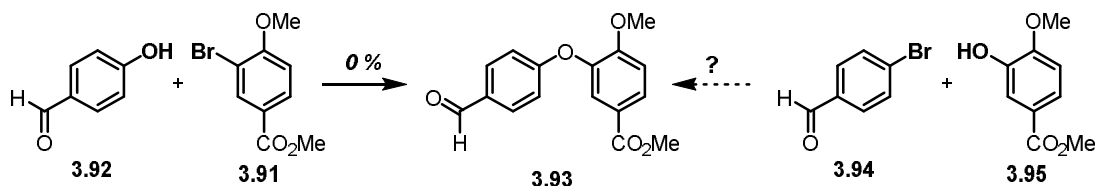
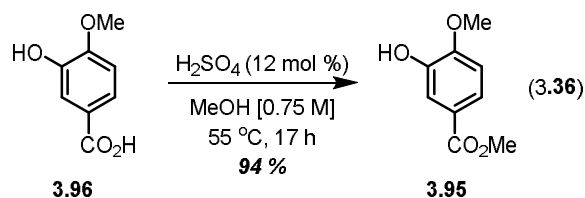


Figure 29. Changement de groupement fonctionnel sur l'aryle.

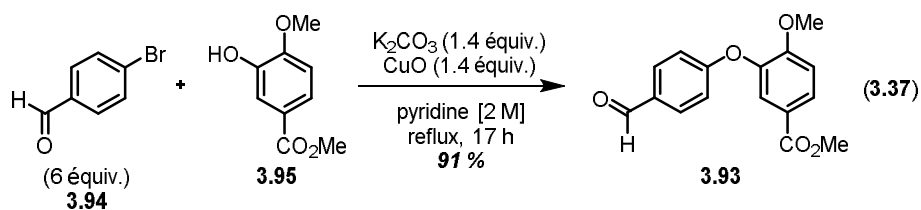
La première étape a été encore une fois d'estérifier le nouvel acide carboxylique **3.96**. L'acide **3.96** a été converti par une réaction de Fischer en l'ester **3.95** dans le méthanol et l'acide

sulfurique avec un rendement de 94 % (éq. 3.36) qui peut être acheté commercialement chez Sigma Aldrich.

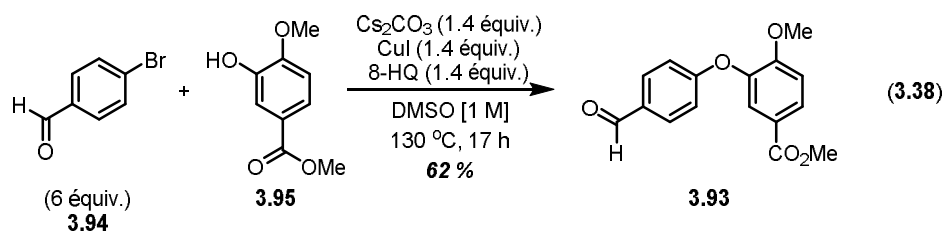


De façon analogue à l'éther de biaryle **A 3.61**, six équivalents de bromobenzaldéhyde **3.94** ont été réagi avec l'ester **3.95**, du carbonate de potassium et de l'oxyde de cuivre dans la pyridine. Ainsi, il a été possible d'obtenir un très bon rendement de 91 % du produit de couplage **3.93**. Ce couplage est beaucoup plus efficace que son homologue pour l'éther de biaryle **A 3.61** (éq. 3.32). Ce phénomène peut peut-être s'expliquer par la position du brome. Dans le premier cas (éther de biaryle **A 3.61**), le brome est en position *mé*ta. Il se peut que cette position soit tout simplement moins réactive que lorsque le brome est en position *para* (composé **3.94**, éq. 3.37). Lorsque l'aldéhyde est en position *para* (composé **3.94**, éq. 3.37), la conjugaison électronique facilite l'attaque nucléophile par l'alcool **3.95**. Aussi, l'aldéhyde en conjugaison sur l'alcool **3.89** peut aussi rendre l'attaque nucléophile moins efficace (éq. 3.32).

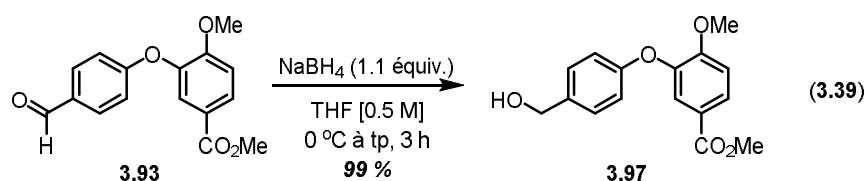
De plus, l'aldéhyde présent sur l'hydroxyester **3.89** de l'éther de biaryle **A 3.61** au lieu de l'ester présent sur l'hydroxyester **3.95** de l'éther de biaryle **3.93** peut rendre la réactivité moindre.



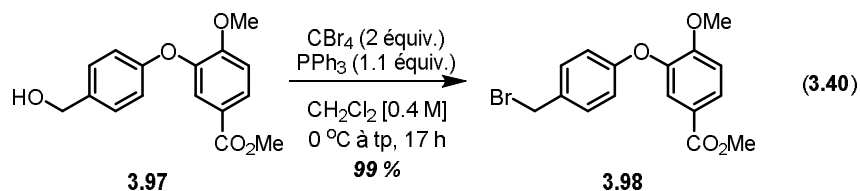
Tout comme avec l'éther de biaryle **A 3.61**, les conditions alternatives de couplage d'Ullmann ont été essayées pour la synthèse de l'éther de biaryle **3.93** (éq. 3.38)¹²¹. Malheureusement, un plus faible rendement de 62 % a été obtenu pour la formation du produit de couplage **3.93**. Alors, les conditions originales (éq. 3.37) ont été conservées.



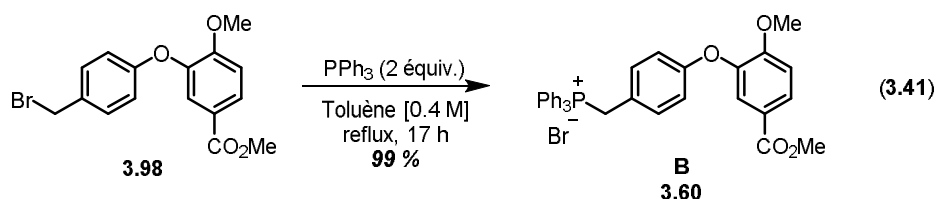
Une fois l'éther de biaryle **3.93** formé, l'objectif a été de synthétiser le sel de phosphonium **3.60** (**Figure 27**). Pour ce faire, l'aldéhyde **3.93** a été réduit par ajout de borohydrure de sodium dans une solution de THF (éq. **3.39**). Un très bon rendement de 99 % pour la formation de l'alcool **3.97** a été obtenu.



L'alcool benzylique **3.97** a ensuite été converti en bromure par une réaction d'Appel (éq. **3.40**)¹²². L'alcool **3.97** a été traité avec deux équivalents de tétrabromure de méthylène et 1.1 équivalents de triphénylphosphine dans le dichlorométhane et le mélange a été agité pendant 17 h. Ainsi, le composé bromé **3.98** a été formé avec un excellent rendement de 99 %.

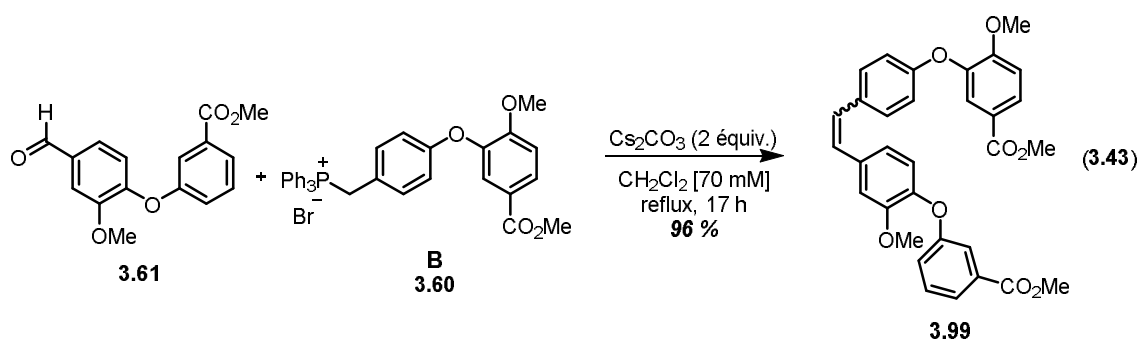
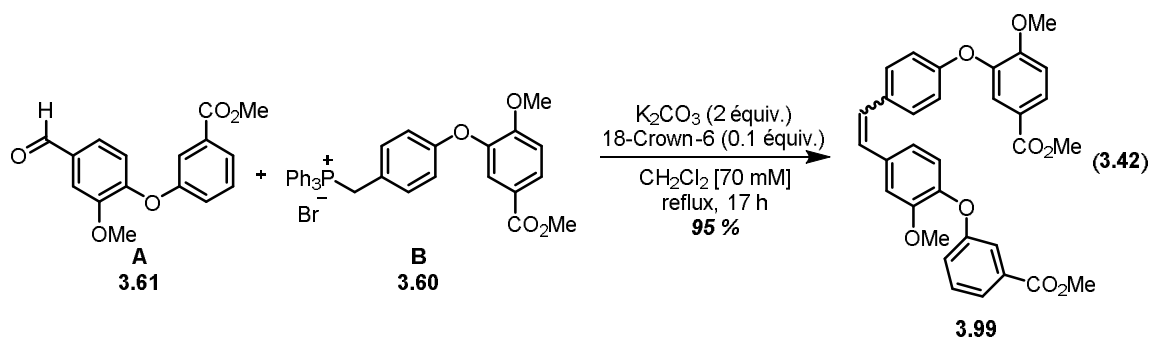


Une fois le composé bromé **3.98** en main, il a été converti en le sel de phosphonium **3.60** (éq. **3.41**). Ainsi, lorsque deux équivalents de triphénylphosphine sont ajoutés dans une solution de **3.98** dans le toluène et chauffé à reflux pendant 17 h, 99 % de rendement pour la formation du sel de phosphonium **B 3.60** est obtenu. Il est à noter que ce sel de phosphonium peut être formé avec un rendement global de 67 % à partir du produit commercial **3.96** et ce, sur une échelle de plusieurs grammes.



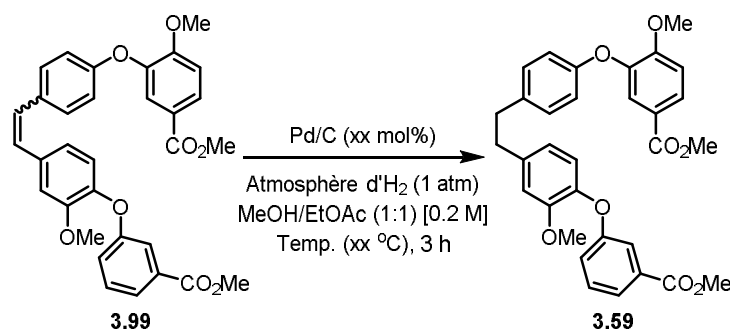
3.4.3 Synthèse du précurseur de macrocyclisation

Une fois les éthers de biaryle **A** et **B** en main, un couplage de Wittig a été tenté afin de lier ces deux fragments (éq. 3.42). Les conditions utilisées pour la synthèse de la riccardine C ont été utilisées¹²³. D'abord, en utilisant du carbonate de potassium combiné à un éther couronne pour augmenter sa basicité dans le dichlorométhane à reflux pendant 17 h, un bon rendement de 95 % a été obtenu pour l'alcène **3.99** (éq. 3.42) dans un mélange cis-trans. Par souci de reproductibilité, il a été possible de remplacer le carbonate de potassium par du carbonate de césium et d'ainsi obtenir un tout aussi bon rendement de 96 % (éq. 3.43). De cette façon, il a été possible d'éviter l'utilisation de l'éther couronne et de faire la réaction sur une plus grande échelle.



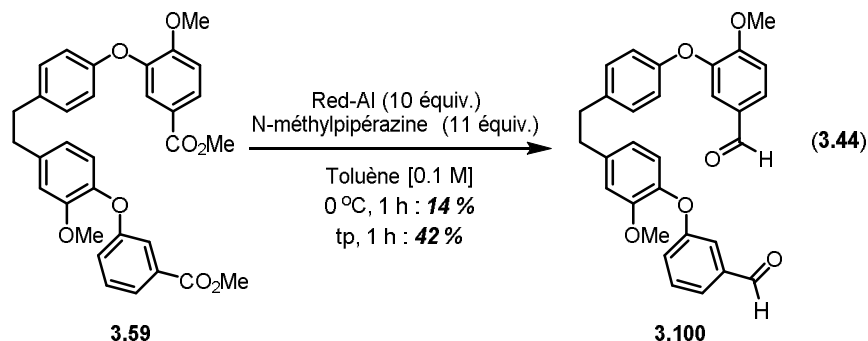
Une fois l'alcène **3.99** en main, la double liaison a été hydrogénée afin d'avoir l'alcane **3.59** correspondant (tableau 17). Dans un premier temps, 10 mol % de palladium sur charbon activé a été mélangé au précurseur de départ **3.99** dans le méthanol et l'acétate d'éthyle, mais sans succès (entrée 1, tableau 17). Lorsque la quantité de catalyseur a été augmentée à 50 mol %, un rendement de 33 % a été obtenu pour l'alcane **3.59**. Finalement, lorsque la température a été augmentée à 50 °C, mais en conservant une quantité de 10 mol % de catalyseur, un excellent rendement de 99 % a pu être obtenu (entrée 3, tableau 17).

Tableau 17. Premières réactions d'hydrogénation sur l'alcène 3.99.



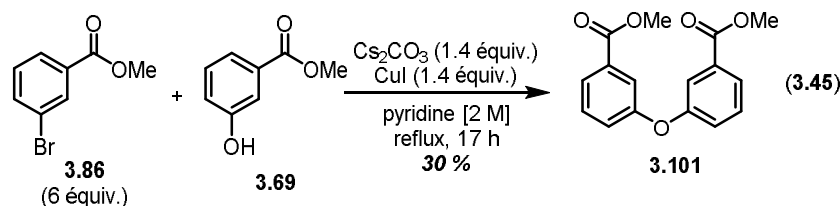
Entrée	Cat. (XX mol %)	Température (XX °C)	Prod. (%)
1	10	Tp	0
2	50	Tp	33
3	10	50	99

Une fois qu'un bon protocole a été établi pour la synthèse de **3.59**, l'étape suivante a été de former le dialdéhyde **3.100** (éq. **3.44**). À ce point, deux façons distinctes ont été considérées pour synthétiser ce composé. Il est soit possible de réduire directement au dialdéhyde en une étape ou de réduire le diester à l'alcool et d'oxyder ce dernier par la suite. En premier lieu, la voie à une étape a été explorée. Alors, lorsque le sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride (Red-Al) a été mélangé en présence de *N*-méthylpipérazine dans le toluène pendant 1 h à 0 °C, un rendement de 14 % a été obtenu pour le composé **3.100**¹²⁴. Afin d'améliorer le rendement, la température de la solution a été augmentée à température ambiante. Cette fois-ci, un rendement de 42 % a été obtenu pour le dialdéhyde **3.100** (éq. **3.44**).



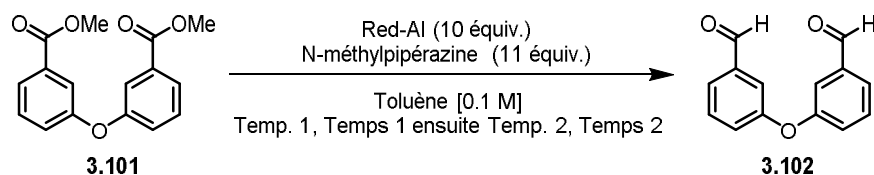
Malheureusement, cette réaction est difficile à reproduire dans les mêmes rendements. Chaque fois, les rendements obtenus varient entre 10 et 42 %. Alors, afin de mieux comprendre ce phénomène, un substrat modèle **3.101** a été synthétisé (éq. **3.45**). Un couplage d'Ullmann a été effectué entre le bromoaryle **3.86** et l'hydroxyester **3.69**. Les mêmes conditions que pour

former l'éther de biaryle **A 3.61** ont été employées et un rendement de 30 % a été obtenu pour l'éther de biaryle **3.101**.



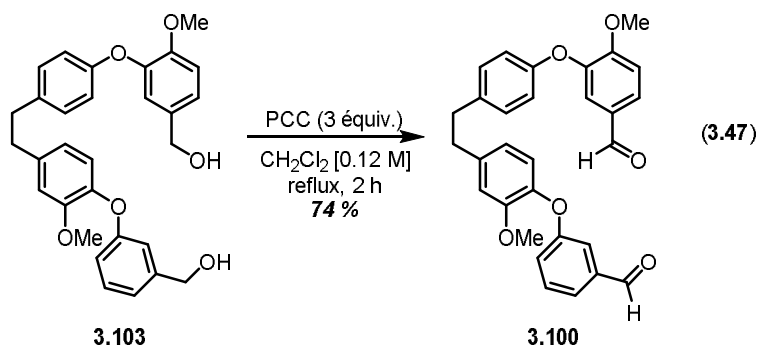
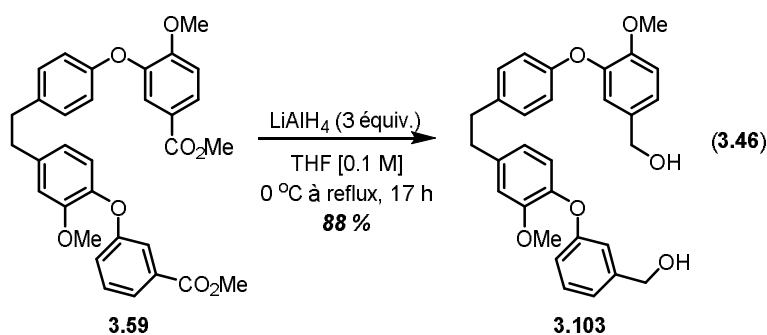
Une fois le modèle **3.101** en mains, une optimisation pour avoir le produit double réduit **3.102** a été effectuée (**tableau 18**). Le protocole implique d'abord la formation du complexe Red-Al-N-méthylpipérazine et ensuite son ajout à une solution de substrat déjà dans le toluène. Alors, les conditions initialement essayées sur le substrat pour faire la néomarchantine A **3.1** ont été testées (**entrée 1, tableau 18**). Un faible rendement de 17 % a été obtenu pour le dialdéhyde **3.102**. Ensuite, la température pour la deuxième partie de l'addition (addition du complexe Red-Al à la solution du substrat **3.101** dans le toluène) a été réduite à 0 °C. Malheureusement, un autre faible rendement de 7 % a été obtenu. Alors, la deuxième partie de la réaction a été laissée plus longtemps et un rendement similaire à l'entrée **1** a été observé.

Tableau 18. Double réduction sur le substrat modèle.

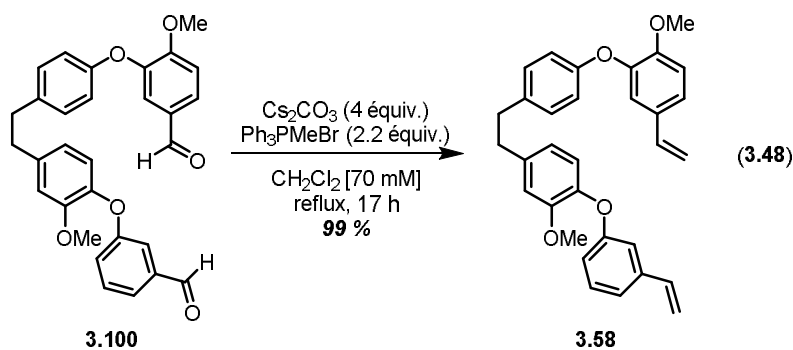


Entrée	Temp. 1 (°C)	Temps 1 (min)	Temp. 2 (°C)	Temps 2 (min.)	Prod. (%)
1	0	30	0 à tp	60	17
2	0	30	0	60	7
3	0	30	0 à tp	120	20

Suite aux résultats obtenus pour le substrat modèle **3.102** (**tableau 18**), la deuxième approche consistant en une réduction jusqu'à l'alcool suivi par une oxydation aux aldéhydes a été explorée. Alors, le double ester **3.59** a été réduit au LiAlH_4 dans le THF (**éq. 3.46**). Un bon rendement de 88 % a été observé pour le diol **3.103**. Ensuite, ce dernier a été oxydé au PCC dans le dichlorométhane pour obtenir 74 % du dialdéhyde **3.100** (**éq. 3.47**).



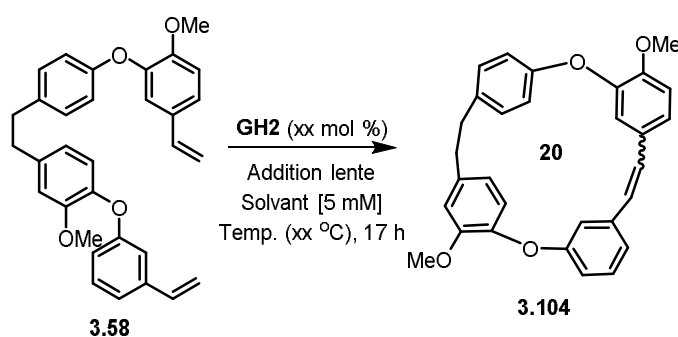
Globalement, ces deux réactions donnent un rendement combiné de 65 %, ce qui est meilleur qu'avec le protocole précédemment utilisé avec le Red-Al (éq. **3.44**). Ces deux réactions peuvent aussi être effectuées sur l'échelle de plus de 1 g de substrat avec des rendements reproductibles. Alors, il a été décidé que ce protocole serait conservé même s'il implique une étape synthétique supplémentaire. Finalement, le dialdéhyde **3.100** a été converti en le diène **3.58** qui est en fait le précurseur pour les réactions de macrocyclisation (éq. **3.48**). À l'aide d'une double réaction de Wittig, soit en mélangeant le carbonate de césium et le bromure de méthyltriphenylphosphine dans le dichlorométhane à reflux pendant 17 h, un excellent rendement de 99 % a été obtenu pour la formation du diène **3.58**.



3.4.4 Macrocyclisation pour former la néomarchantine A

Une fois le précurseur clé **3.58** en main, la première étape logique était d'essayer de faire cycliser le diène à l'aide d'une technique d'addition lente, qui est typique en macrocyclisation (**tableau 19**). En effet, le substrat dans une seringue et le catalyseur **GH2** dans une autre seringue ont été lentement ajoutés à un ballon réactionnel, et ce, pendant 17 h. Le catalyseur **GH2** a été choisi puisqu'il s'est avéré être le meilleur catalyseur pour former les cyclophanes macrocycliques au **chapitre 1**. Le but de cette technique de macrocyclisation est en fait de minimiser les interactions possibles entre plus d'une molécule de substrat et d'ainsi diminuer la formation d'oligomères.

Tableau 19. Macrocyclisation: Addition lente.

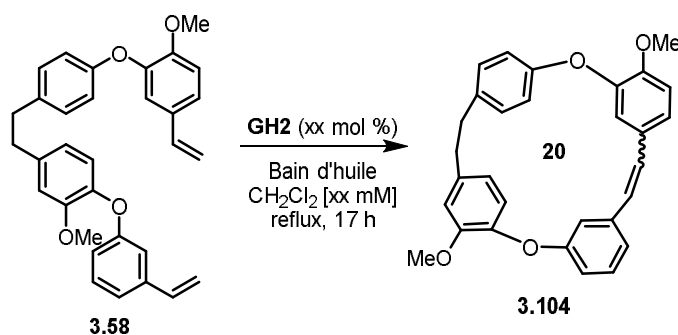


Entrée	Solvant	Temp. (XX °C)	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	CH ₂ Cl ₂	reflux	15	31	28
2	CH ₂ Cl ₂	tp	15	79	0
3	CH ₂ Cl ₂	reflux	10	18	29
4	Toluène	40	15	21	20

D'abord, le dichlorométhane a été essayé comme solvant ainsi que le catalyseur **GH2**. Le tout a été mélangé à reflux et les substrats ont été ajoutés sur une période de 17 h. Un rendement de 28 % a été obtenu pour le macrocycle **3.104** avec 31 % de matériel de départ isolé (**entrée 1, tableau 19**). Même si ce rendement n'est pas très bon, il demeure tout de même que ce rendement est intéressant, car ce fût la première fois que la réaction de métathèse a permis de synthétiser un composé macrocyclique bisbibenzylique. Avec les données de caractérisation, seulement deux pics ont été observés sur l'RMN ¹³C pour l'alcène. Cela suggère qu'un seul isomère de la double liaison est formé. Tout comme avec les cyclophanes macrocycliques formés au **chapitre 1**, il est suggéré que l'alcène thermodynamique *E* est probablement formé.

Cette conformation serait la plus basse en énergie et la plus facile à être former. Ensuite, la température a été diminuée à la température ambiante afin d'éviter la dégradation du catalyseur, mais aucun produit désiré **3.104** n'a été observé. Après, la quantité de catalyseur a été diminuée de 15 à 10 mol % afin d'éviter la formation possible d'oligomères. Le rendement observé est alors resté le même suite à la réaction (**entrée 3, tableau 19**). Finalement, le dichlorométhane a été remplacé par le toluène afin de vérifier si cet autre solvant serait compatible à la réaction de métathèse. En effet, un rendement de 20 % pour le macrocycle **3.104** est observé. Par souci de simplicité, la même réaction de macrocyclisation a été effectuée, mais cette fois-ci, directement dans un ballon réactionnel plongé dans un bain d'huile sans l'utilisation de la technique d'addition lente (**tableau 20**).

Tableau 20. Macrocyclisation bain d'huile: Concentration et quantité de catalyseur dans le CH₂Cl₂.

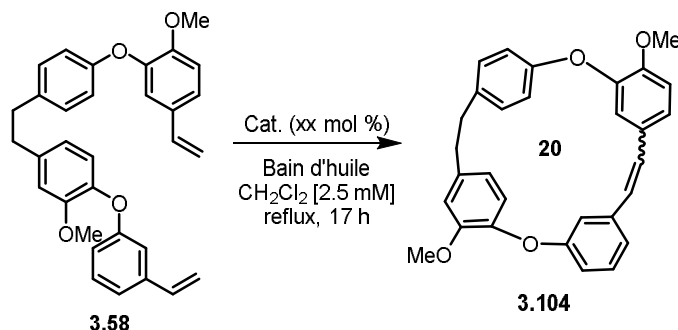


Entrée	Conc. (XX mM)	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	5	15	0	16
2	2.5	15	0	27
3	2.5	10	21	31
4	2.5	5	16	34

D'abord, des conditions similaires à l'addition lente ont été testées (**entrée 1, tableau 20**). Le diène **3.58** a été mis à reflux pendant 17 h avec 15 mol % de catalyseur **GH2** et un rendement de 16 % a été obtenu. Afin de défavoriser l'oligomérisation du monomère, la concentration a été diminuée à 2.5 mM. De cette façon, le rendement obtenu a augmenté jusqu'à 27 %. Ensuite, tout comme au **tableau 19**, la quantité de catalyseur a été diminuée à 10 et à 5 mol %. Des rendements respectifs de 31 et 34 % ont été obtenus. Cela suggère qu'une plus grande présence de catalyseur en solution pourrait faciliter la formation d'oligomères et non le

macrocycle désiré **3.104**. Ensuite, afin de vérifier s'il est possible d'augmenter le rendement pour la formation du macrocycle **3.104**, d'autres catalyseurs ont été explorés (**tableau 21**).

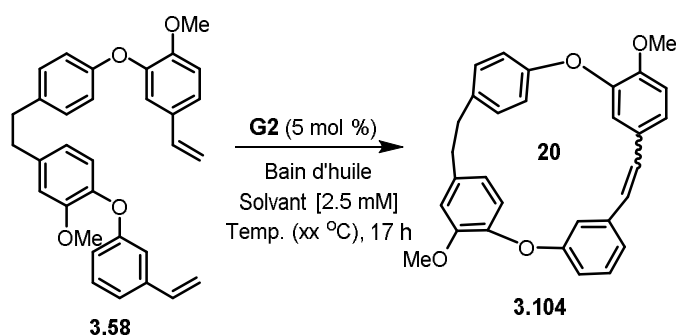
Tableau 21. Macrocyclisation bain d'huile: Catalyseurs dans le CH₂Cl₂.



Entrée	Type cat.	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	GH2	5	16	34
2	GH1	5	87	0
3	SG	5	100	0
4	G2	5	0	42

D'abord, le catalyseur de première génération **GH1** a été essayé dans les meilleures conditions développées jusqu'à présent, mais sans succès. Le catalyseur plus actif **SG** a par la suite été testé. Encore une fois, aucun macrocycle désiré n'a été formé et le matériel de départ a été complètement récupéré. Cela peut suggérer que le catalyseur se décompose soit trop rapidement, qu'il ouvre trop rapidement le macrocycle désiré **3.104** une fois qu'il est formé pour reformer le matériel de départ ou qu'il favorise des événements de métathèse non-productifs. Ensuite, lorsque le catalyseur de 2^e génération **G2** a été tenté, un meilleur rendement de 42 % a finalement été obtenu. Par contre, le rendement pour le macrocycle **3.104** demeure tout de même moyen et il serait intéressant d'en encore l'améliorer. Alors, d'autres solvants ont été essayés pour la réaction de macrocyclisation (**tableau 22**).

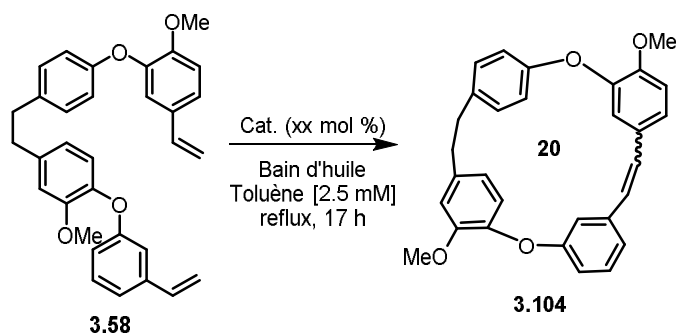
Tableau 22. Macrocyclisation bain d'huile: Différents solvants.



Entrée	Solvant	Temp. (XX °C)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	CH ₂ Cl ₂	40	0	42
2	EtOAc	77	100	0
3	THF	66	88	0
4	MTBE	55	0	19
5	DCE	85	36	21
6	Toluène	40	73	Traces
7	Toluène	110	53	45

D'abord, lorsque le dichlorométhane a été remplacé par l'acétate d'éthyle, aucune trace de macrocycle désiré **3.104** n'a été observée (**entrée 2, tableau 22**). Ensuite, des solvants avec une fonction éther comme le THF et le MTBE ont été essayés, mais les rendements sont tout de même restés peu élevés. Lorsque le solvant a été remplacé par un autre solvant chloré, le DCE, 21 % du macrocycle désiré a été observé. Ensuite, tout comme pour la méthode d'addition lente (**tableau 20**), le toluène a été tenté comme solvant. À une température de 40 °C, seulement des traces du macrocycle désiré **3.104** ont été obtenues, mais, lorsque la température a été portée à reflux, un bon rendement de 45 % du macrocycle désiré **3.104** est obtenu avec 53 % du matériel de départ qui reste à cycliser. À la vue de ce résultat intéressant, une plus grande optimisation a été effectuée dans le toluène (**tableau 23**).

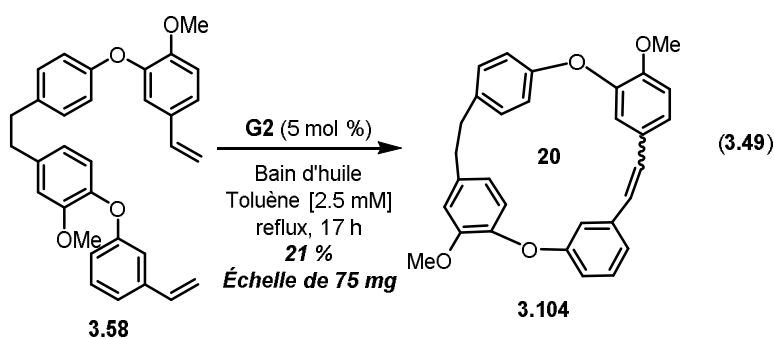
Tableau 23. Macrocyclisation bain d'huile: Catalyseurs dans le toluène.



Entrée	Type cat.	Cat. (XX mol %)	Prod. dép. (%)	Macrocycle (%)
1	G2	5	53	45
2	G2	10	30	27
3	GH2	5	0	68
4 ^a	GH2	5	20	44

^aÀ une concentration de 1.5 mM.

La première étape a été d'augmenter la quantité de catalyseur afin d'améliorer la conversion du matériel de départ **3.58**. Lorsque 10 mol % de catalyseur **G2** ont été utilisées, un rendement moins élevé de 27 % a été obtenu. Il est probable que la quantité ajoutée de catalyseur favorise plutôt l'oligomérisation du diène de départ **3.58**. Ensuite, le catalyseur a été changé pour le catalyseur **GH2**, qui s'est montré presque aussi réactif que le catalyseur **G2** (entrée 3, tableau 23). Ainsi, un bon rendement de 68 % pour le macrocycle désiré **3.104** a été obtenu, qui est le meilleur rendement observé jusqu'à présent (entrée 3, tableau 3). Finalement, la concentration a été diminuée jusqu'à 1.5 mM et le rendement pour le macrocycle **3.104** n'a pas été augmenté. Un peu plus tôt dans le fil de mes recherches, une tentative d'augmentation de l'échelle de la réaction a été effectuée avec le catalyseur **G2** (éq. 3.49).



Puisque les rendements pour la macrocyclisation augmentaient, la possibilité d'augmenter l'échelle sur laquelle la réaction est effectuée a été réalisée en parallèle aux études présentées au tableau 23. Quand une réaction de macrocyclisation est effectuée sur une échelle de 75 mg, un rendement de seulement 21 % pour le macrocycle **3.104** est obtenu contrairement à 45 % lorsque la réaction est effectuée sur une échelle de 25 mg (entrée 1, tableau 23). Alors, il a été convenu que les prochaines expériences seraient effectuées en utilisant la chimie en débit continu, où les résultats sur plus grande échelle sont connus comme étant plus reproductibles (tableau 24). Comme il a été mentionné précédemment, les réactions de métathèse

macrocyclique en débit continu demandent une méthode pour enlever l'éthylène produit durant la réaction (**section 3.1.5**). Alors, un réacteur de type « Tube-in-Tube » a été utilisé (**Figure 30**). Ce réacteur est relié à une pompe qui permet de diminuer la pression dans le système et ainsi de libérer l'éthylène de la solution.

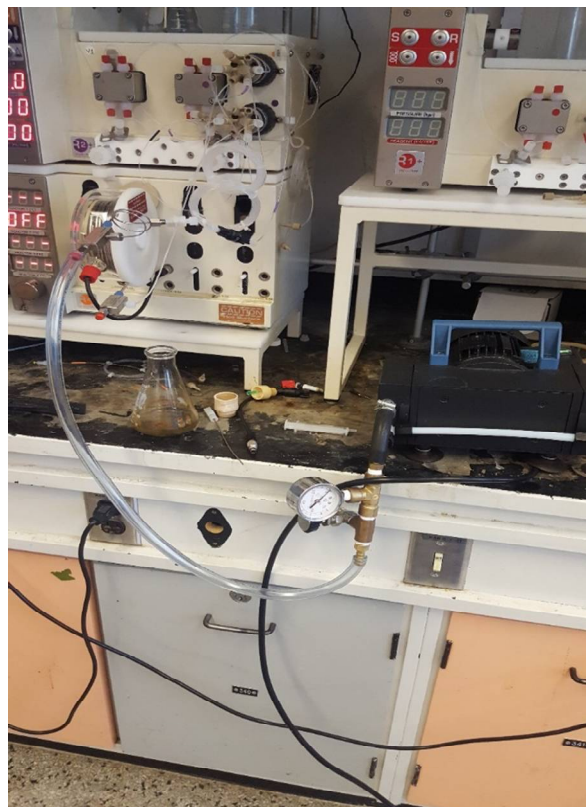
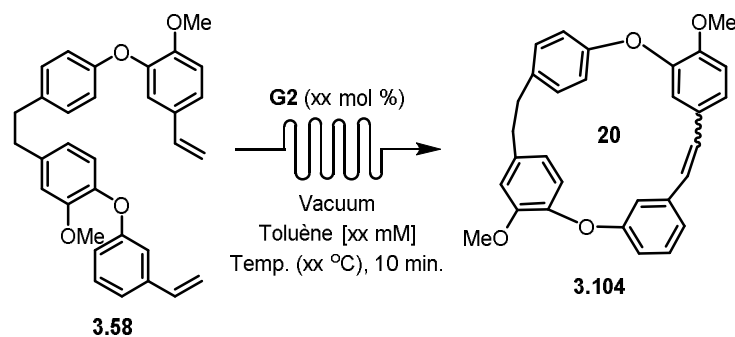


Figure 30. Montage de la réaction de métathèse en débit continu.

Tableau 24. Macrocyclisation en débit continu: G2 et toluène.

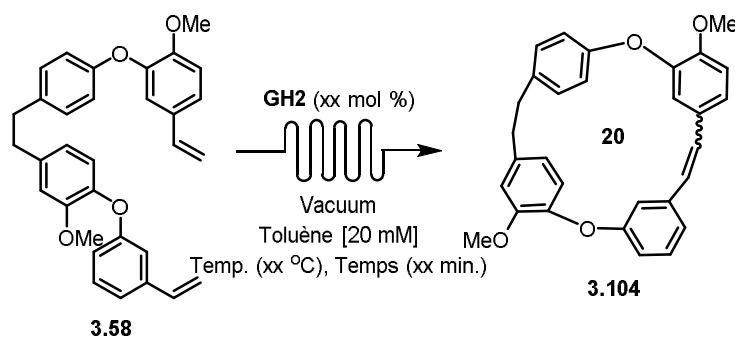


Entrée	Conc. [XX mM]	Temp. (XX °C)	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	20	40	5	92	0
2	20	100	5	42	0

3	20	100	10	47	8
4	10	100	5	54	0
5	5	100	5	35	0

Au moment de commencer les essais en débit continu sous atmosphère basse, le meilleur catalyseur identifié était le catalyseur **G2**. Alors, les premières conditions qui ont été testées ont impliqué 5 mol % du catalyseur **G2** à une température de 40 °C et à une concentration de 20 mM afin que la réaction soit complète le plus rapidement possible (**entrée 1, tableau 24**). Ces conditions ont été étudiées afin de minimiser la dégradation du catalyseur avec un temps. Malheureusement, aucune trace du macrocycle désiré **3.104** n'a été obtenue. Ensuite, la température a été augmentée à 100 °C et un rendement de 8 % du macrocycle désiré **3.104** a été observé. Aussi, lorsque la charge catalytique a été augmentée à 10 mol %, aucun produit désiré n'a été obtenu. Dans les deux cas, la conversion a été améliorée, mais pas mal de produits d'oligomérisation ont été obtenus. Alors, la concentration de la solution a été diminuée à 10 et à 5 mM. Dans les deux cas, aucune trace du produit de macrocyclisation désiré **3.104** n'a été obtenue (**entrées 4 et 5, tableau 24**). À la vue de ces résultats et des résultats précédents au cours de l'optimisation dans le bain d'huile, le catalyseur **G2** a été remplacé par le catalyseur **GH2** pour la suite de l'optimisation en débit continu (**tableau 25**).

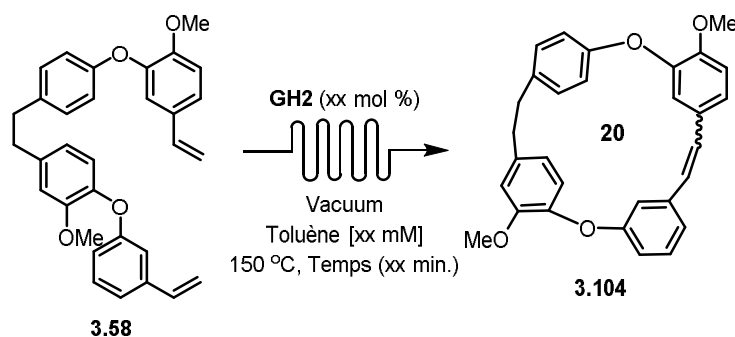
Tableau 25. Macrocyclisation en débit continu: GH2 et toluène.



Entrée	Temps (XX min.)	Temp. (XX °C)	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	10	100	5	36	8
2	10	100	10	27	18
3	10	100	20	29	16
4	20	100	20	32	20
5	10	150	5	48	25
6	10	150	10	34	22

Tout comme avec le catalyseur **G2**, un rendement de 8 % pour le macrocycle **3.104** a été obtenu lorsque 5 mol % de catalyseur ont été utilisées à une température de 100 °C pour un temps de résidence de 10 min. Lorsque la charge catalytique a été augmentée à 10 mol % et à 20 mol %, les rendements sont passés à 18 et à 16 % respectivement. Ces résultats suggèrent que le catalyseur **GH2** se dégrade peut-être rapidement à cette température. Par la suite, le temps de résidence a été doublé et le rendement pour le macrocycle **3.104** a un peu augmenté (20 %). Afin de tenter d'améliorer la conversion du diène de départ **3.58**, la température a été augmentée à 150 °C. Heureusement, le rendement a été augmenté à 25 % avec seulement 5 mol % de catalyseur **GH2** ajoutées. Comme précédemment, la charge catalytique a encore une fois été augmentée à 10 mol % et le profil de réaction est resté le même. Dans la majorité des cas, il y a environ 50 % de la masse qui est transformée en oligomères ou autres produits de dégradation. Alors, la concentration de la solution a été diminuée afin de vérifier son impact sur la réaction de macrocyclisation (**tableau 26**).

Tableau 26. Macrocyclisation en débit continu: Concentration, temps, catalyseur.



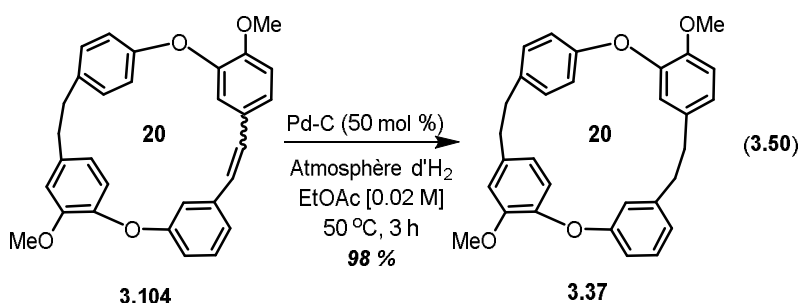
Entrée	Temps (XX min.)	Conc. [XX mM]	Cat. (XX mol %)	Diène (%)	Macrocycle (%)
1	10	20	5	48	25
2	10	10	5	30	23
3	10	5	5	44	37
4	10	2.5	5	35	50
5	10	2.5	10	25	45
6	15	2.5	5	31	51
7	10	1.5	5	21	59
8	15	1.5	5	22	59
9	5	1.5	5	59	29
10	10	1.5	10	16	37
11 ^a	10	1.5	5	38	29

^aÀ l'air ambiant (sans vacuum).

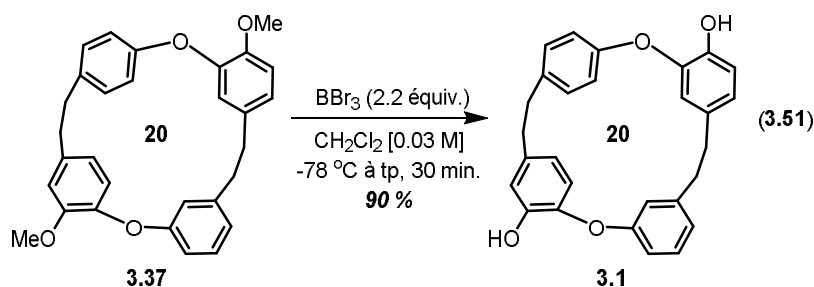
Lorsque la concentration de la réaction a été diminuée à 10 mM, le profil de la réaction est encore une fois resté le même. Par contre, lorsque la concentration a été diminuée à 5 mM, le rendement pour le macrocycle **3.104** est passé à 37 % (**entrée 3, tableau 26**). Dans le même ordre, lorsque la concentration de la réaction a été diminuée à 2.5 mM, le rendement a été augmenté à 50 %. Une augmentation de la charge catalytique ou du temps de résidence ont donné des profils de réaction similaire. Alors, la concentration de la réaction a encore une fois été diminuée et le rendement a été amélioré jusqu'à 59 % (**entrée 7, tableau 26**). Lorsque le temps de résidence est augmenté à 15 min., le profil de réaction est resté le même. Ensuite, le temps de résidence a été diminué à 5 min., et le rendement pour le macrocycle **3.104** a malheureusement diminué à 29 %. Finalement, la charge catalytique a été augmentée à 10 mol %, mais le rendement de la réaction n'a pas été augmenté (**entrée 10, tableau 26**). Comme contrôle, la réaction a été effectuée dans le réacteur « Tube-in-Tube », mais sans que la pression du système ne soit diminuée. Le rendement ainsi observé a été de 29 %, comparativement à 59 % (**entrée 7, tableau 26**), ce qui suggère que la diminution de la pression dans le système aide effectivement à retirer l'éthylène de la solution et, indirectement, à améliorer les rendements obtenus pour le macrocycle désiré **3.104**. Même si le meilleur rendement obtenu en débit continu est légèrement inférieur au rendement obtenu directement dans le bain d'huile (59 % vs 68 %) (**entrée 7, tableau 26 vs entrée 3, tableau 23**), le fait de pouvoir effectuer la réaction de macrocyclisation dans un temps très court (10 min.) avec une possibilité de faciliter sa synthèse sur une plus grande échelle demeure un avantage certain.

3.4.5 Fin de la synthèse de la néomarchantine A

Une fois le macrocycle clé **3.104** en main, seulement deux étapes demeurent à être effectuées. Dans un premier temps, l'alcène formé par macrocyclisation a été hydrogéné (**éq. 3.50**). Lorsque 50 mol % de palladium sont ajoutées au macrocycle **3.104** dissout dans l'acétate d'éthyle et que la réaction est chauffée à 50 °C pendant trois heures sous une atmosphère d'hydrogène, un bon rendement de 98 % pour l'alcane **3.37** a été obtenu. Il est à noter que l'intermédiaire **3.37** a déjà été isolée et caractérisée par Asakawa⁸¹ et que les données expérimentales que nous avons obtenues sont conformes.



Finalement, la dernière étape afin de synthétiser la néomarchantine A **3.1** est la déprotection des groupements méthyles (éq. **3.51**). Pour ce faire, du tribromure de bore a été ajouté à une solution du macrocycle protégé **3.37** dans le dichlorométhane. Ainsi, un rendement de 90 % a été obtenu pour la formation de la néomarchantine A **3.1**. La néomarchantine A **3.1** a déjà été isolé et caractérisé par Asakawa⁸¹ et les données expérimentales que nous avons obtenues sont conformes.



3.4.6 Caractérisation de la néomarchantine A

Comme il a été présenté plus haut (section 3.1.3), la néomarchantine A **3.1** et son précurseur méthylé **3.37** ont déjà été en partie caractérisés par Asakawa⁸¹. Dans cette section, les pics trouvés expérimentalement ont été comparés avec les pics trouvés par le groupe d'Asakawa (tableaux 27 et 28). Dans les deux cas, les données expérimentales ont été acquises avec un spectromètre de 400 MHz dans le CDCl₃ comme solvant et les données sont bien conformes. Les auteurs ont par contre rapporté certains pics avec une meilleure résolution et il se peut que notre analyse diffère légèrement. Seulement les données RMN ont été publiées par Asakawa mais pas directement les spectres. Du côté de la néomarchantine A **3.1**, il n'y avait pas d'RMN ¹³C qui avait été rapporté. Ainsi, un spectre a été mesuré. Il est possible de voir que la plupart des pics sont un peu plus blindés qu'avec les groupements méthyles. Il est possible que la conformation de la molécule change légèrement si les groupements méthyles sont présents ou non. De l'autre côté, le spectre RMN ¹H est le même que celui mesuré par Asakawa.

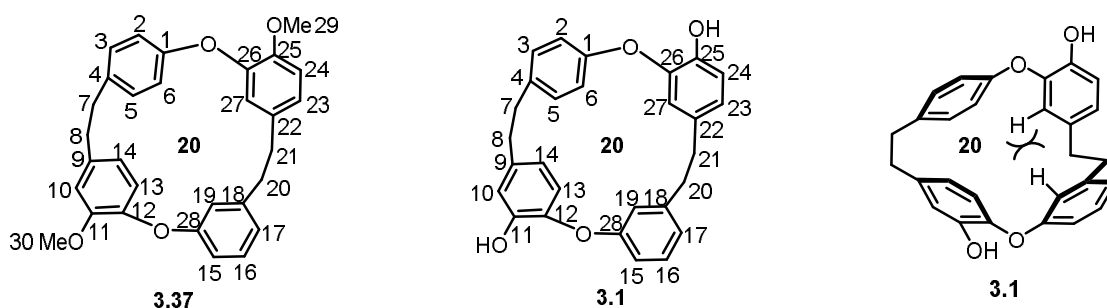


Figure 31. Rappel du numéro des positions des composés 3.1 et 3.37.

Tableau 27. Données RMN de l'intermédiaire 3.37 de la néomarchantine A.

Numéro de position	Dépl. ¹ H Asakawa (ppm)	Dépl. ¹ H Expérimental (ppm)	Dépl. ¹³ C Asakawa (ppm)	Dépl. ¹³ C Expérimental
1	-	-	153.3	153.3
2	6.95 (d)	6.95-7.04 (m)	121.6	121.0
3	7.13 (d)	7.13 (d)	130.0	130.0
4	-	-	136.5	136.5
5	7.13 (d)	7.13 (d)	130.0	130.0
6	6.95 (d)	6.95-7.04 (m)	121.6	121.0
7	3.04-3.10 (m)	3.11 (s)	35.7	35.7
8	3.04-3.10 (m)	3.11 (s)	35.2	35.2
9	-	-	138.2	138.1
10	6.73 (d)	6.68-6.80 (m)	121.5	121.5
11	-	-	151.5	151.6
12	-	-	141.2	141.3
13	6.91 (d)	6.92 (d)	122.5	122.5
14	6.70 (dd)	6.68-6.80 (m)	113.5	113.5
15	7.01 (dd)	6.95-7.04 (m)	114.8	114.8
16	7.23 (t)	7.18-7.24 (m)	130.5	129.5
17	6.83 (br d)	6.84 (d)	120.7	120.74
18	-	-	144.0	144.0
19	6.06 (br t)	6.04-6.10 (m)	113.6	113.6

20	2.47 (br s)	2.43-2.54 (m)	39.9	39.9
21	2.47 (br s)	2.43-2.54 (m)	41.0	41.0
22	-	-	135.4	135.4
23	6.74 (dd)	6.68-6.80 (m)	120.7	120.72
24	6.84 (d)	6.68-6.80 (m)	111.8	111.9
25	-	-	147.3	147.3
26	-	-	148.8	148.8
27	6.21 (d)	6.22 (d)	115.7	115.8
28	-	-	159.1	159.1
29	3.92	3.93	56.1	56.1
30	3.71	3.72	55.9	55.9

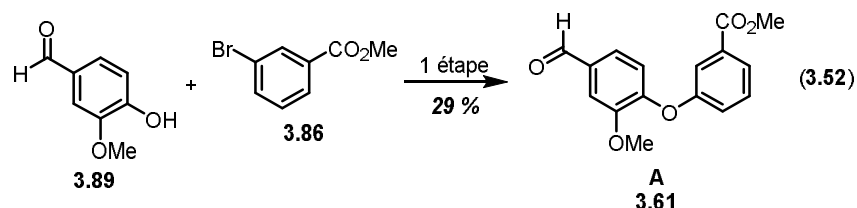
Tableau 28. Données RMN de la néomarchantine A 3.1.

Numéro de position	Dépl. ¹ H Asakawa (ppm)	Dépl. ¹ H Expérimental (ppm)	Dépl. ¹³ C Expérimental
1	-	-	152.8
2	6.98 (d)	6.96 (s)	120.7
3	7.12 (d)	7.12 (d)	130.2
4	-	-	137.0
5	7.12 (d)	7.12 (d)	130.2
6	6.98 (d)	6.94 (s)	120.7
7	3.10 (m)	3.17-3.00 (m)	35.6
8	3.10 (m)	3.17-3.00 (m)	35.1
9	-	-	138.3
10	6.73 (d)	6.80 (d)	121.5
11	-	-	148.0
12	-	-	139.6
13	6.91 (d)	6.92 (d)	121.9
14	6.50 (dd)	6.50 (dd)	114.9
15	7.01 (dd)	7.02 (dd)	115.2

16	7.23 (t)	7.25-7.21 (m)	129.9
17	6.83 (br d)	6.83 (d)	121.4
18	-	-	143.8
19	6.06 (br t)	6.17 (t)	115.0
20	2.47 (br s)	2.56-2.43 (m)	39.7
21	2.47 (br s)	2.56-2.43 (m)	40.9
22	-	-	134.8
23	6.74 (dd)	6.70 (dd)	120.8
24	6.84 (d)	6.87 (d)	114.1
25	-	-	144.7
26	-	-	146.4
27	6.21 (d)	6.22 (s)	116.3
28	-	-	158.4
29	-	-	
30	-	-	

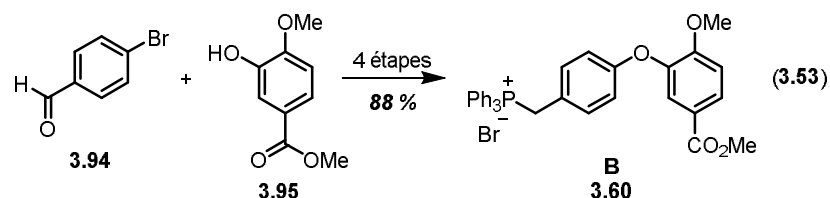
3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse totale de la néomarchantine A **3.1** a été effectuée en passant par des réactions clés d'Ullmann, Wittig et de métathèse d'oléfines. La synthèse a d'abord été fractionnée en deux fragments qui sont couplés par couplage de Wittig, soit l'éther de biaryle **A 3.61** et l'éther de biaryle **B 3.60**. L'éther de biaryle **A 3.61** a été formé en une étape par couplage d'Ullmann à partir de la vanilline **3.89** et du bromoaryle commercial **3.86** avec un rendement de 29 % (éq. **3.52**).

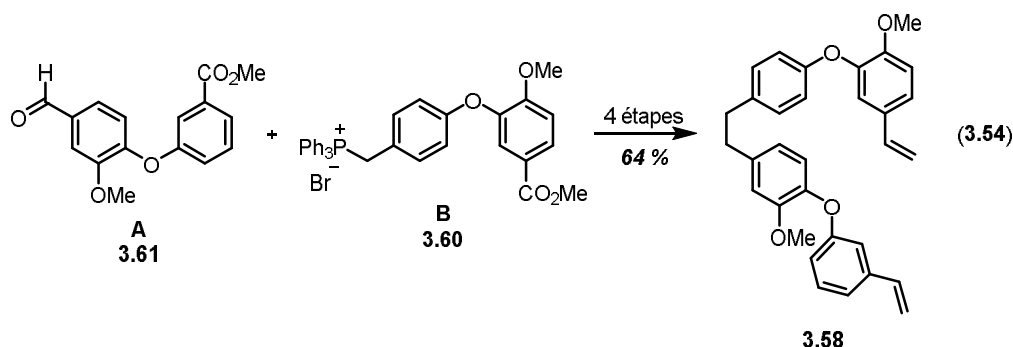


Ensuite, de façon analogue, l'éther de biaryle **B 3.60** a été synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 88 % (éq. **3.53**). Sa synthèse commence par un couplage d'Ullmann entre le 4-bromobenzaldéhyde **3.94** et l'hydroxyester commercial **3.95**. Par la suite, l'aldéhyde

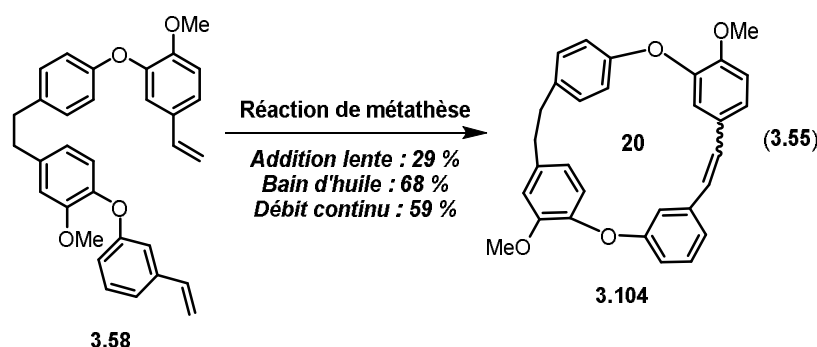
est réduit à l'alcool qui est remplacé par un brome par réaction d'Appel et finalement, le sel de phosphonium **3.60** a pu être formé.



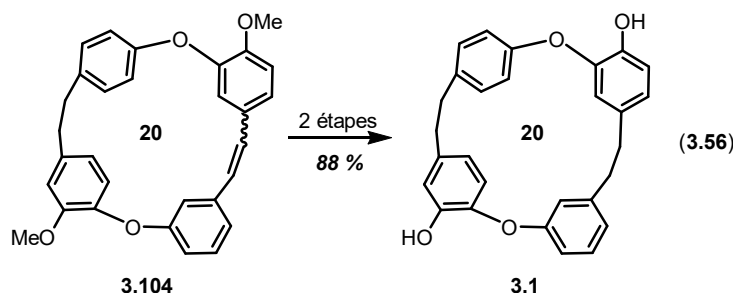
Une fois que les deux éthers de biaryle **A 3.61** et **B 3.60** ont été obtenus, le précurseur de macrocyclisation **3.58** a été synthétisé (éq. **3.54**). Cela a été fait en quatre étapes avec un rendement global de 64 %. La première étape a été de coupler les deux éthers de biaryle **A 3.61** et **B 3.60** par un couplage de Wittig. Ensuite, l'alcène formé a été hydrogéné par un catalyseur de palladium, les deux esters ont été réduits aux alcools, les alcools ont été oxydés aux aldéhydes qui ont été par la suite convertis aux alcènes correspondants.



Une fois le précurseur de macrocyclisation clé **3.58** en main, l'étape clé de macrocyclisation a été tentée avec différentes techniques de fermeture de cycle. En utilisant la technique classique d'addition lente, un rendement de 29 % pour le produit de macrocyclisation **3.104**. Après une optimisation, il a été noté que la technique d'addition lente n'est pas nécessaire, car un rendement de 68 % peut être obtenu pour la formation difficile de ce macrocycle. Il a aussi été démontré que le macrocycle peut être synthétisé avec un rendement de 59 % en débit continu à l'aide d'un réacteur « Tube-in-Tube » dans lequel la pression a été réduite.



Finalement, les deux dernières étapes de la synthèse ont impliqué la réduction de l'alcène ainsi que la déprotection des groupements méthyles (éq. 3.56). Un bon rendement de 88 % a été obtenu pour ces deux étapes.

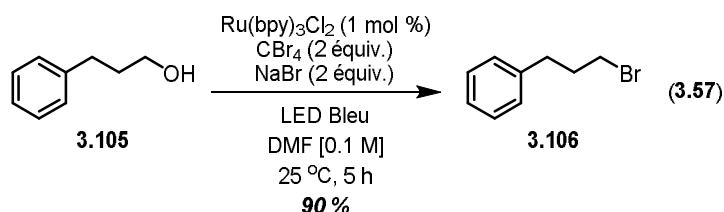


En somme, la deuxième synthèse totale de la néomarchantine A **3.1** a été effectuée en 12 étapes à partir de produits commerciaux avec un rendement global de 10 %. La synthèse a présenté trois principales étapes clés, soit une réaction d'Ullmann, une réaction de Wittig et une réaction de métathèse macrocyclique.

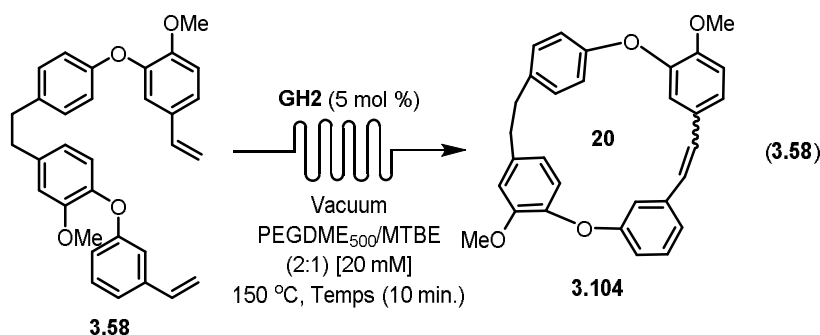
3.6 Perspectives

Cette synthèse a démontré la première utilisation de la réaction de métathèse pour la synthèse de composés bisbibenzyls. Par contre, certaines étapes de synthèse demeurent toutefois à être améliorées. Par exemple, le difficile couplage d'Ullmann pour la synthèse de l'éther de biaryle **A 3.61** donne un rendement de seulement 29 %. Une plus grande optimisation serait nécessaire afin d'améliorer cette étape. Il aurait été possible d'optimiser le couplage en débit continu¹⁰⁷. Il a été montré par Jamison qu'il est possible d'utiliser un réacteur dans lequel les tuyaux sont en cuivre¹²⁵. Ainsi, il aurait été possible de peut-être augmenter les rendements pour la synthèse de l'éther de biaryle **A 3.61** et de faciliter sa production sur une plus grande échelle de façon sécuritaire en évitant de porter de la pyridine à reflux avec des quantités stœchiométriques de cuivre. De plus, le couplage de Chan-Lam-Evans¹²⁶, un couplage entre un acide boronique et un nucléophile, aurait pu être utilisé au lieu du couplage d'Ullmann. Ce

couplage est apprécié à cause de ses plus faibles températures réactionnelles que le couplage d'Ullmann. De plus, il aurait été intéressant d'appliquer des méthodes synthétiques plus récentes pour certaines étapes. Par exemple, la réaction traditionnelle d'Appel (éq. 3.40) aurait pu être remplacé par une réaction photochimique telle que montrée par le groupe de Stephenson (éq. 3.57)¹²⁷.

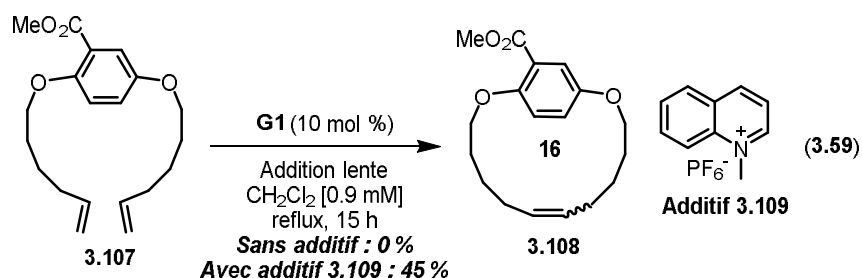


Pour ce qui attrait à l'étape de la macrocyclisation par métathèse, il serait possible d'augmenter l'efficacité de la synthèse en pouvant effectuer l'étape de cyclisation à haute concentration. Des essais préliminaires ont montré un rendement de seulement 30 % lorsque la réaction est effectuée en utilisant le mélange PEGDME₅₀₀/MTBE (2:1), identifiée comme étant la meilleure combinaison de solvants pour la métathèse à haute concentration au **chapitre 1 (entrée 4, tableau 2)**, en débit continu avec le catalyseur **GH2** pour un temps de résidence de 10 min. à une température de 150 °C (éq. 3.58). Une nouvelle optimisation serait à faire afin d'augmenter les rendements à haute concentration.

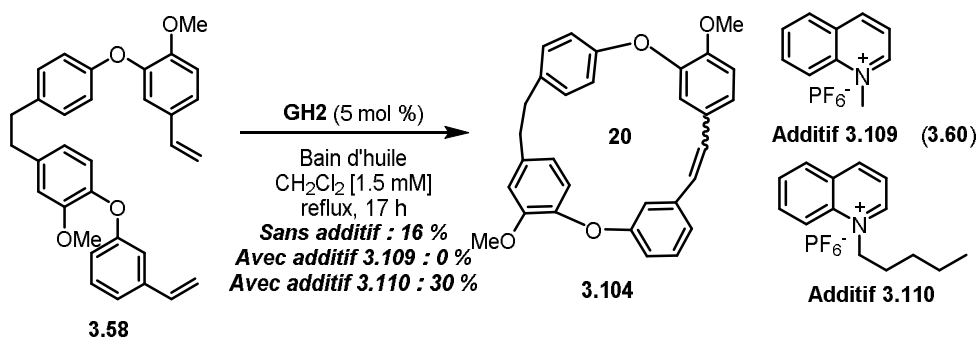


Dans le même ordre d'idées, la réaction pourrait potentiellement être améliorée par l'ajout de sels de quinolinium qui peuvent faciliter la réaction de macrocyclisation. En 2010, il a été montré par le groupe de recherche Collins qu'il est possible d'ajouter 20 équivalents du sel de quinolinium **3.109** afin de faciliter la formation de macrocycles tendus (éq. 3.59)⁸. L'additif permet d'interagir avec la partie aromatique par interactions π et par conséquent contrôler la conformation de la molécule et favoriser le rapprochement entre les deux alcènes terminaux impliqués dans la macrocyclisation. Alors, la réaction de fermeture de cycle se trouve à être

accélérée et facilitée, permettant la formation de macrocycles plus rigides. Ainsi, le macrocycle **3.108** a été formé avec un rendement de 45 % comparativement à aucun macrocycle formé lorsque l'additif n'est pas ajouté.



En suivant ce concept, des expériences préliminaires ont été tentées afin de vérifier s'il est possible d'améliorer les rendements pour la macrocyclisation (éq. **3.60**). Dans les expériences précédentes, la macrocyclisation a été possible en la faisant directement dans un bain d'huile (sans l'utilisation de la technique d'addition lente) et dans le dichlorométhane. Alors, une première expérience a été tentée en utilisant 10 équivalents de l'additif **3.109** dans le dichlorométhane avec le catalyseur **GH2**. Même si les rendements se sont avérés moins élevés pour la macrocyclisation de **3.58** dans ce solvant, il a été choisi, car l'additif est partiellement soluble dans celui-ci à une concentration de 1.5 mM.



Malheureusement, aucune trace de produit macrocyclique **3.104** n'a été obtenue avec 54 % de dimères linéaires et macrocycliques qui n'ont pas été caractérisés, comparativement à un rendement de 16 % lorsque la réaction est effectuée sans additif. Après cela, un additif un peu plus soluble **3.109** que **3.110** dans le dichlorométhane a été synthétisé. Ce dernier possède une plus longue chaîne alkyle (pentyle au lieu de méthyle), ce qui le rend plus soluble. Cet additif a par contre permis d'améliorer la réaction de macrocyclisation et le rendement est passé de 16 % à 30 % pour le macrocycle **3.104**. Alors, le but d'un futur projet de recherche serait de trouver un additif qui est complètement soluble dans le dichlorométhane ou même soluble dans

le toluène afin d'augmenter les rendements pour le macrocycle **3.104** et de pouvoir même effectuer cette réaction en débit continu. Il est à noter que tous les réactifs doivent être solubles pour pouvoir être utilisés en débit continu et ne pas bloquer le système.

Finalement, un autre élément qui pourrait améliorer la synthèse serait l'application de la réaction de macrocyclisation sur une grande échelle (au moins 500 mg) en débit continu. Cela permettrait de démontrer une potentielle application en milieu industriel de la réaction de métathèse pour former des composés bisbibenzyls macrocycliques. Avant cela, la réaction de métathèse doit être optimisée à son plein potentiel (haute concentration, additifs) afin de produire la synthèse la plus efficace possible.

Chapitre 4 : Procédures expérimentales

Toutes les réactions qui ont été réalisées dans des conditions anhydres ont été effectuées sous une atmosphère d'azote dans de la verrerie qui a déjà été séchée pendant une nuit à 120 °C dans un four ou à la flamme et qui a été refroidie sous un flux d'azote. La majorité des produits chimiques ont été obtenus chez Sigma-Aldrich Chemical Company ou Strem Chemicals et sont de qualité réactive. Les catalyseurs de ruthénium ont été obtenus de la compagnie Materia. Les solvants réactionnels ont été obtenus de VWR International Co. Les solvants anhydres (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, Toluène et *n*-hexane) ont été séchés et désoxygénés en utilisant un GlassContour system (Irvine, CA). Les rendements isolés reflètent la masse obtenue après une chromatographie flash dans une colonne de gel de silice. Les composés organiques ont été purifiés par une méthode décrite par W. C. Still¹²⁸ et le gel de silice utilisé provient de la compagnie Silicycle Chemical Division (40-63 nm; 230-240 mesh). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur un gel de silice 60 monté sur un verre revêtu d'un indicateur de fluorescence (Silicycle Chemical Division, 0.25 mm, F₂₅₄). La visualisation de la plaque CCM a été réalisée à l'aide d'une lampe UV (254 nm) et/ou à l'aide d'un révélateur chimique au KMnO₄. Tous les éluants sont présentés comme des solutions v/v. La concentration d'une solution se réfère à l'élimination des matières volatiles à basse pression sur un évaporateur rotatif. Tous les composés étaient homogènes par CCM et par RMN ¹H. Les spectres RMN ont été pris dans le chloroforme deutéré en utilisant un appareil Bruker Av-300 et AV-400, sauf pour indication contraire. Les signaux dus au solvant ont servi comme étalon interne (CHCl₃: δ 7.27 ppm pour ¹H, δ 77.0 ppm pour ¹³C). Les paramètres d'acquisition sont indiqués sur tous les spectres. Les déplacements chimiques en RMN ¹H et les constantes de couplage ont été déterminées en supposant un comportement de premier ordre. La multiplicité est indiquée par un ou plusieurs des éléments suivants : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (large); la liste des constantes de couplage (*J*) correspond à l'ordre d'assignation de la multiplicité. La spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS) a été réalisée par le Centre régional de spectrométrie de masse au Département de chimie de l'Université de Montréal à l'aide d'un système Agilent LC-MSD TOF en mode d'ionisation ESI, sauf pour indication contraire. Le micro-onde utilisé est un Biotage Initiator Sixty®.

Références

- (1) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961–2004.
- (2) Belsito, D.; Bickers, D.; Bruze, M.; Calow, P.; Dagli, M. L.; Fryer, a. D.; Greim, H.; Miyachi, Y.; Saurat, J. H.; Sipes, I. G. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *62*, S219–S241.
- (3) Kamat, V. P.; Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4397–4404.
- (4) Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- (5) Woodward, R. B.; Sakan, K.; Chhevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Garratt, G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Leutert, T.; Ong, B. S.; Press, B.; Babu, V. R.; Rousseau, G.; Sauter, M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vladuchick, W. C.; Wade, A.; Williams, R. M.; February, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215.
- (6) Nicolaou, K. C.; Koumbis, a E.; Takayanagi, M.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Bando, T.; Li, H.; Hughes, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–244.
- (7) Kneipp, J.; Balakrishnan, G.; Chen, R.; Shen, T. J.; Sahu, S. C.; Ho, N. T.; Giovannelli, J. L.; Simplaceanu, V.; Ho, C.; Spiro, T. G. *J. Mol. Biol.* **2006**, *356*, 335–353.
- (8) Bolduc, P.; Jacques, A.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12790–12791.
- (9) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
- (10) Bédard, A.-C.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19976–19981.
- (11) Andersen, F. A. *Int. J. Toxicol.* **1999**, *18*, 53–67.
- (12) Bergbreiter, D. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345–3384.
- (13) Vuković, L.; Khatib, F. A.; Drake, S. P.; Madriaga, A.; Brandenburg, K. S.; Král, P.; Onyuksel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13481–13488.
- (14) Bédard, A. C.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2108–2113.
- (15) Chauvin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3765.
- (16) Schrock, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.
- (17) Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- (18) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.

- (19) Zielgler, K.; Holzkamp, E.; Breil, H.; Martin, H. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 426.
- (20) Natta, G.; Dall'Asta, G.; Mazzanti, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 723–729.
- (21) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170–173.
- (22) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Die Makromol. Chemie* **1970**, *141*, 161–176.
- (23) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538–2540.
- (24) Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 961–963.
- (25) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
- (26) Thu, C. . T.; Bastecberger, T.; Höcker, H. *J. Mol. Catal.* **1985**, *28*, 279–292.
- (27) Katz, J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4251–4254.
- (28) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- (29) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- (30) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- (31) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- (32) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.
- (33) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. a.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589–1592.
- (34) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841–861.
- (35) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210–4212.
- (36) Ung, T.; Hejl, A.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Organometallics* **2004**, *23*, 5399–5401.
- (37) Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1743–1746.
- (38) Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94–97.
- (39) Sandford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.

- (40) Anderson, D. R.; Hickstein, D. D.; Leary, D. J. O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8386–8387.
- (41) Correa, A.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13352–13353.
- (42) Stewart, I. C.; Keitz, B. K.; Kuhn, K. M.; Thomas, R. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8534–8535.
- (43) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.
- (44) Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis (Stuttg)*. **1997**, 792–803.
- (45) Faucher, A. M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J. S.; Ferland, J. M.; Ghio, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901–2904.
- (46) Shu, C.; Zeng, X.; Hao, M. H.; Wei, X.; Yee, N. K.; Busacca, C. A.; Han, Z.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1303–1306.
- (47) Chevalley, A.; Prunet, J.; Mauduit, M.; Férézou, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8265–8278.
- (48) Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10986–10989.
- (49) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- (50) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481–5484.
- (51) Beach, N. J.; Lummiss, J. a. M.; Bates, J. M.; Fogg, D. E. *Organometallics* **2012**, *31*, 2349–2356.
- (52) Kong, J.; Chen, C. Y.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820–3828.
- (53) McCauley, J. a.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J. M.; Graham, D. J.; Ludmerer, S. W.; Mao, S.-S.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443–2463.
- (54) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 17160–17161.
- (55) Wang, X.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601–3605.
- (56) Kim, J. W.; Shin-Ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153–155.

- (57) Sanz, V.; Seoane, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1837–1839.
- (58) Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *479*, 88–93.
- (59) Gulder, T.; Baran, P. S. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 899–934.
- (60) Pellegrin, M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1899**, *18*, 457–465.
- (61) Brown, C. J.; Farthing, A. C. *Nature* **1949**, *164*, 915–916.
- (62) Sarotti, A.; Spanevello, R.; Suárez, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1487–1490.
- (63) Casper, D. M.; Burgeson, J. R.; Esken, J. M.; Ferrebce, G. M.; Hitchcock, S. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3739–3742.
- (64) Zhu, J.; Islas-Gonzalez, G.; Bois-Choussy, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 505–546.
- (65) Tschesche, R.; Last, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *25*, 2993–2998.
- (66) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582–3603.
- (67) Iyoda, M.; Sakaitani, M.; Otsuka, H.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4777–4780.
- (68) Grabowski, J.; Lehmann, C. W.; Soc, H. J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *64*, 8275–8280.
- (69) Jin, Y.; Zhang, A.; Huang, Y.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8258–8260.
- (70) Rüedi, G.; Nagel, M.; Hansen, H. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2989–2991.
- (71) Suter-Eichenberger, R.; Altorfer, H.; Lichtensteiger, W.; Schlumpf, M. *Chemosphere* **1998**, *36*, 2747–2762.
- (72) Ternes, T. a.; Stüber, J.; Herrmann, N.; McDowell, D.; Ried, A.; Kampmann, M.; Teiser, B. *Water Res.* **2003**, *37*, 1976–1982.
- (73) Bomgardner, M. M. *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 25–29.
- (74) Williams, A. S. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, *10*, 1707–1723.
- (75) Raymond, M.; Holtz-Mulholland, M.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12763–12767.
- (76) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- (77) Bargiggia, C.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9636–9639.

- (78) Camont, L.; Cottart, C. H.; Rhayem, Y.; Nivet-Antoine, V.; Djelidi, R.; Collin, F.; Beaudeau, J. L.; Bonnefont-Rousselot, D. *Anal. Chim. Acta* **2009**, *634*, 121–128.
- (79) Harrowven, D. C.; Kostiuk, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 223–242.
- (80) Asakawa, Y.; Matsuda, R. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2143–2144.
- (81) Tori, M.; Masuya, T.; Asakawa, Y. *J. Chem. Res.* **1990**, 36–37.
- (82) Keseru, G. M.; Nogradi, M. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 69–75.
- (83) Asakawa, Y. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, ed. W. Herz, H. Grisebach, and G. W. Kirby; 1982; Vol. 42.
- (84) Asakawa, Y.; Toyota, M.; Matsuda, R.; Takikawa, K.; Bertol, M.; Hatt, M. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1413–1415.
- (85) Friederich, S.; Rueffer, M.; Asakawa, Y.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1195–1202.
- (86) Gottsegen, A.; Nogradi, M.; Vermes, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *1*, 315–320.
- (87) Fukuyama, Y.; Yaso, H.; Nakamura, K.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 105–108.
- (88) Speicher, A.; Kolz, J.; Sambanje, R. P. *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, *17*, 2503–2512.
- (89) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Matsumura, K.; Tsukamoto, M.; Harada, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 72–77.
- (90) Gerencsér, J.; Keserü, G. M.; Macsári, I.; Nógrádi, M.; Kajtár-Peredy, M.; Szöllösy, Á. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3666–3670.
- (91) Fukuyama, Y.; Yaso, H.; Mori, T.; Takahashi, H.; Minami, H.; Kodama, M. *Heterocycles* **2001**, *54*, 259–274.
- (92) Esumi, T.; Wada, M.; Mizushima, E.; Sato, N.; Kodama, M.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6941–6945.
- (93) Cortes Morales, J. C.; Guillen Torres, A.; González-Zamora, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *17*, 3165–3170.
- (94) Ngrbdi, M.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M.; Novikov, V. P. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 299–301.
- (95) Dienes, Z.; Nogradi, M.; Vermes, B.; Kajtar-Peredy, M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, 1141–1143.

- (96) Speicher, A.; Holz, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2986–2989.
- (97) Harrowven, D. C.; Woodcock, T.; Howes, P. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3899–3901.
- (98) Eicher, T.; Fey, S.; Puhl, W.; Büchel, E.; Speicher, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- (99) Kostiuk, S. L.; Woodcock, T.; Dudin, L. F.; Howes, P. D.; Harrowven, D. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10906–10915.
- (100) Speicher, A.; Backes, T.; Grosse, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11692–11696.
- (101) Speicher, A.; Groh, M.; Hennrich, M.; Huynh, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *35*, 6760–6778.
- (102) Hioki, H.; Shima, N.; Kawaguchi, K.; Harada, K.; Kubo, M.; Esumi, T.; Nishimaki-Mogami, T.; Sawada, J. I.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 738–741.
- (103) Zhao, P.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 402–405.
- (104) Scher, J. M.; Burgess, E. J.; Lorimer, S. D.; Perry, N. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7875–7882.
- (105) Niu, C.; Qu, J.-B.; Lou, H.-X. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 34–40.
- (106) Xiu, Y. L.; Huaying, H. P.; Wang, X.; Shihui, H. *CN 104892565 A* **2015**.
- (107) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 6688–6728.
- (108) Poehlauer, P.; Colberg, J.; Fisher, E.; Jansen, M.; Johnson, M. D.; Koenig, S. G.; Lawler, M.; Laporte, T.; Manley, J.; Martin, B.; O’Kearney-Mcmullan, A. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1472–1478.
- (109) Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060–4063.
- (110) Monfette, S.; Eyholzer, M.; Roberge, D. M.; Fogg, D. E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11720–11725.
- (111) Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Oliver Kappe, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590–5593.
- (112) Polyzos, A.; O’Brien, M.; Petersen, T. P.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190–1193.
- (113) Skowerski, K.; Czarnocki, S. J.; Knapkiewicz, P. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 536–542.

- (114) Bédard, A. C.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5286–5289.
- (115) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- (116) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364.
- (117) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, H.; Matsumura, K.; Tsukamoto, M.; Harada, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 72–77.
- (118) Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7187–7190.
- (119) Altman, R. a.; Shafir, A.; Choi, A.; Lichtor, P. a.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 284–286.
- (120) Xia, N.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6037–6039.
- (121) Collins, J. C.; Farley, K. A.; Limberakis, C.; Liras, S.; Price, D.; James, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11079–11090.
- (122) Appel, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- (123) Dodo, K.; Aoyama, A.; Noguchi-Yachide, T.; Makishima, M.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4272–4285.
- (124) Hagiya, K.; Mitsui, S.; Taguchi, H. *Synthesis (Stuttg)*. **2003**, *6*, 823–828.
- (125) Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280–283.
- (126) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863–3865.
- (127) Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 140–145.
- (128) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

Appendix 1 : IFF Project

A1.1 Note

The following report is a direct copy of the report that has been transmitted to the company International Flavors and Fragrances (IFF). This has been copied in order to respect the non-disclosure agreement.

A1.2 Abstract

A synthesis of macrocycle **1** has been investigated using “standard” high dilution or slow addition conditions, oil bath and microwave heating, as well as continuous flow methods. Investigations showed that improved yields of macrocycle **1** were obtained using highly active catalysts such as **GH2** and **SG** in PhMe at [20 mM]. A variety of linear precursors were studied including ketone **2**, alcohol **3** and acetate **4** and by varying the substitution pattern of the olefins. The most efficient macrocyclization involved rapid heating by oil bath (sealed tube) using ketone substrate **2** (catalyst **SG** 10 mol %, 70 °C) affording 46 % of macrocycle **1**. Preliminary results at producing a scalable synthesis via continuous flow showed that continuous removal of ethylene is necessary via a tube-in-tube/vacuum manifold reactor.

A1.3 Introduction

Macrocyclic musks have attracted increased attention from the aromachemistry industry^{1,2,3} as they do not exhibit the toxicity or bioaccumulation properties associated with traditional nitro-aromatic and polycyclic musks.⁴ In 2011, it was estimated that the market for flavors and fragrances was worth over 21 billion dollars.⁵ The production of macrocyclic musk is of considerable industrial impact; for example, in 2008 the production of the 16-membered Exaltolide^{®6} was on the order of ~1000 metric tons (**Figure 1**).⁷ Consequently, synthetic chemists in both academia and industry have continued to develop new strategies to prepare macrocycles.⁶ Among the desired macrocycles are structures possessing a carbonyl unit and

¹Matsuda, H.; Watanabe, S.; Yamamoto, K. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1985-1991.

²Rueedi, G.; Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2989-2991.

³Fehr, C.; Galindo, J.; Etter, O.; Thommen, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4523-4526.

⁴(a) Rowe, D. J. *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*; Blackwell: Oxford, U.K., 2005. (b) Ohloff, G.; Pickenhagen, W.; Kraft, P. *Scent and Chemistry: The Molecular World of Odors*; Verlag Helvetica Acta: Zurich, 2011.

⁵Bomgardner, M M. *Chemical & Engineering News* **2012**, *90*, 25-29.

⁶William, A. S. *Synthesis* **1999**, *10*, 1707-1723.

⁷Belsito, D.; Bickers, D.; Bruze, M.; Calow, P.; Dagli, M. L.; Fryer, A. D.; Greim, H.; Miyachi, Y.; Saurat, J. H.; Sipes, I. G. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49*, S126-S141.

having between 13-19 carbon atoms.⁸ These structural characteristics are known to produce the odor of musk, a universally appreciated fragrance with applications in perfumes, colognes and personal care products. Small structural modifications to macrocycles such as the incorporation of olefins can produce distinctive fragrance properties. In addition, the stereochemistry and position of the double bond within the macrocycle framework can all influence the resulting musky odor. Macrocyclic ketones occupy a unique chemical space of macrocyclic musks. While some of the earliest known musks are macrocyclic ketones (civetone, muscone),⁹ their challenging synthesis has often prevented use in commercial applications. In 2013, researchers from International Flavors & Fragrances disclosed the synthesis and fragrance properties of 3-methylcyclohexadec-6-enone (**1**).¹⁰ The ketone **2** was described as having a strong musky odor, but having highly desirable properties in the top and middle notes that were described as feminine, smooth, creamy, warm and comfortable. The patent report disclosed a macrocyclic ring-closing olefin metathesis (mRCM) strategy to prepare the macrocycle (**Figure 2**). Olefin metathesis,¹¹ most recently employing Z-selective catalysts,¹² has been often explored for the synthesis of macrocyclic musk-like structures.¹³ Ruthenium-based olefin metathesis catalysts have exhibited tolerance to a wide array of functional groups and an ability to prepare new macrocycles from simple and commercial olefinic precursors. However, mRCM is not without drawbacks. The most prevalent of which is the possibility of catalyst degradation within the reaction mixtures. The formation of undesired ruthenium-hydride species has been reported to catalyze the migration of olefins in both starting materials and products,¹⁴ whereby the resulting mixture of products can then be challenging to purify.

⁸Helmlinger, D.; Frater, G.; Muller, U. Preparation of methylcyclotetradec-5-en-1-one for use in perfuming agents, 2000, EP 983989.

⁹Blomquist, A. T.; Holley, R. W.; Spencer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 34-36.

¹⁰Narula, A. P. S.; Arruda, E. M.; Amorelli, B.; Schiet, F. T. 3-Methyl-6-cyclohexadecen-1-one and its use in perfume compositions, 2013. US 8450265.

¹¹(a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942-3943. (b) Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *479*, 88-93.

¹²(a) Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94-97. (b) Wang, C.; Yu, M.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 2726-2740.

¹³(a) Lumbroso, A.; Abermil, N.; Breit, B. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 789-793. (b) Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032-9033. For alternative approaches employing organocatalysis see (c) Lee, K.; Kim, H.; Hong, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5735-5738.

¹⁴Kong, J.; Chen, C.-y.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820-3828.

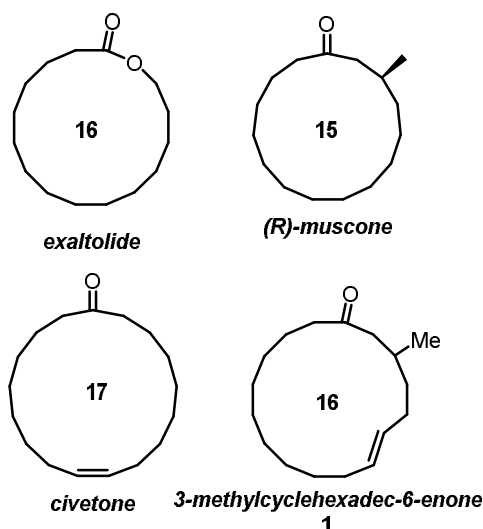


Figure 1. Selected macrocyclic musks.

The Collins group at Université de Montréal has extensive experience in preparing a variety of macrocyclic structures. Techniques previously developed in their laboratory includes tactics for cyclizing strained cyclophane structures,¹⁵ microwave heating tactics for improving macrocyclizations,¹⁶ solvent-based solutions for conducting macrocyclizations at high concentrations¹⁷ and continuous flow strategies to improving macrocycle synthesis.¹⁸ Consequently, IFF and the Collins group engaged in a collaborative effort to explore new synthetic strategies to improve the synthesis of macrocyclic ketone **1**. Herein is a detailed report on the result of different attempts to improve the synthesis of **1** and proposed investigations for future work. Additional work that is sensitive for intellectual property has been omitted.

A1.4 Results and Discussion

Background on the mRCM Route to 3-Methylcyclohexadec-6-enone 1 and establishing Research Goals: The reported macrocyclization step disclosed by the researchers from International Flavors & Fragrances involves the cyclization of the diene **2** to form 3-methylcyclohexadec-6-enone (**1**). The macrocyclization was conducted in gram scale, using 2 mol % of the Grubbs 2nd generation catalyst (**G2**). The mixture was refluxed in dichloromethane for 12 h, then concentrated and purified by silica gel chromatography affording 20 % of macrocycle **1**. Importantly, no mention of concentration was provided however personal

¹⁵Bolduc, P.; Jacques, A.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12790-12791.

¹⁶Bédard, A.-C.; Collins, S. K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6420-6422.

¹⁷(a) Bédard, A.-C.; Collins, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19976-19981. (b) Bédard, A.-C.; Collins, S. K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 773-782.

¹⁸Bédard, A.-C.; Regnier, S.; Collins, S. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1962-1966.

communications from the IFF researchers provided a concentration of 1.25 g/L (~4.4 mM). Also, no description of the ratio (if any) of *E*:*Z* isomers in the final macrocycle, nor any mention of any possible impurities present due to catalyst degradation and subsequent olefin migration were provided in the patent report.

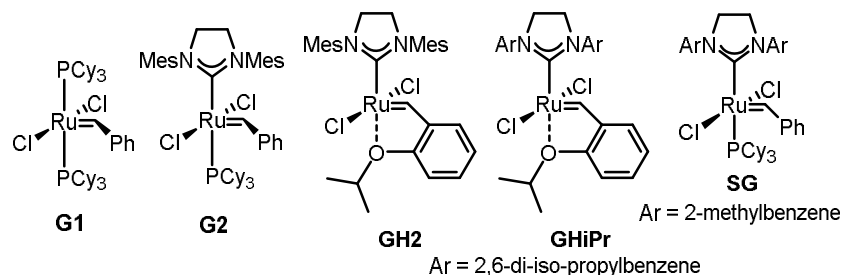


Figure 2. Olefin metathesis catalysts used in the present study.

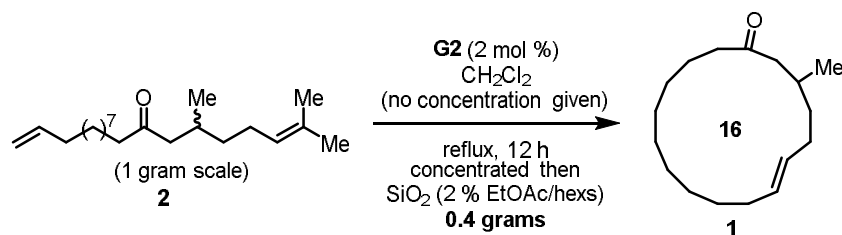


Figure 3. Key macrocyclization data provided for the synthesis of macrocycle 1 from patent.

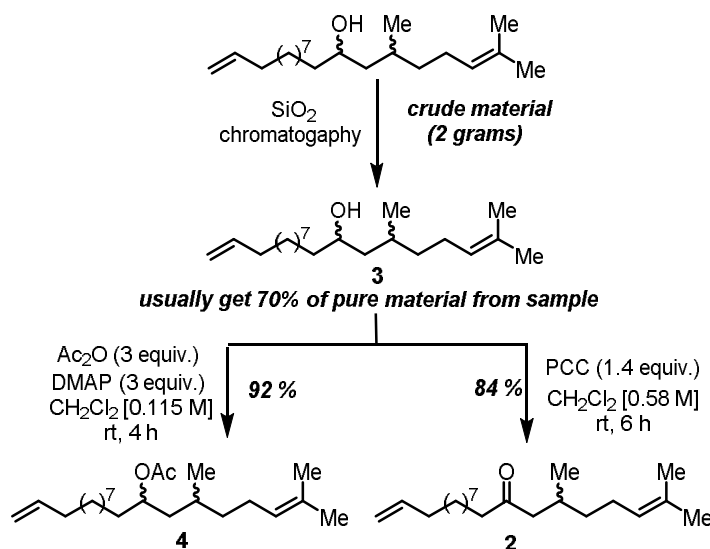
Personal communication with the research team at IFF revealed other important aspects of the macrocyclization reaction (**2**→**1**) that were considered before attempting to improve the macrocyclization step. First, reactions run at scales in excess of 2 grams gave poor yield (<20 % **1**). Macrocyclizations run at concentrations in the range of 5 to 50 mM, or in alternative solvents such as heptanes, hexanes, and toluene (at 50 °C), and using slow addition, all gave similar results. Second, the work-up of the reaction mixture is of critical importance. Concentration of the reaction must be performed after a quench to promote catalyst deactivation. Researchers at IFF commented that reliable quenching/deactivation of macrocyclizations involving ketone **1** was challenging and more reliable quenching occurred in macrocyclizations on the corresponding alcohol **3** (**Scheme 1**), whereby subsequent oxidation helped to deactivate Grubbs-type catalysts. Lastly, chromatographic purification of the desired macrocycle **1** required multiple successive attempts to purify the reactive mixture, in which in the best case scenarios resulted in purities of 80-90 % of **1**. It should be noted that the

researchers at IFF benefitted from extensive GC-MS analysis techniques to characterize purity and the identity of contaminants.

Given the above details on the macrocyclization, the initial research plan for developing an improved protocol involved the following:

- 1) Establishing efficient conditions for quenching and identifying any possible side products in the macrocyclization were considered essential to successful optimization of the macrocyclization. As such, repeating experiments under “standard” high dilution or slow addition conditions would be conducted with the goal of surveying different metathesis catalysts for the process.
- 2) The macrocyclization attempts should be conducted on three different substrates, the ketone **2**, the alcohol **3** and the corresponding acetate **4** (**Scheme 1**).
- 3) The mRCM reaction represents a challenging metathesis reaction involving a tri-substituted olefin as a coupling partner. Given the noted difficulty, attempts at using microwave heating would be investigated.
- 4) Attempts at exploiting continuous flow conditions for the macrocyclization would be investigated. Given that most thermally promoted reactions are often optimized under microwave heating before translation to continuous flow, the most promising conditions from the microwave heating experiments would be used to initiate the studies in flow.

Synthesis of Starting Materials for Macrocyclization: A sample of crude alcohol **3** was obtained from the research team at IFF (**Scheme 1**). Samples (2 g) of **3** were further purified by silica gel chromatography. In general, about 70 % of the mass of **3** was re-isolated. Purification was judged critical as to eliminate any possible impurities that could interfere with the key metathesis reaction. From the alcohol **3**, acetylation (Ac_2O , DMAP, CH_2Cl_2) provided acetate **4** in good yields (92 %). Oxidation using PCC afforded the ketone **2** in 84 % yield.



Scheme 1. Synthesis of linear precursors for investigation in macrocyclization.

Initial Investigations into the Macrocyclization Using Diene 2: Batch and Slow Addition Experiments: Initial investigations were aimed at attempting to repeat the macrocyclization protocol disclosed in the IFF patent (**Table 1**). Using low catalyst loadings (**G2**, 2 mol %) in CH₂Cl₂ at 5 mM concentrations, diene **2** was treated at reflux overnight (17 h). Reaction was quenched with silica gel and activated charcoal, stirred for approximately 5 minutes and filtered. The resulting crude reaction mixture (filtrate) was concentrated and analyzed by ¹H NMR to confirm that the quenching procedure was effective and no residual catalyst could promote deleterious metathesis events on any of the compounds in the reaction mixture. Analysis by thin layer chromatography (TLC) showed a single "spot" with a *R_f* value roughly equivalent to diene **2**. The crude reaction mixture could subsequently be flushed through a column of silica gel to remove some polymeric impurities. Analysis by ¹H NMR (**Figure 4**) showed: 1) olefinic peaks which had identical chemical shifts to the starting material (peaks **1,2** and **3**, **Figure 4**), 2) olefinic peaks which correspond to data provided by the IFF patent which correspond to the *E*-isomer of the desired macrocycle (peak **4**). In addition, broad peaks which resemble "shoulders" to the olefinic signals of the desired product were observed. Prior experience in the Collins group has found that these signals normally represent migration products (peak **5**, **Figure 4**). It should be cautioned that at this point of the project, it was unknown if the migration products were from the linear uncyclized precursor, or the desired macrocycle (which could also exist as *E* and *Z*-isomers, or whether ring contraction products had formed). A control reaction performed under degassed conditions (N₂) showed a similar reaction profile (entry 2) and the addition of an additive commonly used to inhibit the formation of migration products did

not significantly alter the reaction profile (entry 3). Increasing the concentration to 50 mM resulted oligomerization and formation of a linear dimer formed from the terminal olefins of diene **2** (entry 4). The initial observations suggested conducting further experiments under air at 5mM concentrations, with the goal of promoting full conversion of diene **2** and maximizing the quantity of the macrocycle **1**. Consequently, the use of slow addition techniques was explored (**Table 2**).

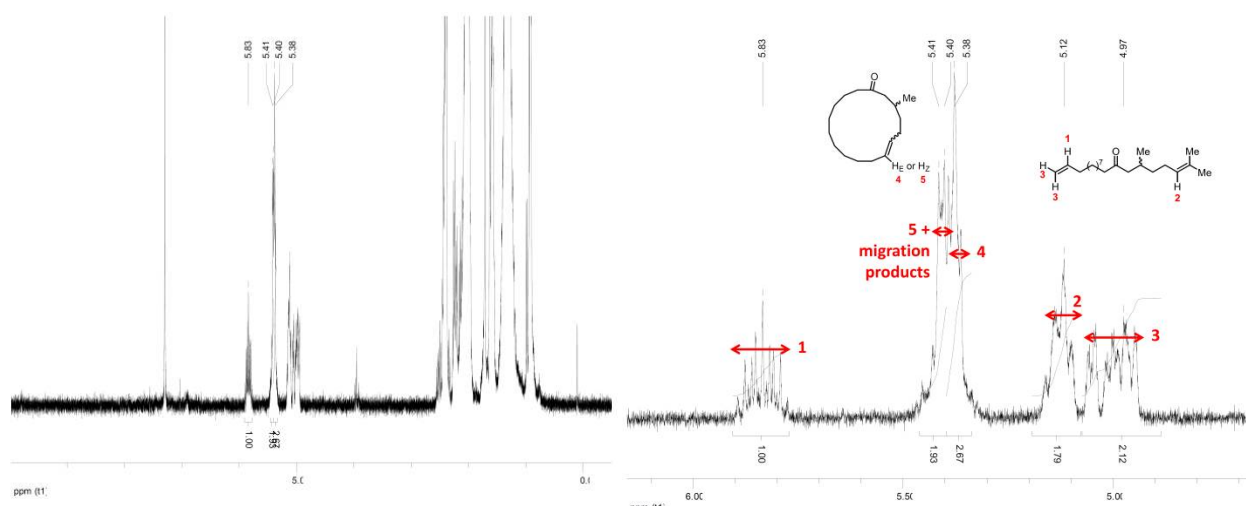
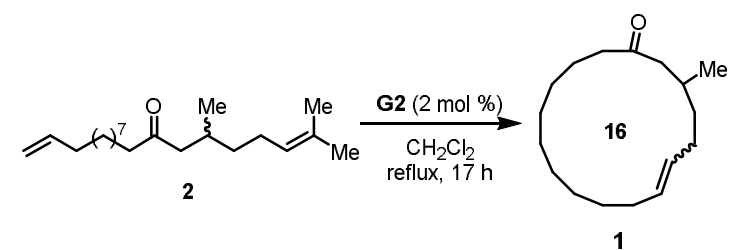


Figure 4. ^1H NMR Analysis of macrocyclization reaction mixtures from diene **2**: *top*, full spectrum, *bottom*, magnified olefinic region of the ^1H NMR spectrum identifying key peaks for analysis.

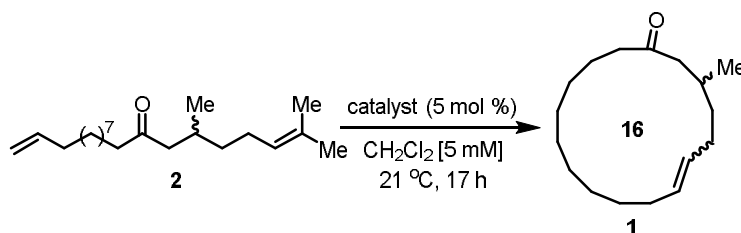
Table 1: Initial Investigation of the Reactivity of Diene 2 to Form Macrocycle 1.

	Concentration [mM]	RSM (%) ^a	Yield (%) ^b	Migration Products (%) ^c
1	5	6.5	<5	34
2	5	-	<5	51
3	5 ^d	-	-	50
4	50 ^e	-	-	-

^aFrom ¹H NMR analysis, recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the E-isomer of the desired macrocycle **1**. ^c¹H NMR analysis, signals in the olefinic region having similar chemical shifts as products and starting material which are assumed to be a complex mixture of migration products. ^dWith 10 mol % DCBQ (1,4-dichlorobenzoquinone). ^eIsolated 25 % of the linear dimer formed from cross metathesis of the terminal olefins of **2**.

The use of slow addition techniques for the synthesis of macrocycle **1** was explored using three different Ru-based catalysts (**Table 2**). The reactions were performed using addition from two syringes. The first having the substrate in the desired solvent, while the second contained the catalyst in the desired solvent. First, in analogy with previous experiments, the use of catalyst **G2** was explored. After 17 h (overnight), very little productive macrocyclization had occurred and 63 % of the starting material **2** could be re-isolated. Lengthening the reaction time to 24 h improved conversion and but the quantity of desired macrocycle remained low (5 % of **1**). Next a more reactive catalyst, the second generation Grubbs-Hoveyda catalyst **GH2** was investigated. Although conversion of diene **2** was improved, at both 17 and 24 h reaction times very little desired macrocycle was observed. Increasing the catalyst loading of **GH2** to 10 mol % and switching solvent to PhMe did improve the profile of the reaction significantly. Complete conversion of diene **2** was observed and 16 % of **1** was isolated. Lastly, a different catalyst **GHiPr** known for its stability¹⁹ was tested in the slow addition conditions and while conversions were good, the desired macrocycle was not observed.

¹⁹Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8231-8239.

Table 2: Slow Addition Experiments of Diene 2 to Form Macrocycle 1.

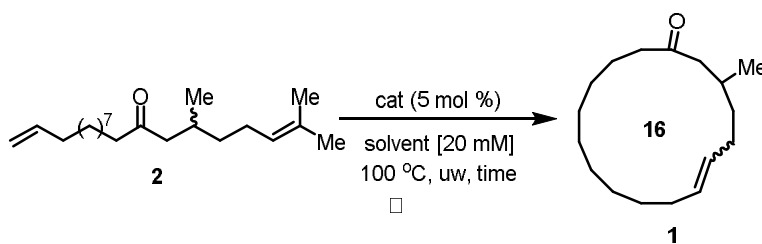
	Catalyst	RSM (%) ^a	Yield (%) ^b	Migration Products (%) ^c
1	G2	63	<5	9
2	G2^d	20	6 ^e	3
3	GH2	30	-	19
4	GH2^d	20	5	9
5	GH2^f	0	16	17
6	GHiPr	9	-	24

^aFrom ¹H NMR analysis, recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycle **1**. ^c¹H NMR analysis, signals in the olefinic region having similar chemical shifts as products and starting material which are assumed to be a complex mixture of migration products. ^dReaction time = 24 h ^eIsolated 3 % of the linear dimer formed from cross metathesis of the terminal olefins of **2**. ^fCatalyst loading = 10 mol %, in PhMe.

Based upon the preliminary results, yields were higher using more activated catalysts and more significant conversions were observed in PhMe than chlorinated solvents. However, productive cyclization was problematic. It was thought that more rapid heating via a microwave could improve conversions.

Investigations of Macrocyclization Using Various Dienes: Microwave vs Batch Heating: Microwave heating has become an indispensable tool for synthetic organic chemistry. The efficient heat transfer to the reaction vessel can accelerate many different types of organic transformations.²⁰

²⁰(a) Leadbeater, N. E. in *Comprehensive Organic Synthesis* (2nd Edition) (Knochel, P.; Molander, G. A., Eds) 2014, 9, 234-286. (b) Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338-1348.

Table 3: Initial microwave heating experiments: catalyst and solvent survey.

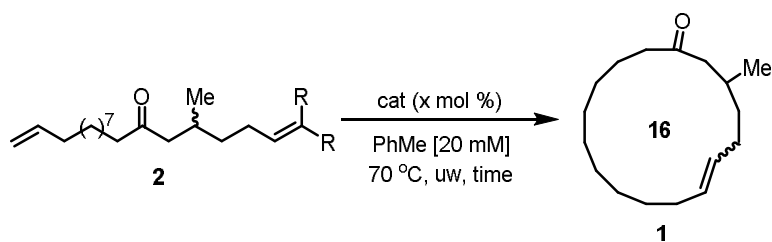
	catalyst, solvent	time (min)	RSM (%) ^a	Migration Products (%) ^c	Yield (%) ^b
1	G2 , DMF	60	0	0	0 ^d
2	GH2 , DMF	60	8	44	4.5 ^d
3	GH2 , DMF	30	14	26	13 ^d
4	GH2 , DMF	5	17	29	13 ^d
5	SG , DMF	60	80	0	0 ^d
6	GH2 , PhMe	60	15	20	30
7	GH2 , EtOAc	60	0	30	0
8	GH2 , MTBE	60	0	71	0
9	GH2 , THF	60	0	70	0

^aFrom ¹H NMR analysis, assumed to be recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycle **1**. ^cAll remaining starting material **2** was oligomerized. ^dSome linear dimer was isolated: entry 1, 99 %, entry 2, 43 %, entry 3, 25 %, entry 4, 29 % and entry 5, 20 %.

Given that the rate of ring closure in macrocyclization reactions can be accelerated at high temperatures, some initial investigations aimed at the use of microwaves for the synthesis of macrocycle **1** were attempted (**Table 3**). First the cyclization of diene **2** to the macrocyclic ketone **1** was performed at 100 °C using various catalysts and solvents. When the diene **2** was heated to 100 °C in DMF with **G2** as catalyst for 60 min., the linear dimer was unfortunately formed in quantitative yield. Using the more reactive **GH2** as catalyst afforded only 4.5 % of macrocycle **1**, but many macrocyclic products resulting from olefin migration/isomerization were observed. As such, the reaction time was decreased to 30 min and 5 min, but each reaction displayed the same product profile, indicating that the reaction was rapid at the elevated temperatures. Other solvents were also surveyed. While the microwave compatible solvents

like THF, MTBE and EtOAc all afforded complete conversions, none of the desired macrocycle **1** was observed during ^1H NMR analysis. Macrocyclization in PhMe as solvent (not a microwave absorbing solvent) afforded a 30 % yield of the desired macrocycle, which represented the highest yield of macrocycle obtained to date.

Given the success of using the **GH2** catalyst in combination with PhMe as a solvent, further testing was done to survey a wider range of catalysts, reaction times and establish whether microwave or oil bath heating was preferable (**Table 4**). In general, it was determined to try and lower the temperature as much as possible to prevent catalyst decomposition and the formation of migration/ring contraction and isomerization products. As such, further studies involved lowering the temperature from 100 to 70 °C. Note that in the oil bath experiments, the reactions were performed in sealed tube vessels (indicated as “ob” in **Table 4**). First the cyclization of diene **2** containing a tri-substituted olefin was investigated (entries 1 to 15). Macrocyclization was conducted at 70 °C under microwave irradiation, repeated with the addition of dichlorobenzoquinone, reported to inhibit the formation of ruthenium-hydride by-products, repeated in an oil bath and in an alternative solvent (dioxane) and with larger catalyst loading (10 mol %). In all cases the reaction profile was very similar with 24-36 % of the desired macrocycle **1** obtained (entries 1 to 5). In addition, shorter reaction times (30 and 15 min) seemed to afford the same profile. The catalysts **GHiPr** and **SG** were also investigated. While the former not improve the yield of the desired macrocycle **1**, reactions performed with catalyst **SG** did provide increased amounts of the desired macrocycle. After a brief survey of catalyst loadings and reaction times, a 41 % yield of **1** could be obtained after 30 min at 10 mol %, but the reaction time could be dropped to only 5 min, without sacrificing the yield (35 %).

Table 4: Microwave and oil bath heating experiments: catalyst and solvent survey.

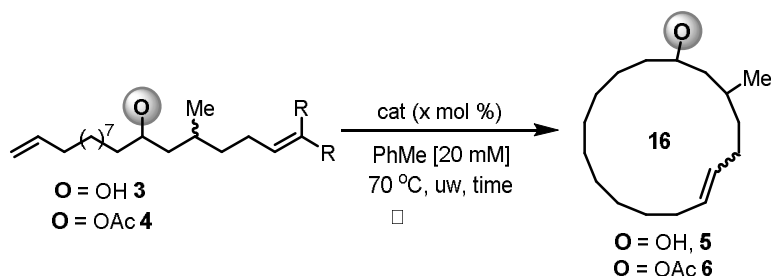
	cat.	time	RSM	Migration	Yield
	(mol %)	(min)	(%) ^a	Products (%) ^c	(%) ^b
R= Me (Macrocyclization with diene 2)					
1	GH2 (5)	60	31	22	30
2	GH2 (5) ^d	60	26	34	24
3	GH2 (5) ^{ob}	60	33	26	35
4	GH2 ^e (5) ^{ob}	60	23	16	31
5	GH2 (10)	60	17	27	36
6	GH2 (10) ^{ob}	30	32	22	26
7	GH2 (10) ^{ob}	15	41	26	26
8	GH2 ^f (10) ^{ob}	60	20	14	25
9	GHIPr (10) ^{ob}	60	30	17	24
10	SG (10)	120	9	16	23
11	SG (10)	60	20	23	38
12	SG (10) ^{ob}	30	25	33	41
13	SG (2.5) ^{ob}	30	50	25	25
14	SG (10) ^{ob}	15	30	22	35
15	SG (10)	5	35	23	35

^aFrom ¹H NMR analysis, assumed to be recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycle **1**. ^cAll remaining starting material **2** was oligomerized. ^dWith 10 mol % dichlorobenzoquinone (DCBQ). ^{ob} = oil bath

Microwave and oil bath heating experiments were also conducted with the linear precursors containing hydroxyl and acetate functionalities, as both their substituted and terminal dienes

(**Table 5**). For both the hydroxyl and acetate containing precursors, only low yields of the desired macrocycles could be obtained (6-12 %) and changing the substitution pattern of the dienes did not have any beneficial result. However, most macrocyclizations which did result in desired macrocycle utilized the active catalyst **SG** in an oil bath at 70 °C.

Table 5: Microwave and oil bath heating experiments: catalyst and solvent survey.

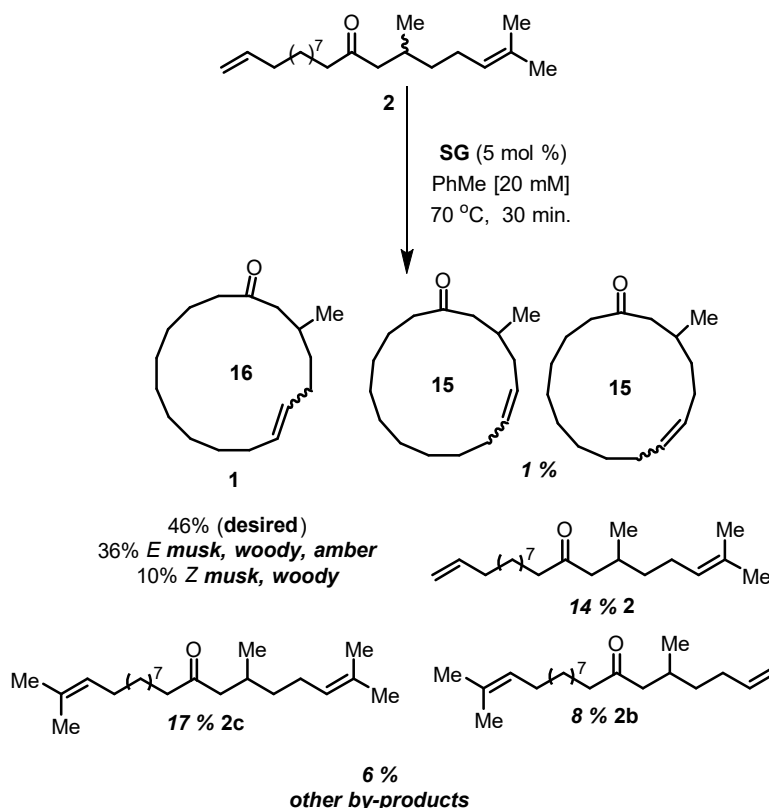


	cat. (mol %)	time (min)	RSM (%) ^a	Migration Products (%) ^c	Yield (%) ^b
O = OH, R= Me (Macrocyclization with diene 3)					
1	GH2 (5) ^d	60	5	43	-
2	GH2 (10) ^{ob}	60	22	45	10
3	SG (10) ^{ob}	60	49	4	6
O = OAc, R= Me (Macrocyclization with diene 4)					
5	GH2 (5) ^{d,e ob}	60	0	47	-
6	SG (10) ^{ob}	60	16	41	11

^aFrom ¹H NMR analysis, assumed to be recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycles. ^cAll remaining starting materials were oligomerized. ^dAt 100 °C. ^eIn DMF ^{ob} = oil bath

From the batch conditions surveyed, the macrocyclization that afforded the best yield of macrocycle **1** involved the reaction with catalyst **SG** under sealed tube conditions (**Table 4**, entry 12). A sample was analyzed by researchers at IFF using GC-MS to identify the nature of migrated products in the reaction mixture (**Scheme 2**). The analysis identified a 46 % total yield of the 16-membered desired macrocycle **1** as (36 % *E*-isomer, 10 % *Z*-isomer). The GC-MS analysis helped verify that the ¹H NMR analysis used to characterize the macrocyclization could accurately account for the yield of the *E*-isomer of macrocycle **1**, and that the *Z*-isomer peaks were also properly identified. The IFF researchers also indicated that both isomers had musk

and woody scents, while the *E*-isomer had amber notes as well. Only trace amounts of the ring contraction product 15-membered macrocycles were observed. Surprisingly, the GC-MS analysis revealed that the starting material **2** (linear precursor) was undergoing olefin exchange, producing dienes possessing tri-substituted olefins **2b** and **2c**. The production of the latter diene (**2c**) is particularly troubling, as it would most likely be inert to the metathesis conditions. In addition, dienes **2b** and **2c** did not produce noteworthy perfume characteristics.



Scheme 2. In-depth analysis of the reaction mixture of a batch macrocyclization to form **1**.

Investigations of Macrocyclization Using Various Dienes: First Generation Continuous Flow Process: Continuous flow processing has now been established as a promising technique for improving chemical transformation in both academic and industrial settings.²¹ Despite its advantages, it has rarely been applied to macrocyclization processes and to the best of knowledge, less than a handful of examples have been reported. James and co-workers reported copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions in flow using a copper tubing reactor.²²

²¹(a) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688-6728. (b) Hawkins, J. M. *Nature* **2015**, *520*, 302-303.

²²(a) Bogdan, A. R.; Jerome, S. V.; Houk, K. N.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2127-2138. (b) Bogdan, A. R.; James, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4060-4063.

The authors proposed that the cyclizations could take place while attached to the tubing wall, similar to synthesis on a solid support. The authors theorized that the local concentration of linear precursor would be low while attached to the wall of the tubing and thus could improve macrocyclization reactions. Although the authors later proved that the “solid-support” mechanism was not in effect, the macrocyclization benefitted from the efficient heat transfer in the reactions and afforded the desired products in good yield. Fogg and co-workers reported a macrocyclic olefin metathesis reaction, but reported that under continuous flow conditions, only the rate of the reaction could be improved, and postulated that ethylene produced during the catalytic cycle remained trapped in the tubing reactor, leading to deleterious metathesis events.²³ As such, they proposed the use of a continuous stirred-tank reactor (CSTR) as an alternative. Finally, our group has explored performing macrocyclization in continuous flow using our previously reported “phase separation strategy”, wherein the use of poly(ethylene)glycol (PEG) co-solvents can allow for macrocyclization at high concentrations. We had demonstrated the macrocyclization could be more efficient in terms of yield and rate while conducted in flow.¹⁸

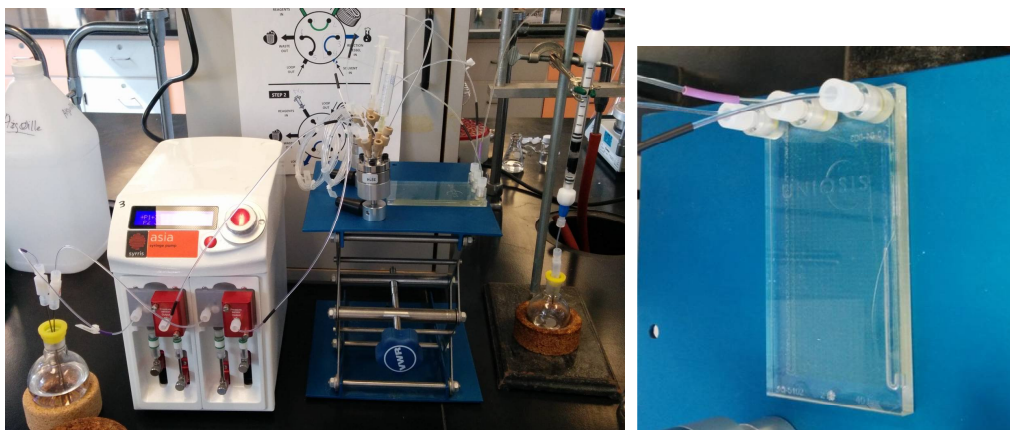
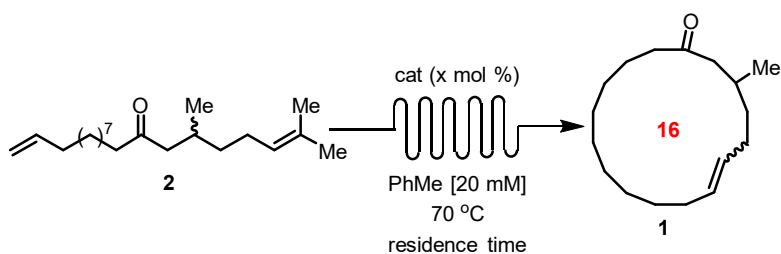


Figure 5. Continuous flow set-up using a 2 mL reactor.

²³Monfette, S.; Eyholzer, M.; Roberge, D. M.; Fogg, D. E. *Chem.- Eur. J.* **2010**, *16*, 11720-11725.

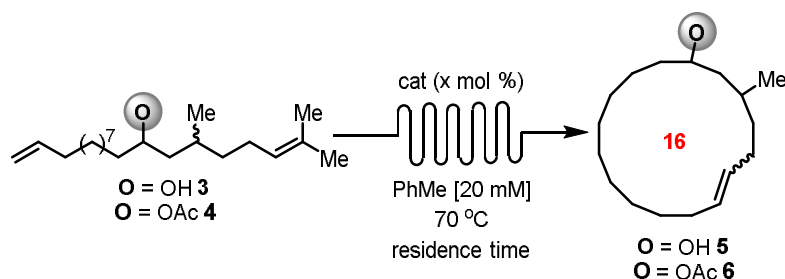
Table 6: Continuous flow experiments using ketone 1.

	cat. (mol %)	time (min)	RSM (%) ^a	Migration Products (%)	Yield (%) ^b
1	<i>SG (10) ob</i>	60	20	23	38
2	SG (10)	60	55	17	19
3	SG (2.5)	60	67	13	5
4	SG (10)	90	44	10	11
5	SG (10)	5	32	13	23
6	SG (10)	5	35	23	35
7	SG (10)^c	5	36	21	16
8	SG (10)^d	5	54	16	16
9	GH2 (10)	5	44	30	12
10	G2 (10)	60	20	32	16

^aFrom ¹H NMR analysis, assumed to be recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycle **1**. ^c[40 mM]. ^dAt 90 °C. ^{ob} = oil bath *For comparison, macrocyclization results previously obtained in batch are in italic.*

The initial experimental set-up for the reactions in continuous flow is illustrated in **Figure 5**. Using a Syrris Asia pumping system, two pumps were installed with the first having the substrate in the desired solvent, while the second contained the catalyst in the desired solvent (in analogy with the previous slow addition experiments). The samples were injected into mixing cartridge (2 mL total volume) which could be submerged in an oil bath set at the desired temperature. Following the exit of the reaction mixture from the reactor, the reaction mixture was passed through a column of silica and activated charcoal in order to quench the reaction mixture, and finally collected in a round bottom flask. The crude product was concentrated and

flushed through another pad of silica before analysis. The continuous flow macrocyclizations of the linear ketone diene **2** were investigated first (**Table 6**). Several reaction parameters were varied including catalyst, concentration, temperature and residence time. In general, two of the experiments using catalyst **SG** are worth examining in detail and comparison to their batch equivalents. The macrocyclization with a 60 min residence time afforded a 38 % yield of macrocycle **1** in batch (entry 1). In flow, the reaction was considerably slowed, affording much more recovered diene (55 % vs. 20 % in batch) and less macrocycle (19 % in flow). Similar results were obtained when the residence time was decreased to 5 min. In batch, a 35 % yield of macrocycle **1** was obtained (entry 6) while in flow a 23 % yield was observed (entry 5).

Table 7: Continuous flow experiments using dienes 3 and 4.

	cat.	time	RSM	Migration	Yield
	(mol %)	(min)	(%) ^a	Products (%) ^c	(%) ^b
O = OH (Macrocyclization with diene 3)					
1	SG (10) ^{ob}	60	49	4	6
2	SG (10)	60	55	-	-
O = OAc (Macrocyclization with diene 4)					
3	SG (10) ^{ob}	60	16	41	11
4	SG (10)	60	27	30	11
5	SG (10)	5	46	23	5
6	SG (10) ^d	5	45	35	7
7	SG (20)	5	30	20	5
8	G2 (10)	5	19	33	9
9	G2 (10)	60	10	61	6

^aFrom ¹H NMR analysis, recovered starting material. ^bFrom ¹H NMR analysis, the *E*-isomer of the desired macrocycle. ^cAll remaining starting material was oligomerized. ^d[40 mM]. ^{ob} = oil bath. For comparison, macrocyclization results previously obtained in batch are in *italic*.

When the flow macrocyclization was applied to the other linear precursors having hydroxyl **3** and acetate **4** functionality, similar trends were identified (**Table 7**). For the macrocyclization of diene **3**, only a 6 % yield of the corresponding macrocycle **5** was observed in batch (entry 1, red), but no trace of macrocycle **5** was observed in flow. For the acetate derivative **4**, similar yields of 11 % for macrocycle **6** were observed in both batch and flow (entries 3 and 4) and attempts at improving the process via modification of the catalyst, loading, concentration or time were non-productive (**Table 7**). One possible reason for the failure of the flow reaction to improve the macrocyclization reaction could be the concentration of the expelled olefin in

solution. For example, Fogg and co-workers had previously postulated that the ethylene produced during metathesis could result in a decrease in rate of the productive metathesis in flow, as the ethylene cannot diffuse from solution. As such, they observed that when a CSR-type reaction set-up was used for a macrocyclization via olefin metathesis in which a head space was provided for ethylene diffusion, the metathesis reactions proceeded much more efficiently.²⁴ In the macrocyclization of the dienes **2**, **3** and **4** in the present study, 1,1-dimethylethylene would be produced as the olefinic by-product. Consequently, a different continuous flow set-up was imagined in which a tube-in-tube reactor could be employed for continuous evacuation of gas produced.

Investigations of Macrocyclization Using Continuous Flow Processes: Tube-in-Tube Reactors: Tube-in-tube reactors are a useful tool for performing chemical reactions in a continuous flow manifold while using gases as reagents. The reactor consists of an inner tube made of a semi-permeable membrane which allows diffusion of the gas into the flowing liquid phase (normally flowing on the outside and in the opposite direction). Our studies used the Vapourtec tube-in-tube reactor (**Figure 6**) which has also been used for other gases such as O₂, H₂, CO and even gaseous diazomethane.²⁵

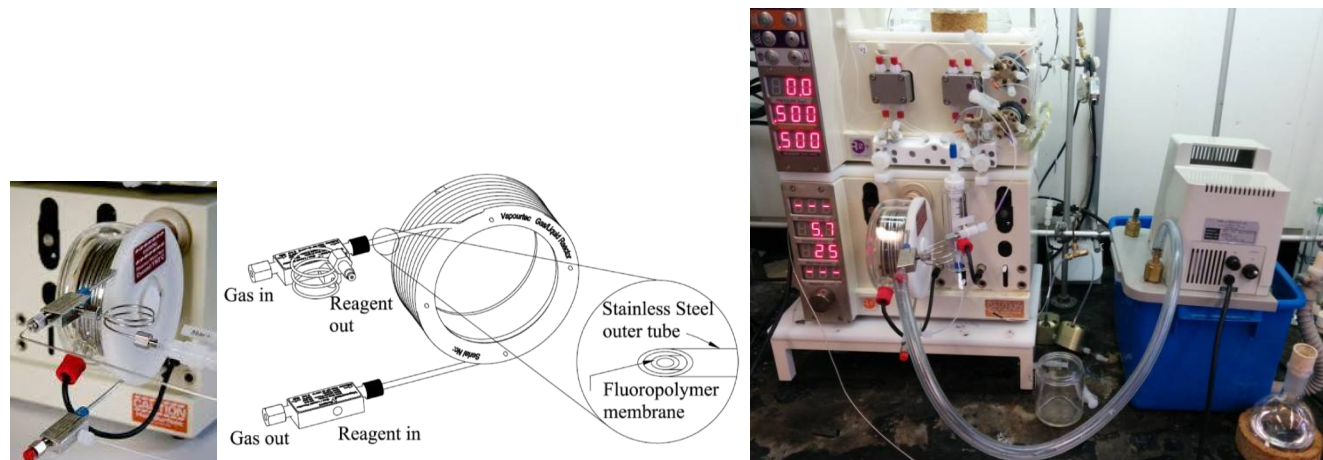


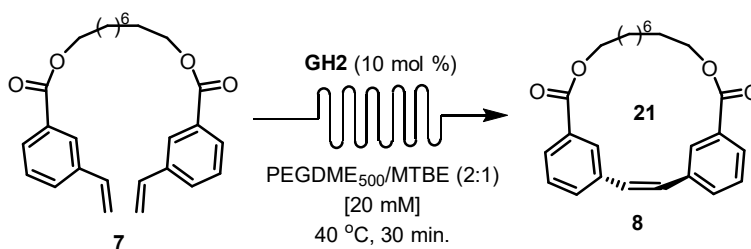
Figure 6. top: Tube-in-tube reactors for continuous flow chemistry. bottom: vacuum set-up for continuous flow.

²⁴Plouffe, P.; Macchi, A.; Roberge, D. M. in *Flow Chemistry* (Darvas, F.; Dorman, G.; Hessel, V. Eds.) 2014, 141-154.

²⁵(a) NH₃: Cranwell, P. B.; O'Brien, M.; Browne, D. L.; Koos, P.; Polyzos, A.; Pena-Lopez, M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774-5779; (b) H₂: Newton, S.; Ley, S. V.; Casas Arcé, E.; Grainger, D. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1805-1812; (c) CH₂N₂: Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590-5593; (d) O₂: Petersen, T. P.; Polyzos, A.; O'Brien, M.; Ulven, T.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *ChemSusChem*, **2012**, *5*, 274-277; (e) CO: Gross, U.; Koos, P.; O'Brien, M.; Polyzos, A.; Ley, S. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6418-6430.

In 2013, Skowerski and co-workers reported the use of a tube-in-tube reactor for improving both homogeneous and heterogeneous olefin metathesis reactions.²⁶ In their report, they applied a vacuum to inner tube and subsequently described two examples of macrocyclic olefin metathesis reactions, in which reaction rates were significantly improved allowing for low catalyst loadings (<1 %). As a preliminary test, studies involving the use of vacuum with a tube-in-tube reactor were investigated in a macrocyclic olefin metathesis previously developed by the Collins Group. The Collins group has explored performing macrocyclizations using a “phase separation strategy”, wherein the use of poly(ethylene)glycol (PEG) co-solvents can allow for macrocyclization at high concentrations. Collins and co-workers had developed a system for macrocyclic olefin metathesis reactions that form stilbene moieties (**7**→**8**, **Table 8**). The diene **7** possesses aromatic spacers that prevent isomerization of the reacting olefins. When diene is submitted to the macrocyclization protocol at 40 °C, low yield of the desired 21-membered macrocycle is obtained (18 %). The yield improves only slightly in flow (24 %, entry 2), but increases dramatically under vacuum to afford 72 % of macrocycle **10**.

Table 8: Continuous flow experiments using diene **9 employing a tube-in-tube reactor.**



	mode	RSM (%)	Yield (%)
<i>1</i>	<i>a</i>	<i>82</i>	<i>18</i>
2	-	34	24
3	vac	5	72

^a Batch reaction performed in a sealed tube in the microwave. *For comparison, macrocyclization results previously obtained in batch are in italic.* vac = vacuum. PEGDME₅₀₀ = poly(ethylene)glycol 500 dimethyl ether, MTBE = methyl t-butyl ether.

²⁶Skowerski, K.; Czarnocki, S. J.; Knapkiewicz, P. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 536-542.

A1.5 Summary and Outlook

Efforts towards an improved synthesis of macrocycle **1** are described. A brief summary for each of the research directives is as follows:

1) Repeating macrocyclizations under “standard” high dilution or slow addition conditions was performed to identify promising catalysts, solvents, concentrations and temperatures. Investigations showed that greater yields of macrocycle **1** was promoted by more active catalysts such as **GH2** and **SG**. A combination of PhMe at [20 mM] was shown to help promote reactivity and was studied in most other macrocyclization strategies. Overall, these reactions did not yield appreciable yields of desired products. In most instances large quantities of products involving migration of olefins were observed by ¹H NMR.

2) Macrocyclization was performed with three different substrates (ketone **2**, alcohol **3** and acetate **4**), and no trend for successful macrocyclization based on substrate structure emerged.

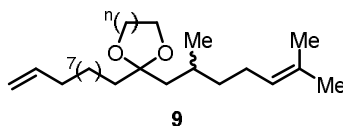
3) Macrocyclizations involving rapid heating by oil bath (sealed tube) or microwave provided the most successful macrocyclization reactions. Those involving ketone substrate **2** using catalyst **SG** (10 mol %, 70 °C under either microwave or oil bath heating), affording 46 % of macrocycle **1**, a little more than twice the yield previously attained by IFF.

4) Continuous flow conditions for the macrocyclization were investigated. First, cyclizations in a 2 mL volume reactor were studied and all demonstrated lower rates of cyclization and lower conversions than the corresponding batch processes. Preliminary studies using a tube-in-tube reactor using vacuum to help remove ethylene from the mixture, helped improve reactions, particularly those at lower temperatures.

The investigations described herein demonstrate the difficulty in developing sustainable and scalable routes to valuable macrocyclic products. In addition, the complexity of the reaction mixtures, containing migration and isomerized olefinic products highlights the challenges that remain for macrocyclic olefin metathesis. However, the in-depth analysis of some of the strategies above provided by the IFF partners paints an encouraging picture. In addition, a number of research directions have yet to be explored. Detailed below are future directions for improving the synthesis of the desired macrocycles:

1) The influence of the nature of macrocyclization substrate has only been minimally explored. For example, the hydroxy and acetate-containing linear precursors demonstrated promising reactivity in "standard" macrocyclization, but have yet to be explored in continuous flow. In

addition, the carbonyl of ketone diene **2** provides a handle for further investigation: converting it to a ketal (**9**), or bulky imine may provide enough of a Thorpe-Ingold effect to help promote macrocyclization.



2) While the studies described herein are aimed at producing the *E*-isomer of macrocycle **1**, the IFF partners have also expressed an interest for the *Z*-isomer. Some *Z*-selective metathesis catalysts can be obtained from Materia Inc. by special request. Further discussions between IFF and Materia may open the way for further improvements in the synthesis of the desired macrocycle.

3) More emphasis should be placed on the investigation of scalable flow type technologies. As mentioned above, macrocyclization of other dienes using tube-in-tube/vacuum flow manifolds have the potential to allow for decreasing catalyst loadings. The installation of a pressure control for the vacuum is a target for future work to help ensure reproducible results. If possible, the target should be conditions such as: conversion (> 80 %), yield (> 70 %), catalyst loading (<1 %), throughput (100's of grams), concentration (> 0.1 M).

4) Investigations of other flow techniques such as continuously stirred-tank reactors (CSTRs) should be investigated. Literature reports typically rapid conversions for CSTR reactions.

Appendix 2 : Procedures and Characterization Data for Chapter 2

A2.1 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.²⁷ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still²⁸ 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, F₂₅₄). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO₄ or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatile compounds at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.27 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H 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 coupling constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The ¹H NMR assignments were made based on chemical shifts and multiplicity and were confirmed. High resolution mass spectroscopy (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. The microwave used is a Biotage Initiator Sixty®.

²⁷ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

²⁸ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

A2.2 Surface Tension Data

A solution of MTBE (40 mL) was placed at rt in a dataphysics DCAT11 surface tension analyzer. Various amounts of the appropriate polymer were added and the mixture was stirred until homogenous (the stirring was stopped during the time of the measurement). The surface tension was measured using a rectangular Wilhemy plate for every % polymer in MTBE following the same procedure.

Tableau 29. Surface Tension of a PEGDME₅₀₀/MTBE Mixture

Entrée	% PEGDME ₅₀₀ in MTBE	Surface tension (mN/m)	±
1	0	18.374	0.012
2	2.4	18.555	0.010
3	5.0	18.684	0.017
4	7.4	18.781	0.010
5	12.5	19.084	0.018
6	17.5	19.362	0.019
7	20.0	19.515	0.024
8	25.0	19.921	0.029
9	29.9	20.690	0.028
10	35.0	20.888	0.026
11	40.0	21.516	0.022
12	45.0	22.404	0.021
13	50.0	23.351	0.030
14	62.5	24.294	0.028
15	67.5	24.843	0.023
16	69.9	25.831	0.028
17	80.0	29.581	0.030
18	90.1	29.065	0.026
19	97.6	29.597	0.028

Tableau 30. Surface Tension of a PEG₄₀₀/MTBE Mixture

Entrée	% PEG ₄₀₀ in MTBE	Surface tension (mN/m)	±
1	0,0	18,152	0,004
2	5,1	18,230	0,002
3	9,9	18,333	0,017
4	15,0	18,375	0,010
5	20,0	18,393	0,011
6	25,0	18,447	0,021
7	30,0	18,507	0,002
8	35,0	18,588	0,024
9	40,0	18,568	0,023

10	45,0	18,578	0,015
11	50,0	18,553	0,024
12	55,0	18,569	0,017
13	60,0	18,719	0,011
14	65,1	18,689	0,007
15	70,1	18,817	0,008
16	75,0	18,830	0,014
17	80,0	19,169	0,029
18	85,0	19,616	0,023
19	90,1	19,681	0,024
20	95,2	23,811	0,025
21	100,0	45,012	0,030

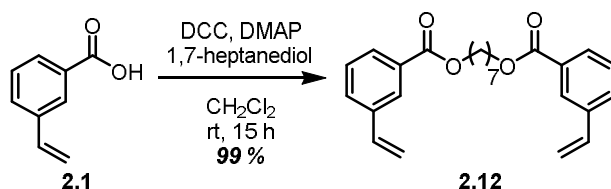
Tableau 31. Surface Tension of a PEG₄₀₀/EtOAc Mixture

Entrée	% PEG ₄₀₀ in EtOAc	Surface tension (mN/m)	±
1	0	23,505	0,016
2	4,8	23,732	0,007
3	9,9	24,080	0,007
4	15,0	24,391	0,015
5	20,0	24,658	0,012
6	25,0	24,968	0,017
7	30,0	25,397	0,027
8	35,0	25,706	0,029
9	40,0	26,279	0,025
10	45,0	26,876	0,029
11	50,0	27,650	0,029
12	55,0	28,643	0,029
13	60,0	29,323	0,022
14	65,1	31,124	0,028
15	70,1	32,865	0,027
16	75,0	33,852	0,029
17	80,0	35,273	0,029
18	84,9	36,152	0,029
19	95,2	39,556	0,016
20	100	44,53	0,028

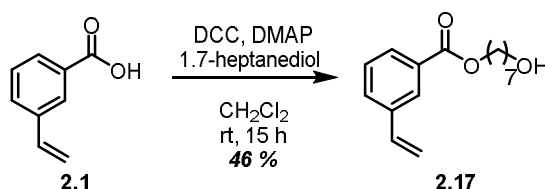
A2.3 Procedures and Characterization of Precursors

General Procedure for double Steglich Esterifications: To a stirred solution of the alcohol (1 equiv.) or amine (1 equiv.) and the carboxylic acid (1.5 equiv.) in dry dichloromethane (0.2 M) was added *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 2 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 3 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature

for 15 h. Upon complete conversion of the starting material, the crude reaction mixture was placed in a freezer for 5 h to induce the precipitation of the urea, which was subsequently removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure to provide the crude reaction mixture which was purified by column chromatography on silica-gel to afford the desired product.

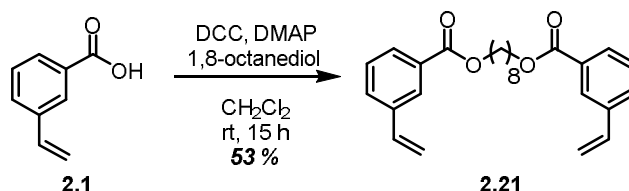


Heptane-1,7-diyl bis(3-vinylbenzoate) (2.12): Following the General Procedure A, 1,7-heptanediol (59 mg, 0.45 mmol), 3-vinylbenzoic acid (200 mg, 1.3 mmol), DCC (371 mg, 1.8 mmol) and DMAP (330 mg, 2.7 mmol) in anhydrous DCM (2.3 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 15 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (177 mg, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 2 H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H), 4.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 1.88-1.71 (m, 4 H), 1.55-1.41 (m, 6 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.5, 137.8, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.0, 28.9, 28.6, 25.9 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₉O₄ [M+H]⁺, 393.2079; found: 393.2060.

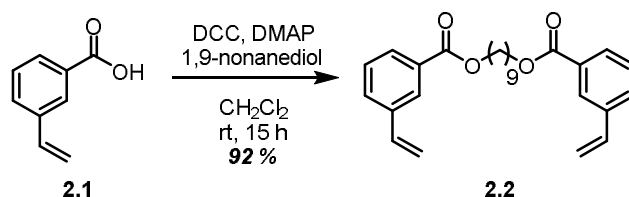


7-Hydroxyheptyl 3-vinylbenzoate (2.17): Following the General Procedure A, 1,7-heptanediol (238 mg, 1.8 mmol), 3-vinylbenzoic acid (400 mg, 2.7 mmol), DCC (743 mg, 3.6 mmol) and DMAP (660 mg, 5.4 mmol) in anhydrous DCM (9 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (126 mg, 46 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (s, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.31 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.31 (t, *J* = 6.7, 2 H), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.84-1.67 (m, 3 H), 1.62-1.51 (m, 2 H), 1.50-1.32 (m, 6 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.6, 137.7, 135.9, 130.7, 130.3,

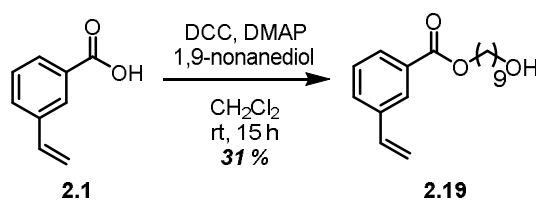
128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.1, 62.8, 32.6, 29.0, 28.6, 25.9, 25.6 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{16}H_{23}O_3$ $[M+H]^+$, 293.1634; found: 293.1642.



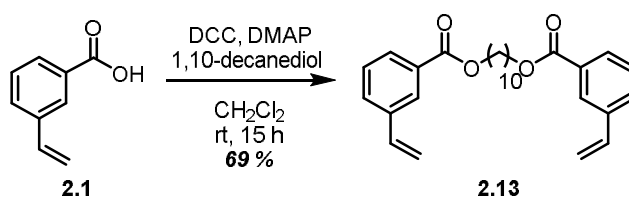
Octane-1,8-diyl bis(3-vinylbenzoate) (2.21): Following the General Procedure A, 1,8-octanediol (132 mg, 0.9 mmol), 3-vinylbenzoic acid (200 mg, 1.35 mmol), DCC (371 mg, 1.8 mmol) and DMAP (330 mg, 2.7 mmol) in anhydrous DCM (4.5 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (193 mg, 53 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.07 (s, 2 H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.82 (d, J = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 4 H), 1.82-1.73 (m, 4 H), 1.53-1.33 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.5, 137.7, 135.9, 130.7, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.1, 29.1, 28.6, 25.9 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{26}H_{31}O_4$ $[M+H]^+$, 407.2217; found: 407.2204.



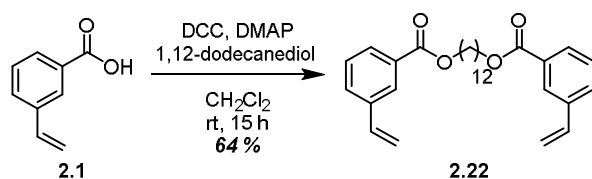
Nonane-1,9-diyl bis(3-vinylbenzoate) (2.2): Following the General Procedure A, 1,9-nonanediol (289 mg, 1.8 mmol), 3-vinylbenzoic acid (800 mg, 5.4 mmol), DCC (1.49 g, 2.7 mmol) and DMAP (1.32 g, 10.8 mmol) in anhydrous DCM (9 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % Hexanes \rightarrow 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a light yellow oil (698 mg, 92 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.82 (d, J = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 4 H), 1.82-1.73 (m, 4 H), 1.51-1.30 (m, 10 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.5, 137.8, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.1, 29.3, 29.2, 28.7, 26.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{27}H_{33}O_4$ $[M+H]^+$, 421.2373; found: 421.2370.



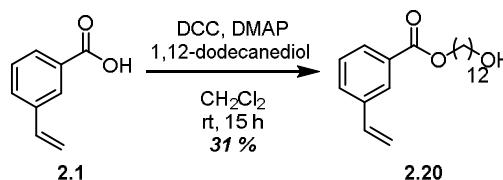
9-Hydroxynonyl 3-vinylbenzoate (2.19): Following the General Procedure A, 1,9-nonanediol (288 mg, 1.8 mmol), 3-vinylbenzoic acid (400 mg, 2.7 mmol), DCC (743 mg, 3.6 mmol) and DMAP (660 mg, 5.4 mmol) in anhydrous DCM (9 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (160 mg, 31 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 5.31 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.62 (t, J = 6.63 Hz, 2 H), 1.83-1.70 (m, 2 H), 1.65-1.49 (m, 3 H), 1.48-1.27 (m, 10 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.6, 137.8, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.1, 62.9, 32.7, 29.4, 29.3, 29.1, 28.6, 25.9, 25.7 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 291.1955; found: 291.1950.



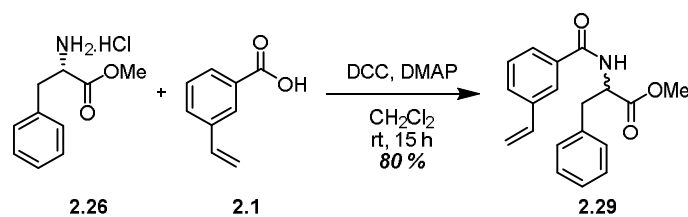
decane-1,10-diyl bis(3-vinylbenzoate) (2.13): Following the General Procedure, 1,10-decanediol (118 mg, 0.67 mmol), 3-vinylbenzoic acid (300 mg, 2.02 mmol), DCC (557 mg, 2.7 mmol) and DMAP (495 mg, 4.05 mmol) in anhydrous DCM (3.4 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 15 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a light yellow oil (202 mg, 69 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.82 (d, J = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 4 H), 1.84-1.68 (m, 4 H), 1.51-1.26 (m, 12 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.5, 137.7, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.1, 29.4, 29.2, 28.6, 26.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 435.2530; found: 435.2527.



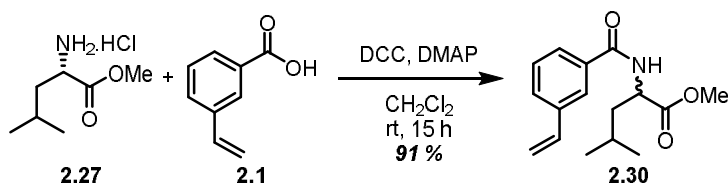
Dodecane-1,12-diyl bis(3-vinylbenzoate) (2.22): Following the General Procedure, 1,12-dodecanediol (182 mg, 0.9 mmol), 3-vinylbenzoic acid (200 mg, 1.4 mmol), DCC (371 mg, 1.8 mmol) and DMAP (330 mg, 2.7 mmol) in anhydrous DCM (4.5 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (267 mg, 64 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.08 (s, 2 H), 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H), 4.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 1.82-1.70 (m, 4 H), 1.50-1.23 (m, 16 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.5, 137.7, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.2, 29.48, 29.46, 29.2, 28.7, 26.0 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₃₉O₄ [M+H]⁺, 463.2843; found: 463.2843.



12-Hydroxydodecyl 3-vinylbenzoate (2.20): Following the General Procedure A, 1,12-dodecanediol (455 mg, 2.25 mmol), 3-vinylbenzoic acid (400 mg, 2.7 mmol), DCC (928 mg, 4.5 mmol) and DMAP (928 mg, 6.75 mmol) in anhydrous DCM (11 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % Hexanes → 60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (94 mg, 21 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (s, 1 H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 6.74 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.31 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.83-1.71 (m, 2 H), 1.62-1.49 (m, 3 H), 1.48-1.38 (m, 2 H), 1.39-1.20 (m, 14 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.6, 137.8, 135.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.5, 127.3, 115.0, 65.2, 63.0, 33.9, 32.7, 29.53, 29.48, 29.44, 29.37, 29.2, 28.7, 26.0, 25.7 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₃₃O₃ [M+H]⁺, 333.2424; found: 333.2435.

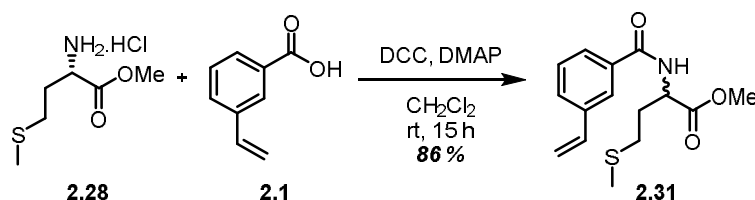


(S)-Methyl 3-phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoate (2.29): Following the General Procedure, (S)-phenylalanine methyl ester hydrochloride (582 mg, 2.7 mmol), 3-vinylbenzoic acid (600 mg, 4.05 mmol), DCC (1.1 g, 5.4 mmol) and DMAP (990 mg, 8.1 mmol) in anhydrous DCM (20 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (1.2 g, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 16.4, 7.9 Hz, 2 H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.32-7.21 (m, 3 H), 7.17-7.10 (m, 2 H), 6.77-6.58 (m, 2 H), 5.78 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.12-5.05 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.34-3.18 (m, 2 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.0, 166.7, 138.0, 135.9, 135.8, 134.2, 129.3, 129.3, 128.7, 128.6, 127.1, 126.0, 125.0, 115.2, 53.5, 52.4, 37.8 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₀NO₃ [M+H]⁺, 310.1438; found: 310.1446.

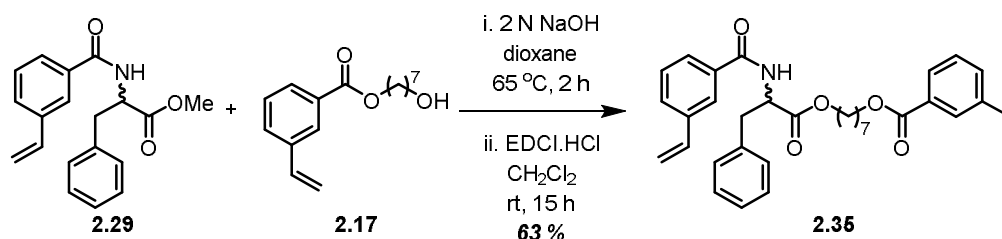


(S)-Methyl 4-methyl-2-(3-vinylbenzamido)pentanoate (2.30): Following the General Procedure, (S)-leucine methyl ester hydrochloride (409 mg, 2.25 mmol), 3-vinylbenzoic acid (500 mg, 3.37 mmol), DCC (928 mg, 4.5 mmol) and DMAP (825 mg, 6.75 mmol) in anhydrous DCM (11 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (562 mg, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.04-6.96 (m, 1 H), 6.63 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.87-4.76 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.83-1.53 (m, 3 H), 0.92 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 6 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.7, 166.9, 137.7, 135.8, 133.9, 129.0, 128.4, 126.0, 125.0, 114.9,

52.1, 51.0, 41.37, 24.8, 22.7, 21.7 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{16}H_{22}NO_3$ $[M+H]^+$, 276.1594; found: 276.1602.

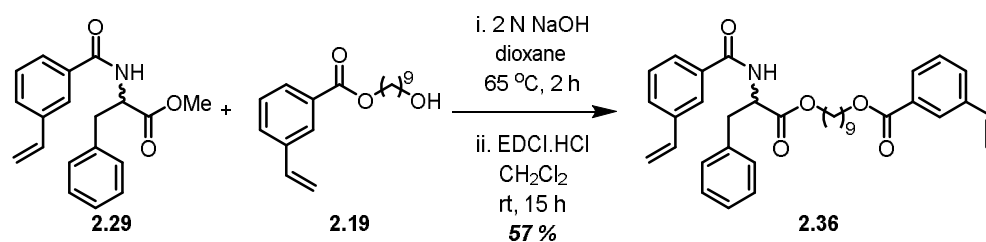


(S)-Methyl 4-(methylthio)-2-(3-vinylbenzamido)butanoate (2.31): Following the General Procedure, (S)-methionine methyl ester hydrochloride (660 mg, 2.25 mmol), 3-vinylbenzoic acid (500 mg, 3.37 mmol), DCC (928 mg, 4.5 mmol) and DMAP (825 mg, 6.75 mmol) in anhydrous DCM (11 mL) were added to the reaction flask. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (832 mg, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.77 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.96-4.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.61-2.50 (m, 2 H), 2.31-2.18 (m, 1 H), 2.16-2.02 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 172.5, 166.9, 138.1, 135.9, 134.1, 129.4, 128.8, 126.1, 125.1, 115.3, 52.6, 52.1, 31.6, 30.1, 15.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{15}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$, 294.1158; found: 294.1168.



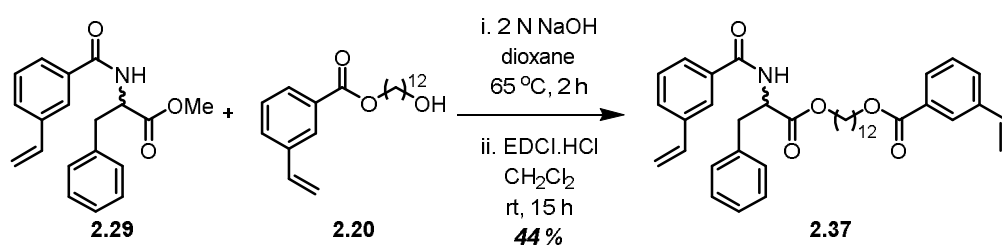
(S)-7-((3-Phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoyl)oxy)heptyl 3-vinylbenzoate (2.35): To a solution of (S)-methyl 3-phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoate (**2.29**) (260 mg, 0.84 mmol) in 1,4-dioxane (0.65 mL) was added a solution of 2 N NaOH (0.65 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h. A concentrated HCl solution was added dropwise to reach a pH of approximately 2. Then, the mixture was extracted three times with DCM, was dried with N_2SO_4 and was concentrated under reduced pressure. DCM (3.2 mL) was added to the crude mixture. Then, 7-hydroxyheptyl 3-vinylbenzoate (**2.17**) (170 mg, 0.65 mmol), EDCI·HCl (248 mg, 1.3

mmol) and DMAP (238 mg, 1.9 mmol) were added in that order. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (285 mg, 63 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62-7.49 (m, 3 H), 7.43-7.32 (m, 2 H), 7.31-7.20 (m, 3 H), 7.17-7.11 (m, 2 H), 6.79-6.66 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.80 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 2 H), 5.31 (dd, J = 10.9, 1.8 Hz, 2 H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.21-4.06 (m, 2 H), 3.36-3.09 (m, 2 H), 1.83-1.71 (m, 2 H), 1.69-1.59 (m, 2 H), 1.51-1.26 (m, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.7, 166.7, 166.5, 138.0, 137.8, 135.9, 135.9, 134.3, 130.7, 130.4, 130.0, 129.6, 129.3, 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 127.3, 127.1, 126.0, 125.0, 115.2, 115.1, 65.6, 65.0, 53.6, 38.0, 28.8, 28.6, 28.4, 25.9, 25.7 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 540.2744; found: 540.2744.

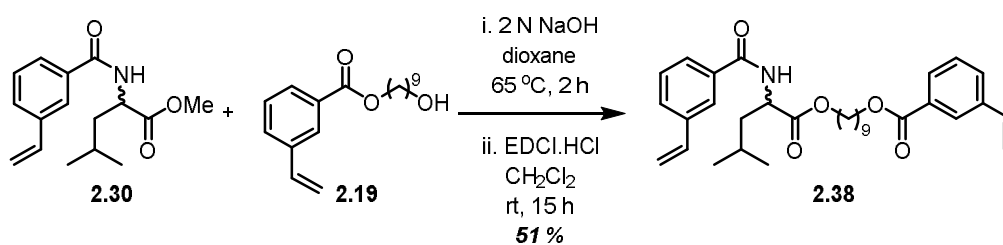


(S)-9-((3-Phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoyl)oxy)nonyl 3-vinylbenzoate (2.36): To a solution of (S)-methyl 3-phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoate (**2.29**) (269 mg, 0.87 mmol) in 1,4-dioxane (0.67 mL) was added a solution of 2 N NaOH (0.67 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h. A concentrated HCl solution was added dropwise to reach a pH of approximately 2. Then, the mixture was extracted three times with DCM, was dried with N_2SO_4 and was concentrated under reduced pressure. DCM (3.3 mL) was added to the crude mixture. Then, 9-hydroxynonyl 3-vinylbenzoate (**2.19**) (194 mg, 0.67 mmol), EDCI·HCl (256 mg, 1.34 mmol) and DMAP (245 mg, 2.0 mmol) were added in that order. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (282 mg, 57 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.07 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.64-7.49 (m, 3 H), 7.43-7.34 (m, 2 H), 7.32-7.23 (m, 3 H), 7.18-7.12 (m, 2 H), 6.82-6.65 (m, 2 H), 6.62-6.53 (m, 1 H), 5.81 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 5.11-5.03 (m, 1 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz,

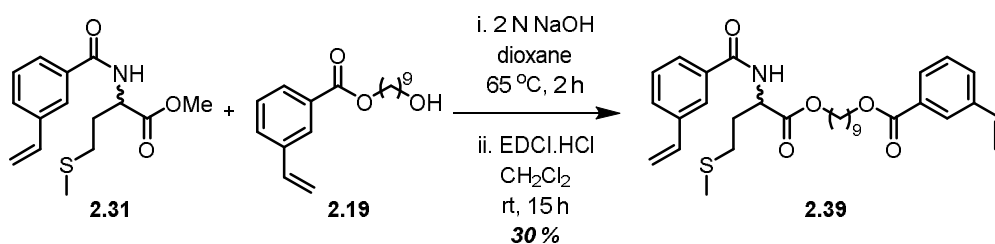
2 H), 4.21-4.08 (m, 2 H), 3.34-3.19 (m, 2 H), 1.83-1.72 (m, 2 H), 1.68-1.54 (m, 2 H), 1.50-1.23 (m, 10 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.6, 166.7, 166.5, 138.0, 137.8, 135.9, 135.9, 134.3, 130.8, 130.3, 129.33, 129.28, 128.72, 128.69, 128.6, 128.50, 128.49, 127.3, 127.1, 126.0, 125.0, 115.2, 115.0, 65.7, 65.1, 53.5, 37.9, 29.3, 29.12, 29.06, 28.6, 28.4, 25.9, 25.8 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 590.2877; found: 590.2877.



(S)-12-((3-Phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoyl)oxy)dodecyl 3-vinylbenzoate (2.37): To a solution of (S)-methyl 3-phenyl-2-(3-vinylbenzamido)propanoate (**2.29**) (148 mg, 0.48 mmol) in 1,4-dioxane (0.37 mL) was added a solution of 2 N NaOH (0.37 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h. A concentrated HCl solution was added dropwise to reach a pH of approximately 2. Then, the mixture was extracted three times with DCM, was dried with N_2SO_4 and was concentrated under reduced pressure. DCM (1.4 mL) was added to the crude mixture. Then, 12-hydroxydodecyl 3-vinylbenzoate (**2.20**) (94 mg, 0.28 mmol), EDCI.HCl (108 mg, 0.57 mmol) and DMAP (104 mg, 0.85 mmol) were added subsequently. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (98 mg, 44 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.63-7.50 (m, 3 H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 3 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 6.82-6.67 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 5.08 (dd, J = 13.1, 5.7 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.22-4.06 (m, 2 H), 3.34-3.19 (m, 2 H), 1.83-1.72 (m, 2 H), 1.69-1.56 (m, 2 H), 1.52-1.19 (m, 16 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 171.7, 166.7, 166.6, 138.1, 137.8, 136.0, 135.90, 135.88, 134.4, 130.8, 130.3, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 127.1, 126.0, 125.0, 115.2, 115.0, 65.8, 65.2, 53.5, 38.0, 29.51, 29.50, 29.48, 29.45, 29.3, 29.2, 28.7, 28.5, 26.0, 25.8 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 632.3346; found: 632.3343.



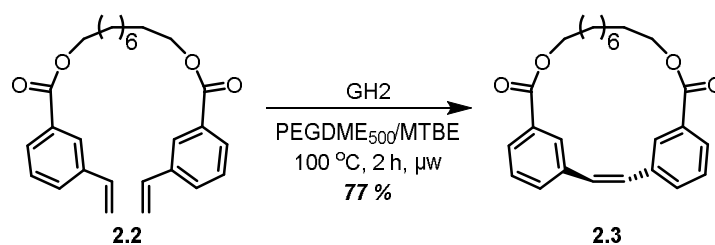
(S)-9-((4-Methyl-2-(3-vinylbenzamido)pentanoyl)oxy)nonyl 3-vinylbenzoate (2.38): To a solution of (S)-methyl 4-methyl-2-(3-vinylbenzamido)pentanoate (**2.30**) (300 mg, 1.1 mmol) in 1,4-dioxane (0.82 mL) was added a solution of 2 N NaOH (0.82 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h. A concentrated HCl solution was added dropwise to reach a pH of approximately 2. Then, the mixture was extracted three times with DCM, was dried with N₂SO₄ and was concentrated under reduced pressure. DCM (2.7 mL) was added to the crude mixture. Then, 9-hydroxynonyl 3-vinylbenzoate (**2.19**) (157 mg, 0.54 mmol), EDCI·HCl (207 mg, 1.1 mmol) and DMAP (198 mg, 1.6 mmol) were added subsequently. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100% hexanes → 25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (297 mg, 51 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (s, 1 H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 17.3, 7.7 Hz, 2 H), 7.40 (dt, *J* = 7.7, 7.7, 1.6 Hz, 2 H), 6.81-6.68 (m, 2 H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 4.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 1.82-1.72 (m, 4 H), 1.72-1.54 (m, 3 H), 1.49-1.22 (m, 10 H), 0.99 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 6 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.2, 166.9, 166.5, 138.0, 137.7, 135.9, 134.3, 130.7, 130.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 126.0, 125.1, 115.1, 115.0, 65.5, 65.1, 51.2, 41.9, 29.3, 29.1, 29.0, 28.6, 28.4, 25.9, 25.7, 24.9, 22.8, 22.1 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₃H₄₄NO₅ [M+H]⁺, 534.3214; found: 534.3211.



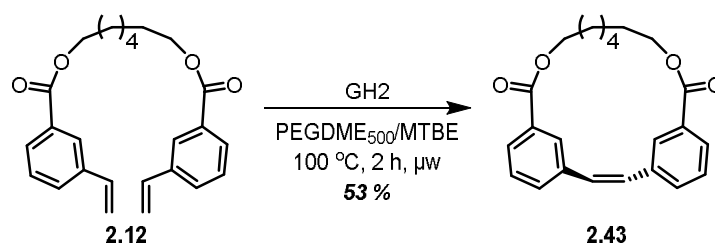
(S)-9-((4-(Methylthio)-2-(3-vinylbenzamido)butanoyl)oxy)nonyl 3-vinylbenzoate (2.39): To a solution of (S)-methyl 4-(methylthio)-2-(3-vinylbenzamido)butanoate (**2.31**) (239 mg, 0.86 mmol) in THF (3.4 mL) and H₂O (0.86 mL) was added LiOH (102 mg, 4.3 mmol). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 5 h. A concentrated HCl solution was added dropwise to reach a pH of approximately 2. Then, the mixture was extracted three times with DCM, was dried with N₂SO₄ and was concentrated under reduced pressure. DCM (2.4 mL) was added to the crude mixture. Then, 9-hydroxynonyl 3-vinylbenzoate (**2.19**) (138 mg, 0.48 mmol), EDCI•HCl (181 mg, 0.95 mmol) and DMAP (174 mg, 1.4 mmol) were added subsequently. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100 % hexanes → 25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (140 mg, 30 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (s, 1 H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 13.9, 7.8 Hz, 2 H), 7.40 (dt, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.8 (ddd, *J* = 17.6, 10.9, 3.3 Hz, 2 H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2 H), 5.32 (dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 2 H), 4.97-4.86 (m, 1 H), 4.32 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.70-2.49 (m, 2 H), 2.38-2.23 (m, 1 H), 2.20-2.06 (m, 4 H), 1.85-1.60 (m, 4 H), 1.52-1.22 (m, 10 H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.1, 166.9, 166.6, 138.1, 137.8, 136.0, 135.9, 134.2, 130.8, 130.4, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 127.3, 126.1, 125.1, 115.3, 115.1, 65.9, 65.1, 52.2, 31.8, 30.1, 29.3, 29.14, 29.09, 28.7, 28.5, 26.0, 25.8, 15.5 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₄₂NO₅S [M+H]⁺, 552.2778; found: 552.2774.

A2.4 Procedures and Characterization of Macrocycles

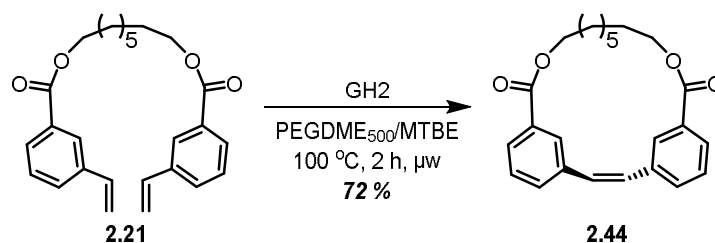
General Procedure : Macrocyclization under microwave irradiation: The general procedure for the macrocyclization of dienes under olefin metathesis macrocyclic coupling conditions using PEG₅₀₀ dimethylether is as follows. To a microwave vial equipped with a stirring bar was charged with diene (0.059 mmol, 25 mg), PEG₅₀₀ dimethylether (2.1 mL), MTBE (1.05 mL) and Grubbs-Hoveyda Second Generation Metathesis Catalyst (0.0059 mmol, 3.7 mg, 10 mol %). The mixture was heated in microwave at 100 °C for 2 h. The reaction was cooled to room temperature and silica gel was added. The crude mixture was dried under reduced pressure and purified by column chromatography (100 % hexanes → 25 % ethyl acetate in hexanes) to afford pure macrocycle.



Macrocycle (2.3): Following the general procedure described above, macrocycle **2.3** was isolated. (18.2 mg, 77 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.22 (s, 2 H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 4.36-4.30 (m, 4 H), 1.88-1.75 (m, 4 H), 1.74-1.62 (m, 4 H), 1.61-1.48 (m, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 136.7, 131.2, 130.2, 129.03, 128.95, 128.3, 128.0, 65.0, 31.5, 29.4, 28.5, 27.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 393.2060; found: 393.2052.

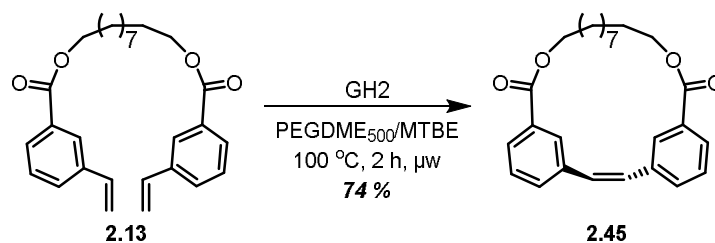


Macrocycle (2.43): Following the general procedure described above, macrocycle **2.43** was isolated. (12.3 mg, 53 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.40 (s, 2 H), 7.97-7.91 (m, 2 H), 7.73-7.64 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 4.43-4.30 (m, 4 H), 1.95-1.74 (m, 8 H), 1.63-1.51 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 165.7, 137.1, 131.4, 130.3, 129.6, 129.5, 129.1, 128.2, 64.4, 30.8, 29.8, 28.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 365.1747; found: 365.1736.

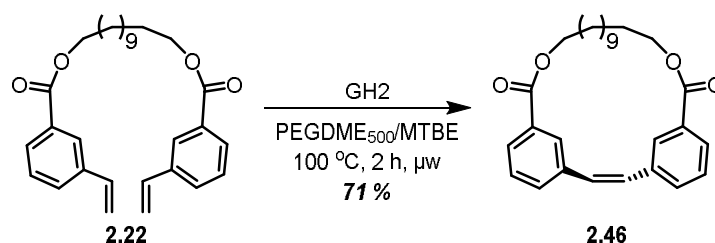


Macrocycle (2.44): Following the general procedure described above, macrocycle **2.44** was isolated. (16.8 mg, 72 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.36-8.24 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.21 (s, 2 H), 4.40-4.29 (m, 4 H), 1.88-1.66 (m, 8 H), 1.65-1.55 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 166.1, 136.7, 131.1,

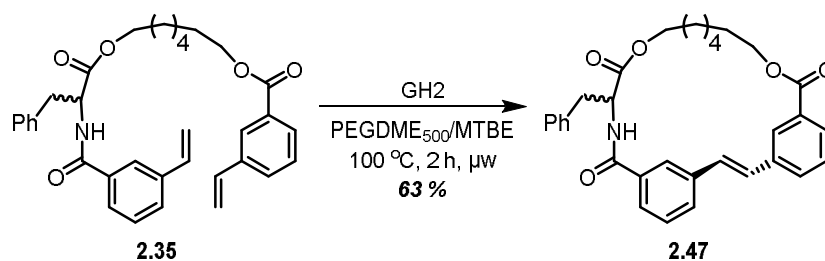
129.8, 129.06, 128.98, 129.0, 128.7, 65.9, 31.7, 29.4, 28.4 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{24}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$, 379.1904; found: 379.1902.



Macrocycle (2.45): Following the general procedure described above, macrocycle **2.45** was isolated. (17.2 mg, 74 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.17 (s, 2 H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.20 (s, 2H), 4.37-4.31 (m, 4 H), 1.80 (td, J = 10.2, 5.8, 5.8 Hz, 4 H), 1.71-1.60 (m, 4 H), 1.54-1.45 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 166.4, 136.7, 131.1, 130.6, 129.3, 129.0, 128.3, 127.2, 65.6, 29.5, 29.1, 28.8, 26.9 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{26}H_{31}O_4$ $[M+H]^+$, 407.2217; found: 407.2218.

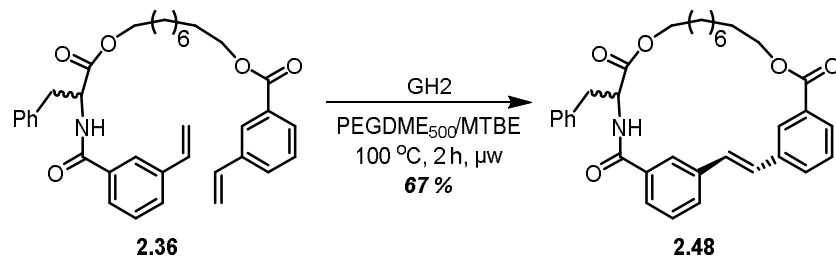


Macrocycle (2.46): Following the general procedure described above, macrocycle **2.46** was isolated. (17.3 mg, 71 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.16 (s, 2 H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.21 (s, 2 H), 4.36 (t, J = 5.9 Hz, 4 H), 1.92-1.73 (m, 4 H), 1.67-1.49 (m, 4 H), 1.50-1.37 (m, 12 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 166.5, 137.0, 131.1, 130.8, 129.5, 128.9, 128.6, 126.9, 65.5, 28.9, 28.6, 28.32, 28.27, 26.4 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{28}H_{35}O_4$ $[M+H]^+$, 435.2530; found: 435.2512.

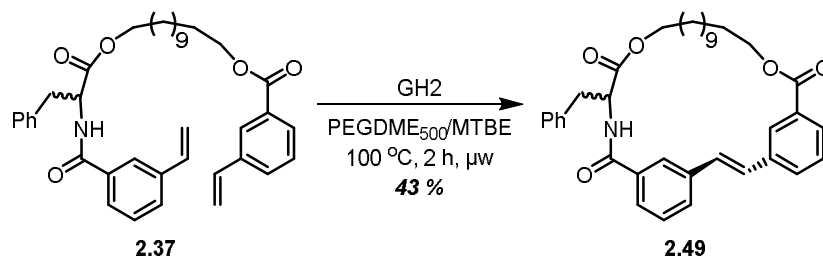


Macrocycle (2.47): Following the general procedure described above, macrocycle **2.47** was isolated. (17.8 mg, 63 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.19 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1 H),

7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.56-7.44 (m, 3 H), 7.31-7.21 (m, 3 H), 7.20-7.06 (m, 4 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.26-5.18 (m, 1 H), 4.35 (t, $J = 5.2$, Hz, 2 H), 4.21-4.03 (m, 2 H), 3.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 1.86-1.71 (m, 2 H), 1.72-1.54 (m, 4 H), 1.53-1.43 (m, 2 H), 1.42-1.29 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) $\delta = 169.9, 166.2, 166.1, 136.7, 136.6, 135.9, 134.9, 131.3, 131.1, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.43, 128.35, 128.2, 127.1, 126.6, 124.2, 66.0, 65.3, 54.3, 38.4, 29.8, 29.1, 28.5, 27.3, 26.3$ ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 512.2432; found: 512.2423.

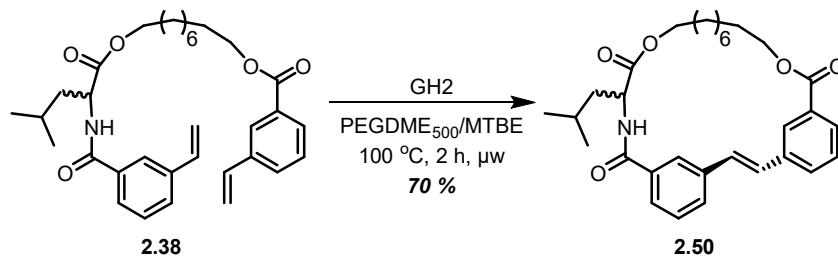


Macrocycle (2.48): Following the general procedure described above, macrocycle **2.48** was isolated. (20 mg, 67 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) $\delta = 8.13$ (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.73-7.61 (m, 4 H), 7.45 (dd, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 2 H), 7.34-7.23 (m, 3 H), 7.22-7.16 (m, 2 H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 H), 6.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.05-4.92 (m, 1 H), 4.38-4.30 (m, 2 H), 4.29-4.21 (m, 1 H), 4.17-4.07 (m, 1 H), 3.38-3.18 (m, 2 H), 1.85-1.51 (m, 6 H), 1.51-1.28 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) $\delta = 171.2, 167.2, 166.3, 137.2, 136.8, 136.1, 135.2, 131.1, 130.6, 129.5, 129.4, 129.31, 129.27, 129.0, 128.9, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 126.9, 124.4, 65.5, 65.4, 54.3, 37.6, 29.5, 29.1, 28.7, 28.5, 28.1, 27.0, 25.3$ ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 540.2744; found: 540.2745.

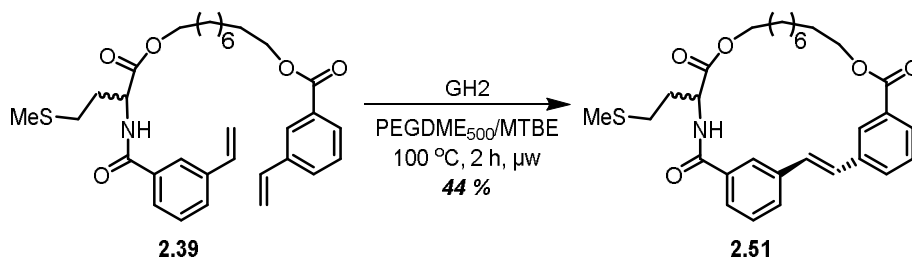


Macrocycle (2.49): Following the general procedure described above, macrocycle **2.49** was isolated. (15.1 mg, 43 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) $\delta = 8.12$ (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 2 H), 7.50-7.39 (m, 2 H), 7.38-7.28 (m, 3 H), 7.25-7.19 (m, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 5.10-4.98 (m, 1 H), 4.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.29-4.10 (m, 2 H), 3.39-3.19 (m, 2 H), 1.90-1.74 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 2 H), 1.60-1.48 (m, 2 H), 1.47-1.18 (m, 14 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) $\delta = 171.7, 167.0,$

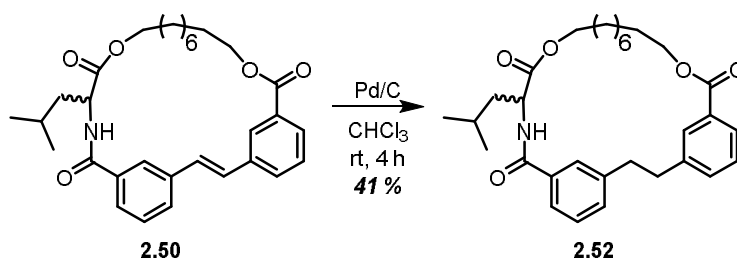
166.4, 137.4, 137.0, 136.0, 134.7, 131.2, 130.3, 130.2, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 127.8, 127.2, 126.3, 124.4, 65.7, 65.5, 53.7, 37.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 26.4, 25.6 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{37}H_{43}NNaO_5$ $[M+Na]^+$, 604.3033; found: 604.3022.



Macrocycle (2.50): Following the general procedure described above, macrocycle **2.50** was isolated. (20.2 mg, 70 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.15 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.72-7.62 (m, 3 H), 7.52-7.40 (m, 2 H), 7.23-7.08 (m, 2 H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.85-4.68 (m, 1 H), 4.39-4.30 (m, 2 H), 4.29-4.13 (m, 2 H), 1.88-1.55 (m, 9 H), 1.51-1.34 (m, 8 H), 1.05-0.94 (m, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 172.5, 167.6, 166.3, 137.3, 136.8, 135.4, 131.1, 130.7, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 127.2, 126.6, 124.8, 65.4, 65.2, 52.1, 41.4, 29.6, 29.3, 28.7, 28.3, 27.0, 25.4, 25.0, 22.8, 22.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{31}H_{40}NO_5$ $[M+H]^+$, 506.2901; found: 506.2913.



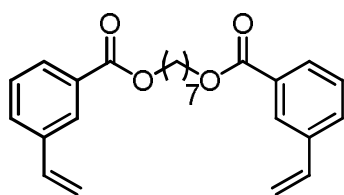
Macrocycle (2.51): Following the general procedure described above, macrocycle **2.51** was isolated. (14.7 mg, 44 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 8.15 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.77-7.65 (m, 3 H), 7.47 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.24-7.12 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.91-4.77 (m, 1 H), 4.38-4.32 (m, 2 H), 4.32-4.15 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 2.24-2.05 (m, 4 H), 1.85-1.54 (m, 6 H), 1.54-1.32 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 171.6, 167.4, 166.3, 137.3, 136.8, 135.0, 131.2, 130.6, 129.5, 129.32, 129.28, 129.0, 128.9, 128.4, 127.3, 127.0, 124.5, 65.5, 65.4, 52.9, 31.1, 30.3, 29.6, 29.2, 28.7, 28.6, 28.1, 27.0, 25.3, 15.5 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{30}H_{38}NO_5S$ $[M+H]^+$, 524.2464; found: 524.2465.



Macrocycle (2.52): Palladium on carbon (5 % dry basis) (21 mg, 0.0099 mmol) is added to a solution of macrocycle **2.50** (35 mg, 0.069 mmol) in CHCl_3 (0.5 mL) and stirred at room temperature for 4 h. Then the reaction mixture is filtered through a pad of Celite. The reaction was concentrated under reduced pressure. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 30 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (14 mg, 41 %). ^1H NMR (MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42-7.27 (m, 5 H), 6.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.84-4.71 (m, 1 H), 4.38-4.11 (m, 4 H), 3.06-2.89 (m, 4 H), 1.82-1.58 (m, 8 H), 1.55-1.30 (m, 9 H), 0.98 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3) δ = 172.7, 167.4, 166.6, 141.6, 141.3, 134.5, 133.2, 131.8, 130.6, 129.6, 128.7, 128.5, 127.6, 127.3, 124.9, 65.1, 65.0, 51.6, 41.7, 37.7, 37.6, 28.8, 28.4, 28.23, 28.16, 26.2, 25.2, 25.0, 22.9, 22.0 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 508.3058; found: 508.3066.

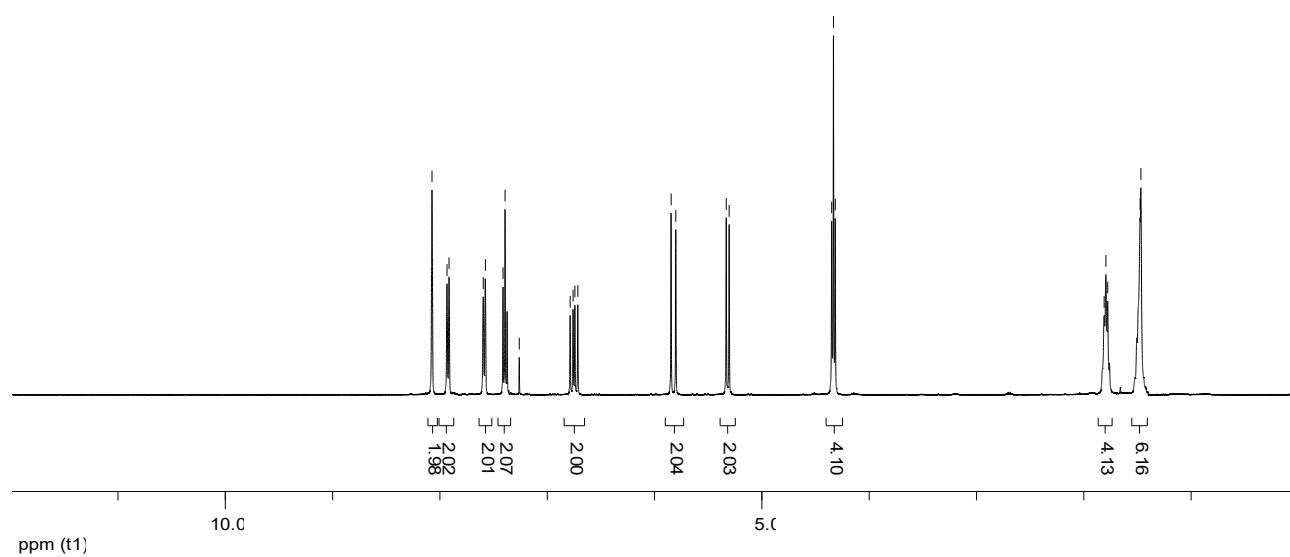
A2.5 Characterization Spectrums

NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS



8.07
7.93
7.91
7.60
7.58
7.41
7.39
7.26
6.79
6.76
6.74
6.71
5.85
5.80
5.33
5.30
4.35
4.33
4.32

1.81
1.79
1.78
1.47
1.47



ppm (t1)

10.0

5.0

166.5

137.8

135.9

130.8

130.3

128.7

128.5

127.3

115.0

77.3

77.0

76.7

65.0

28.9

28.6

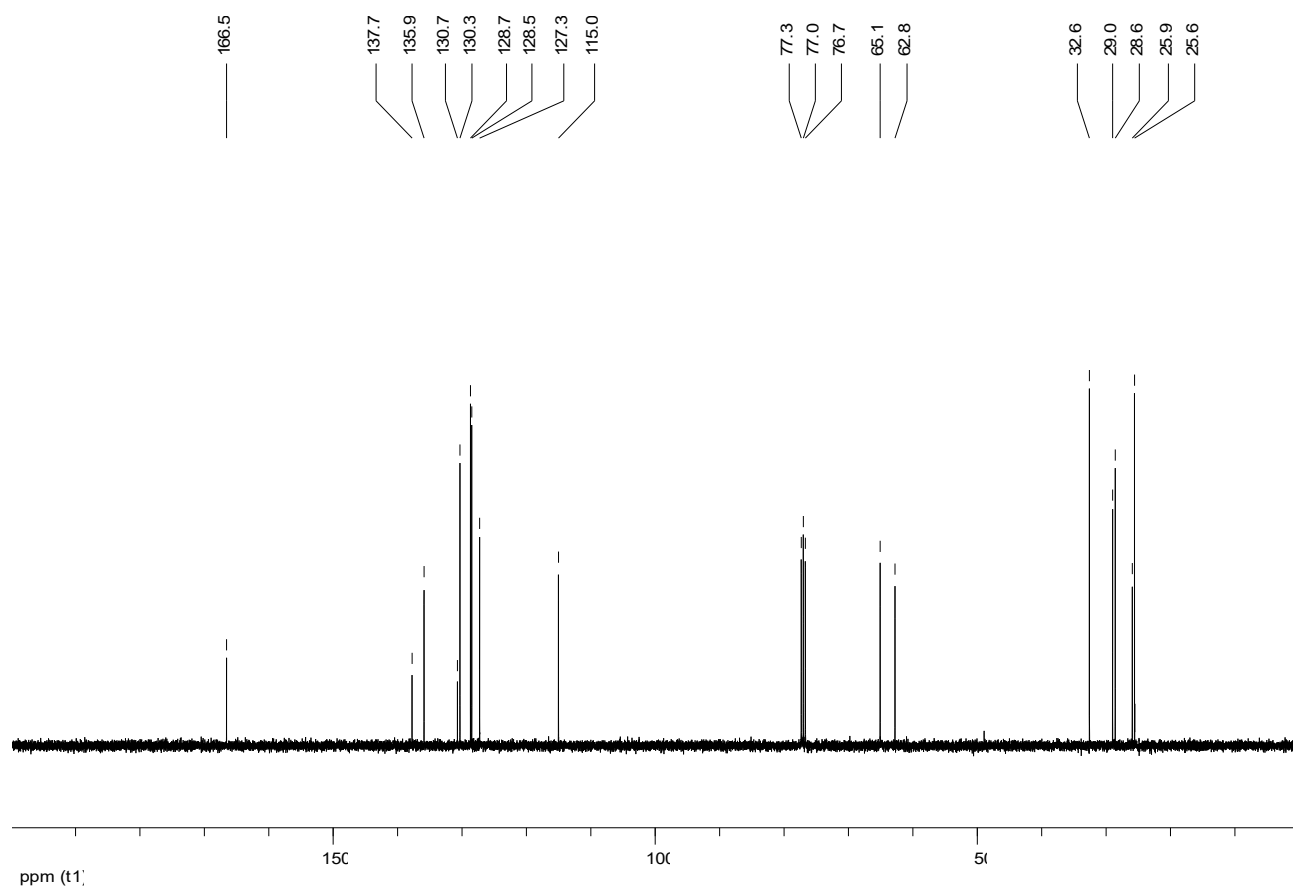
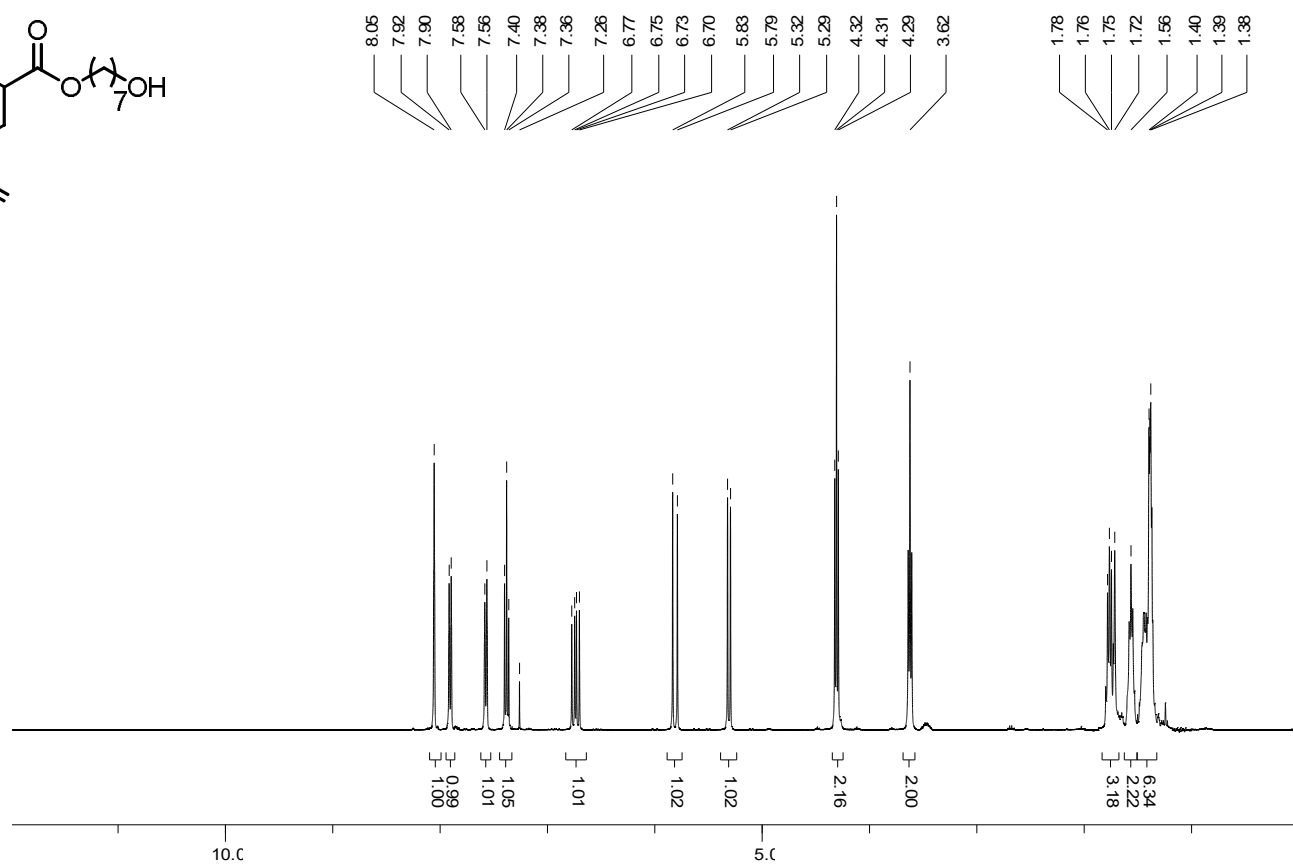
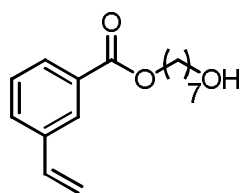
25.9

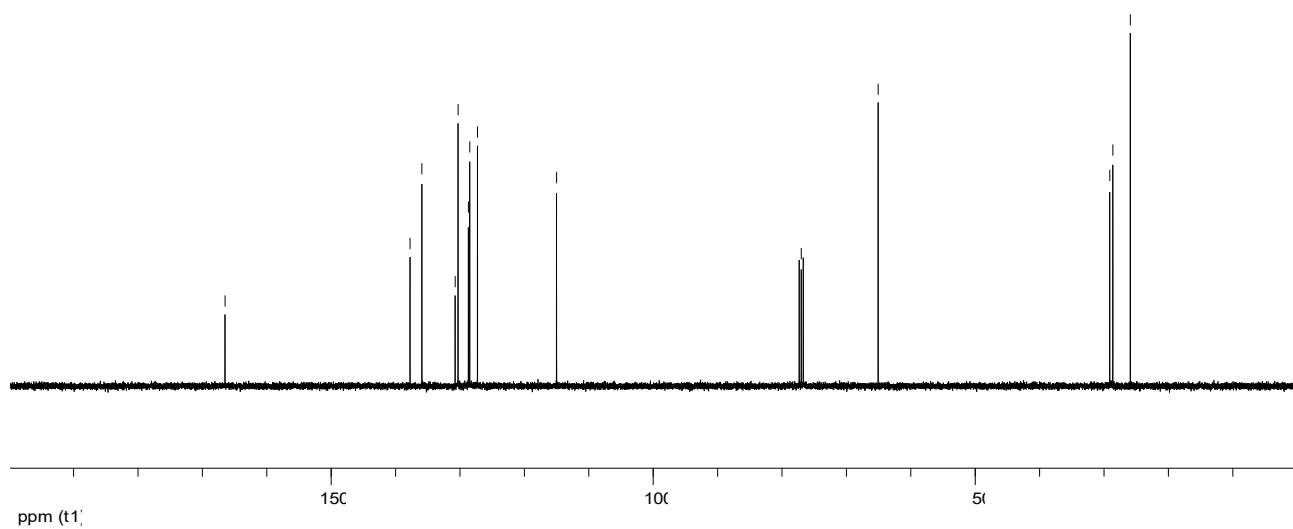
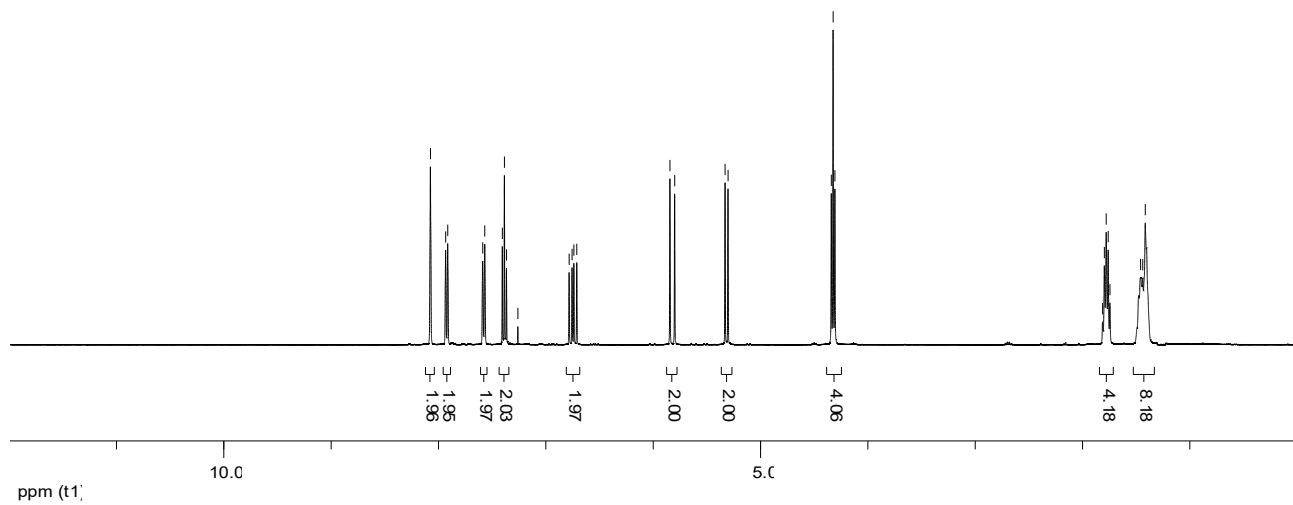
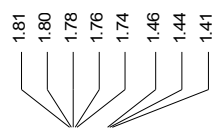
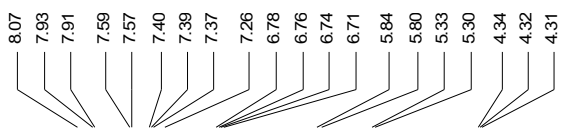
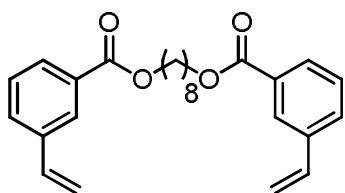
ppm (t1)

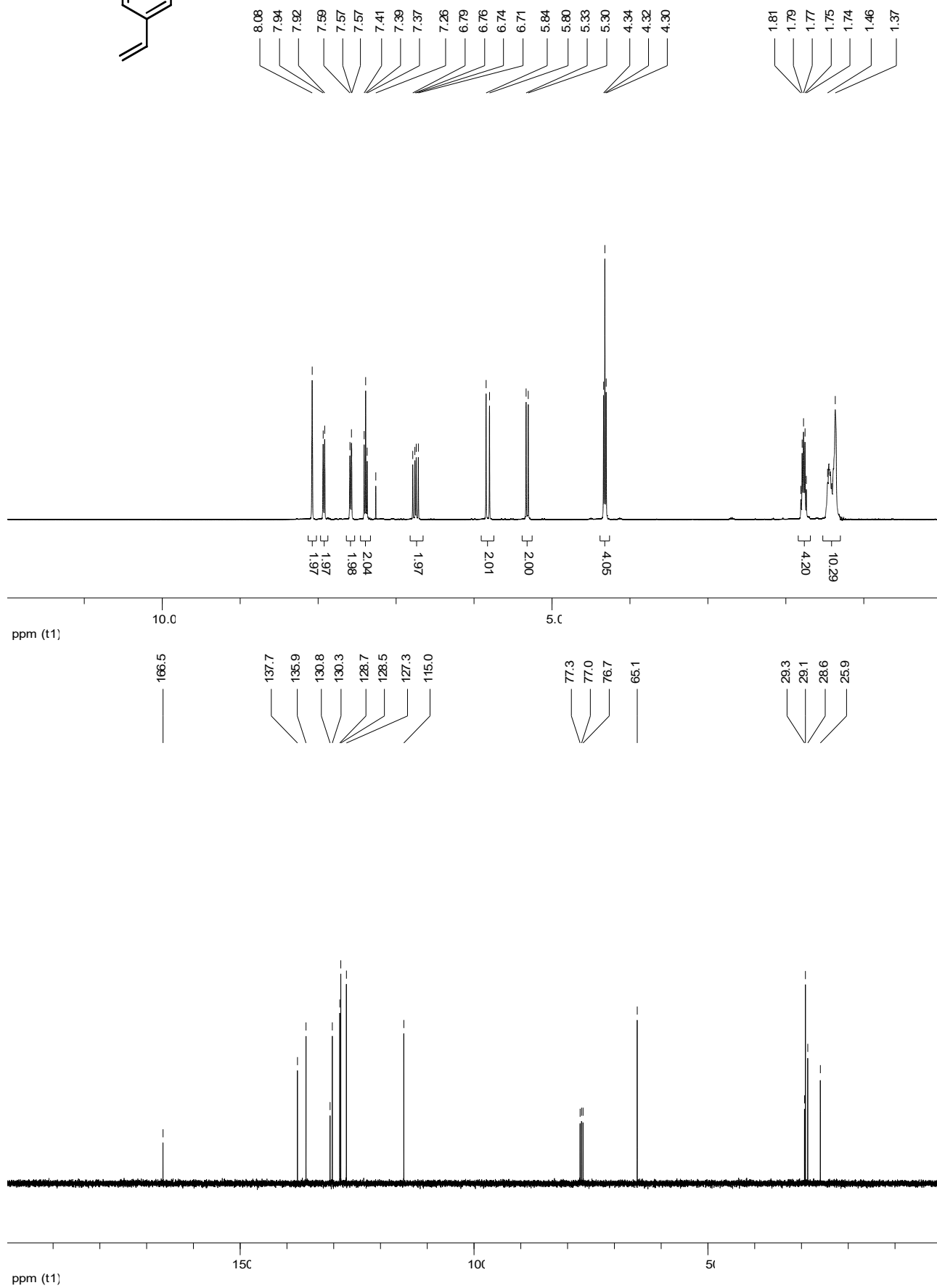
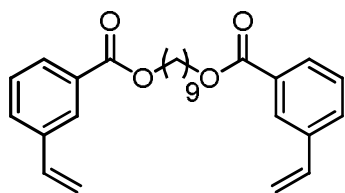
150

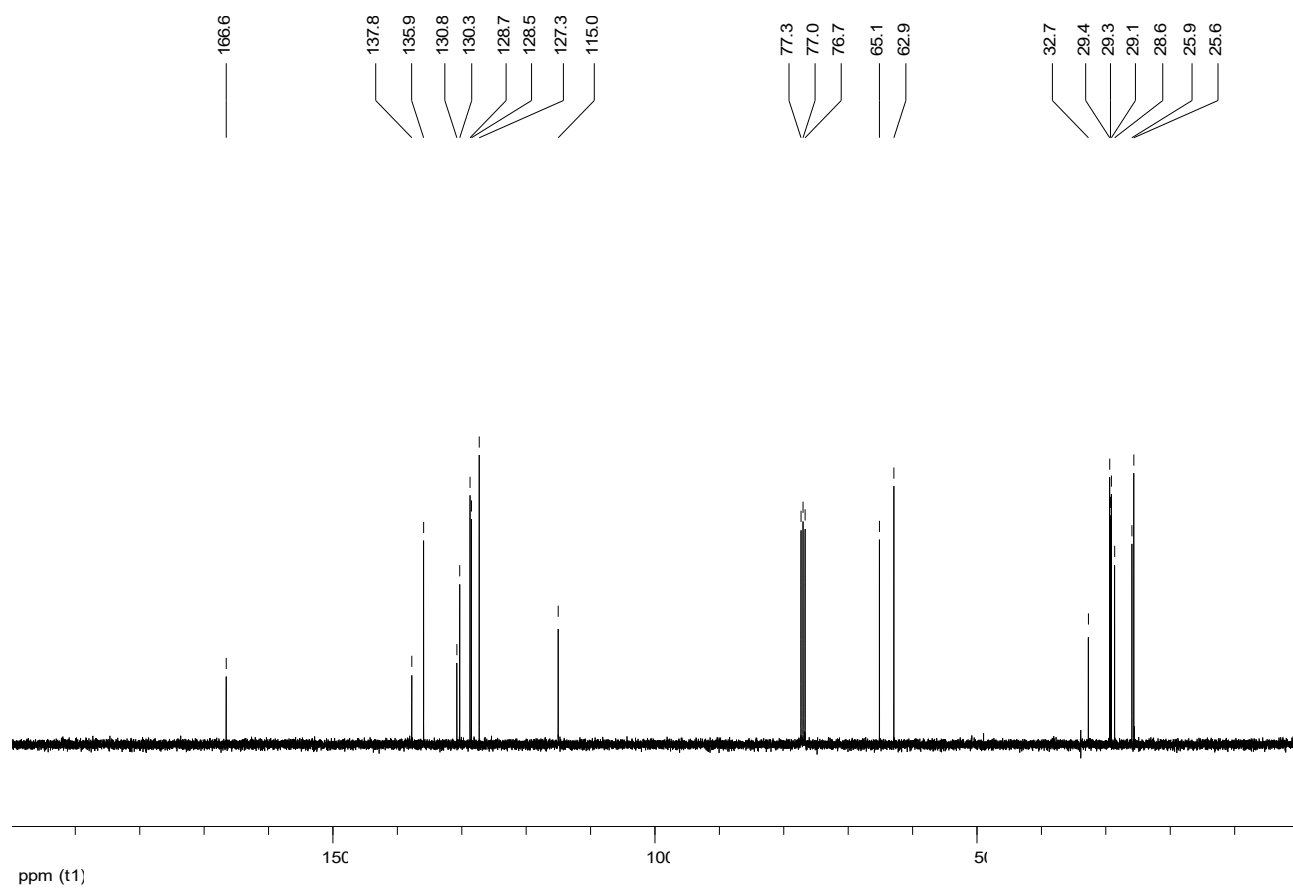
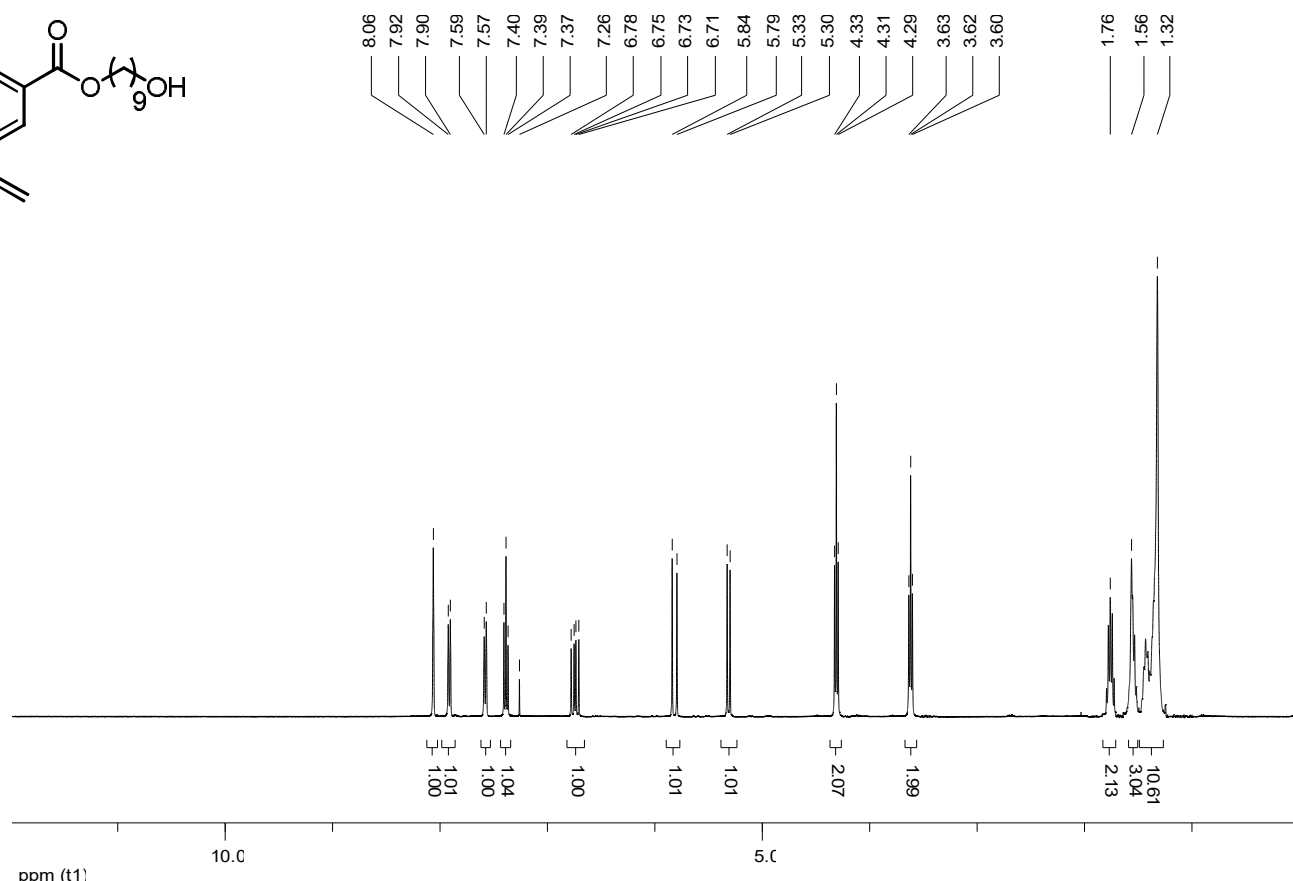
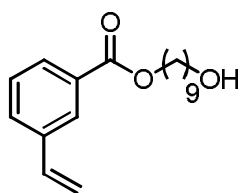
100

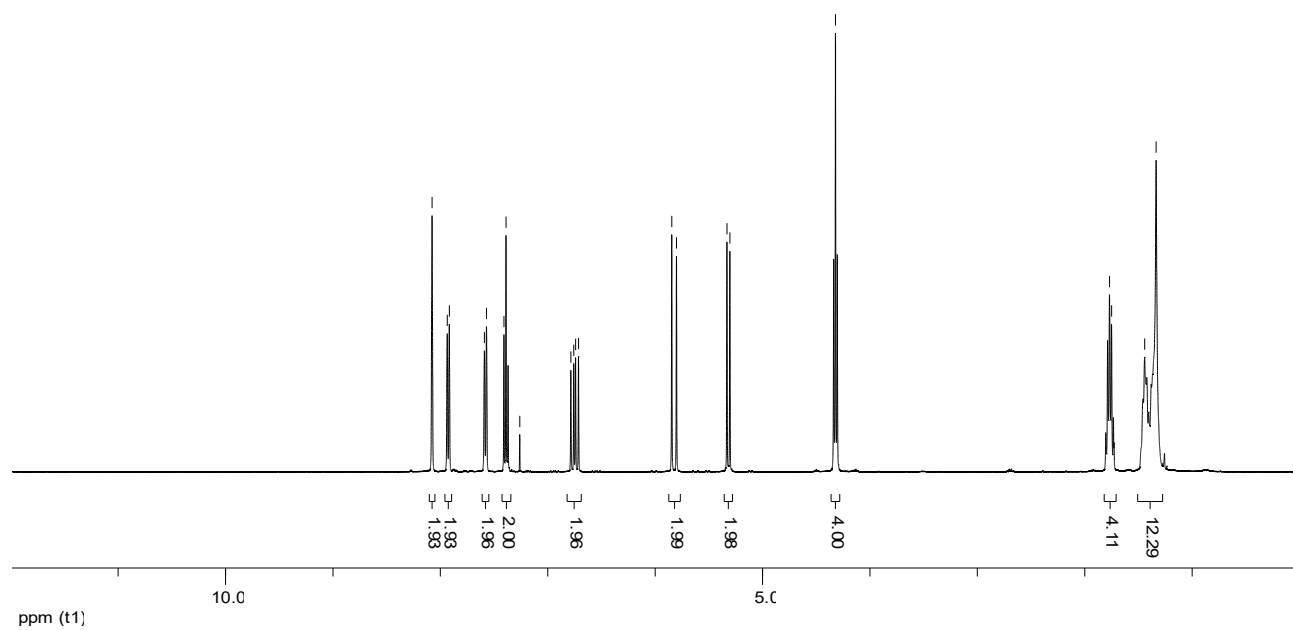
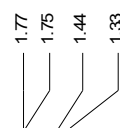
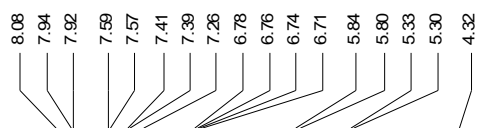
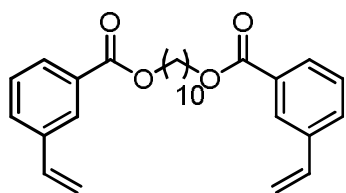
50











ppm (t1)

10.0

5.0

166.5

137.7

135.9

130.8

130.3

128.7

128.5

127.3

115.0

77.3

77.0

76.7

65.1

29.4

29.2

28.6

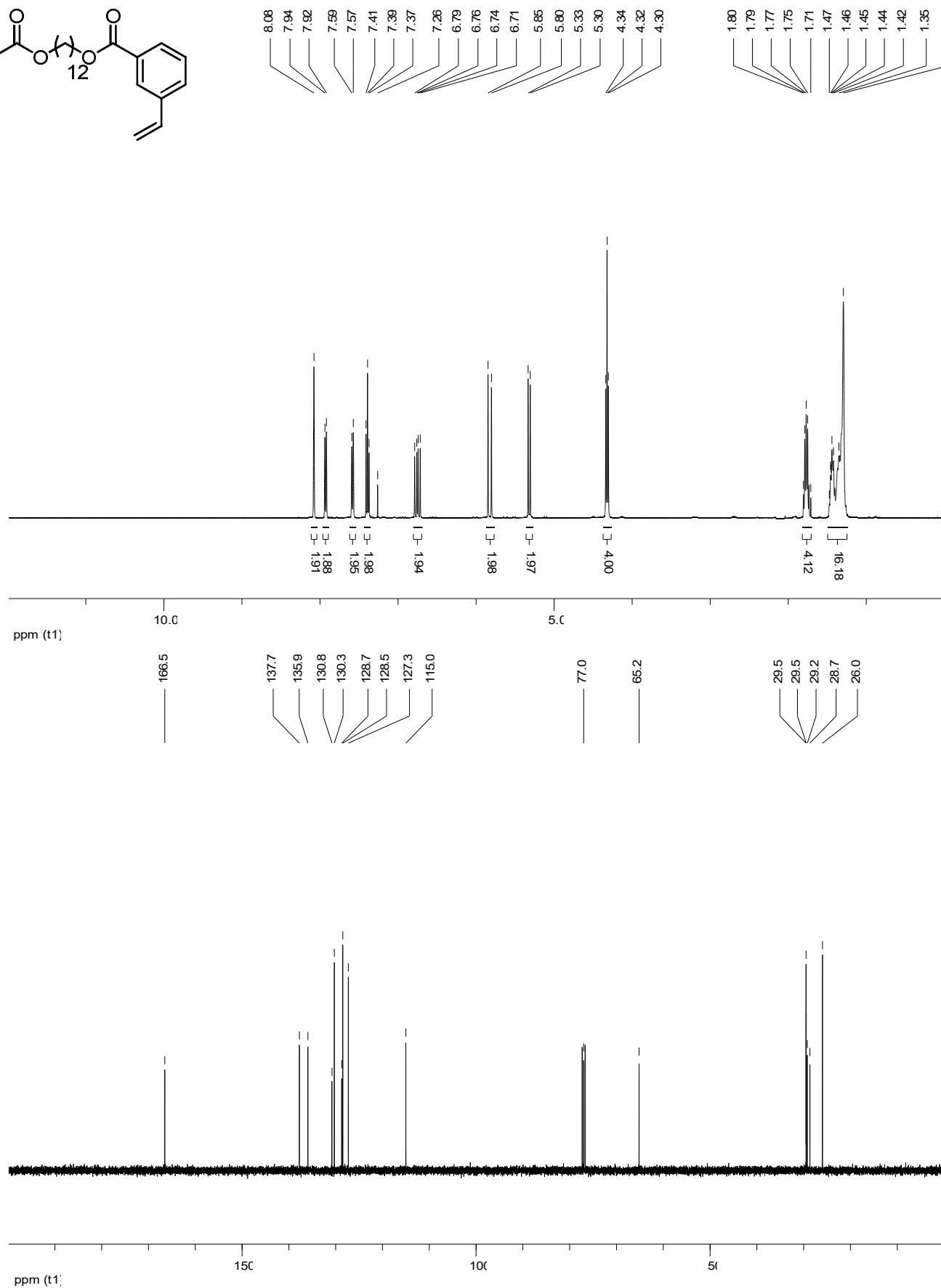
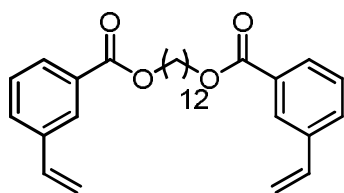
26.0

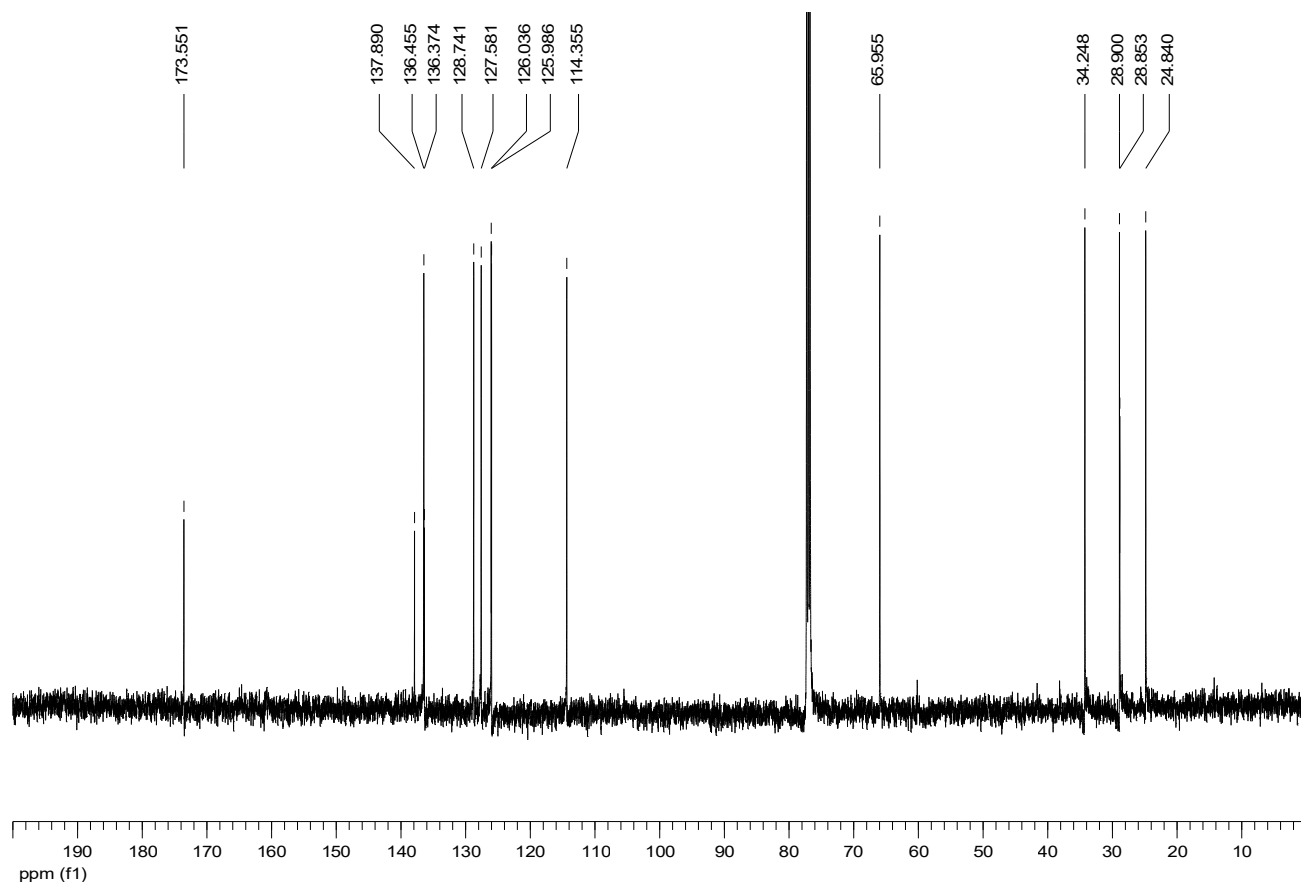
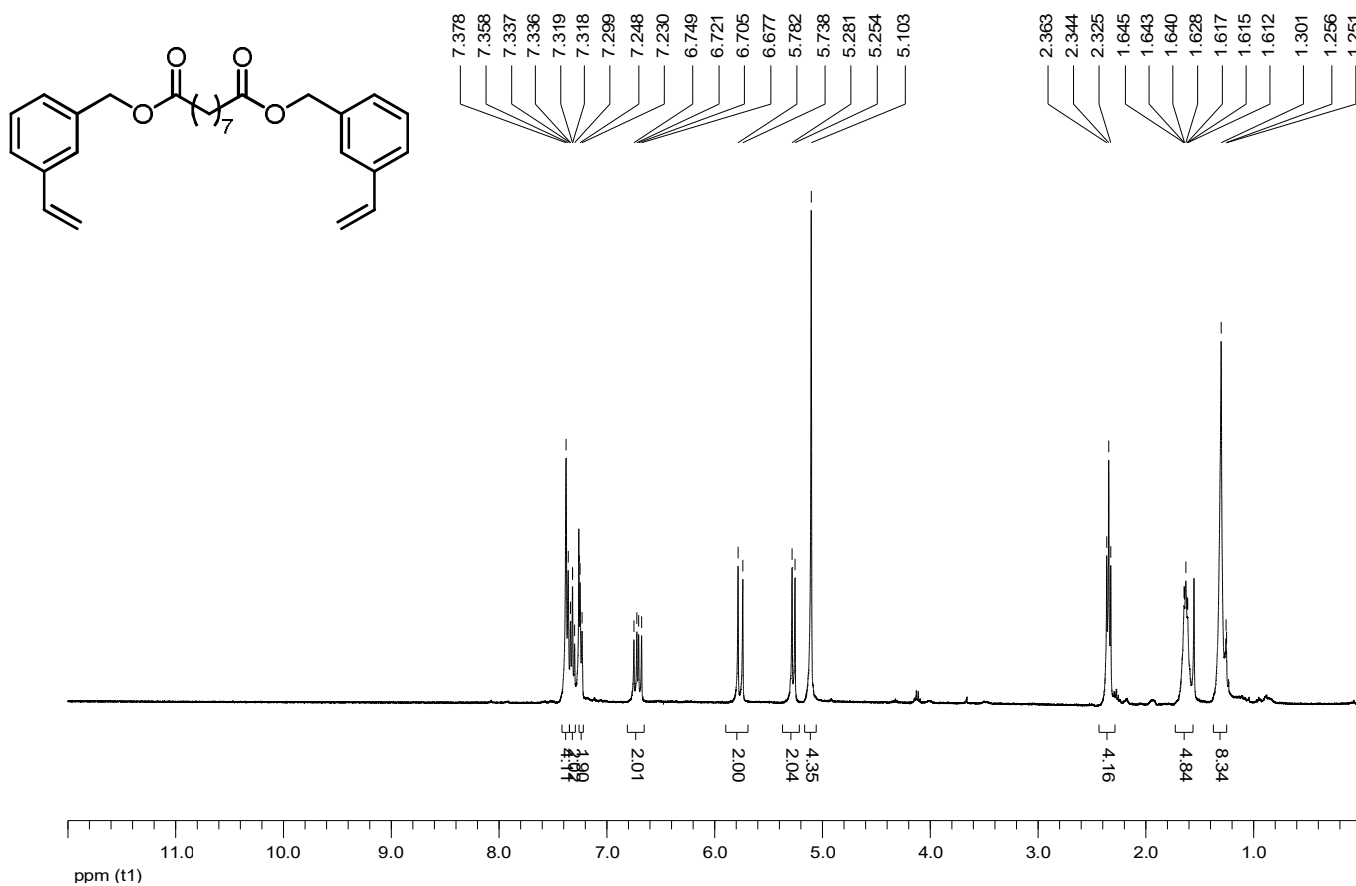
ppm (t1)

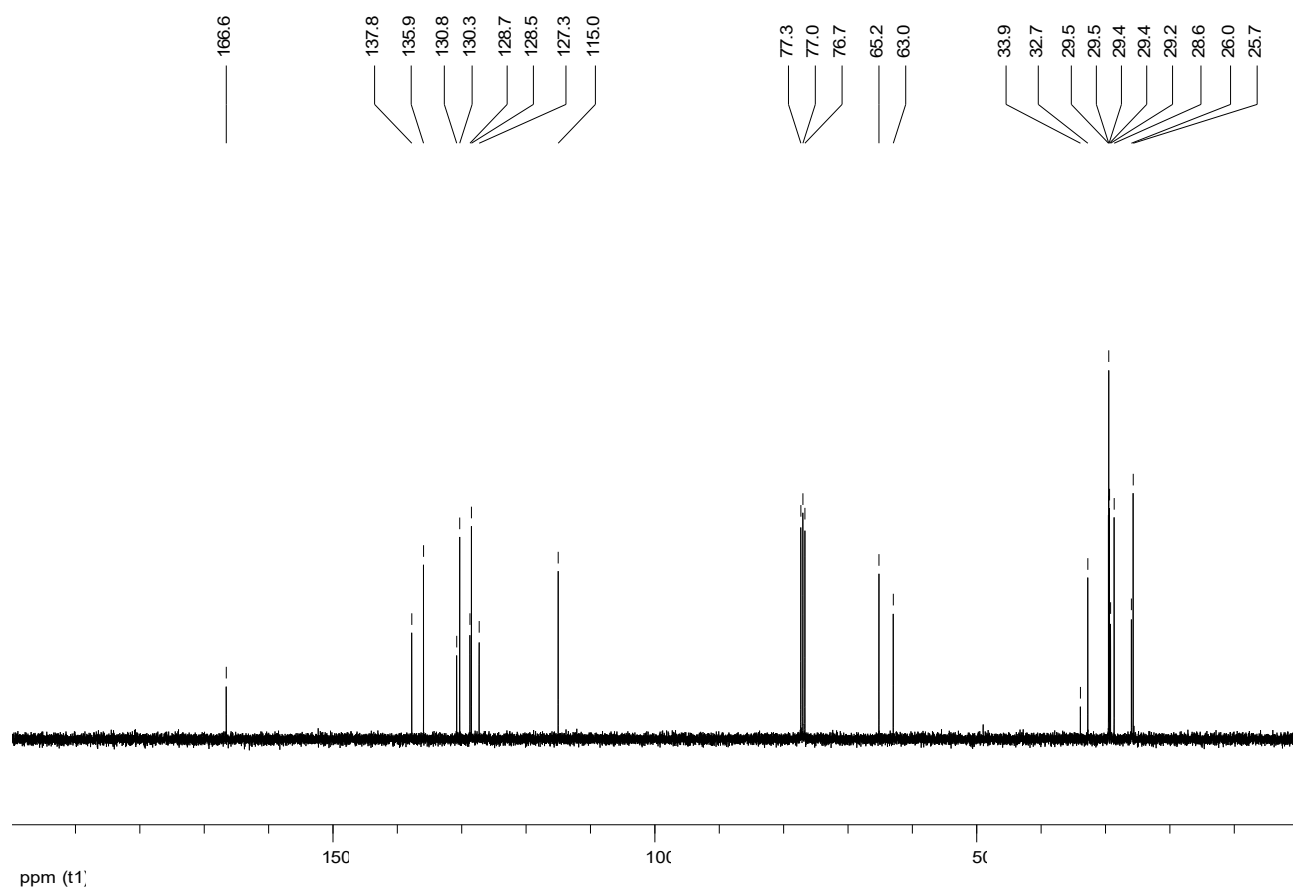
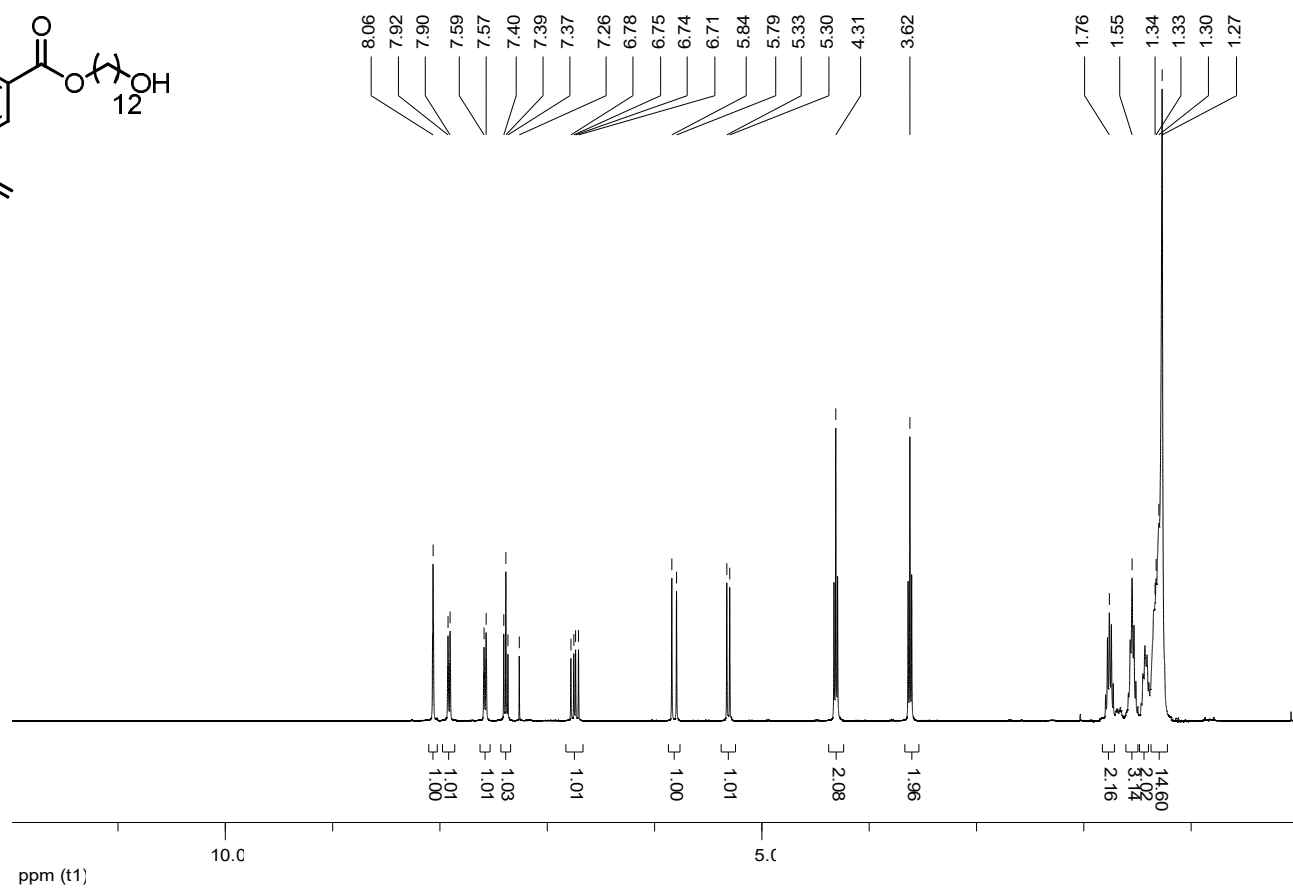
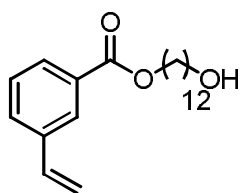
150

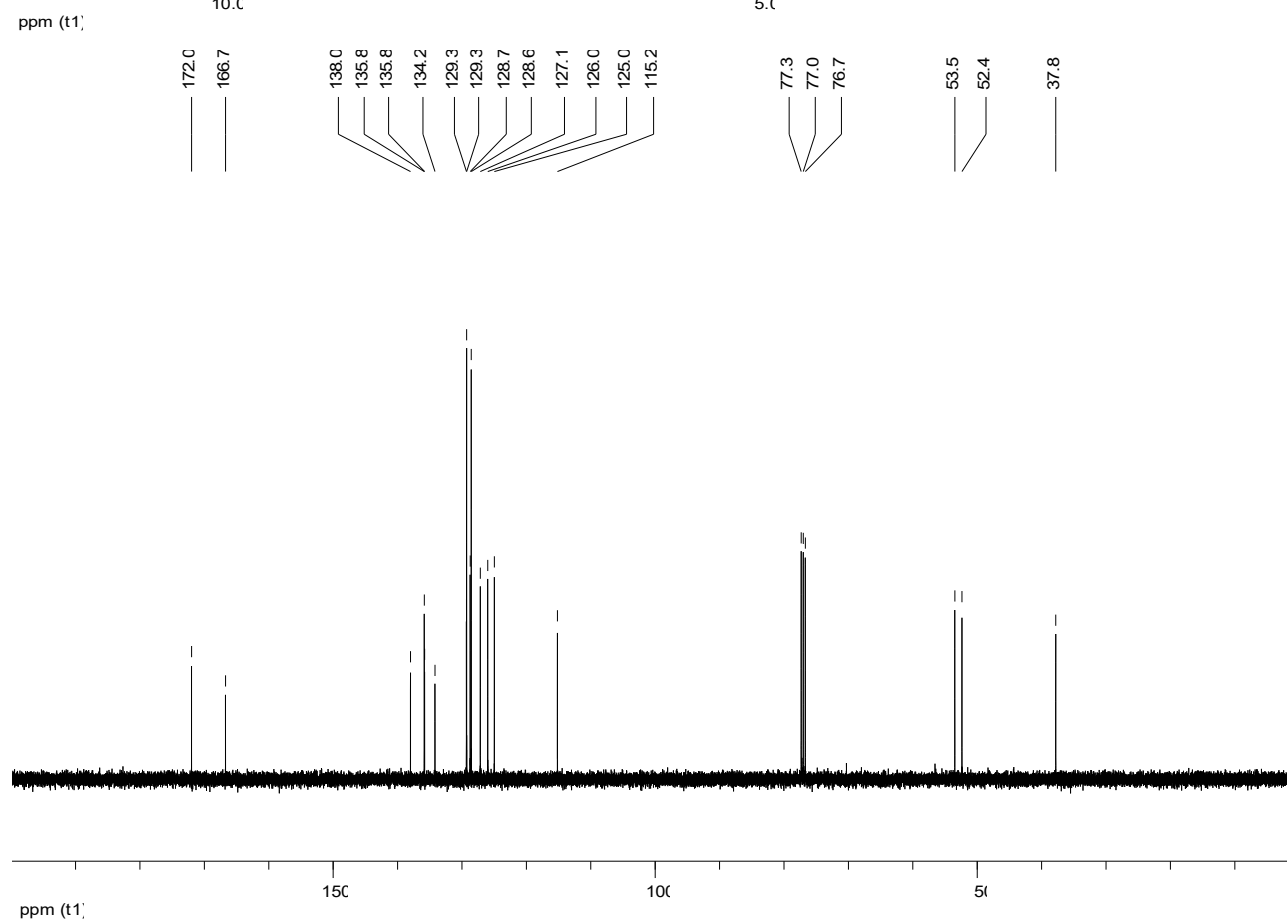
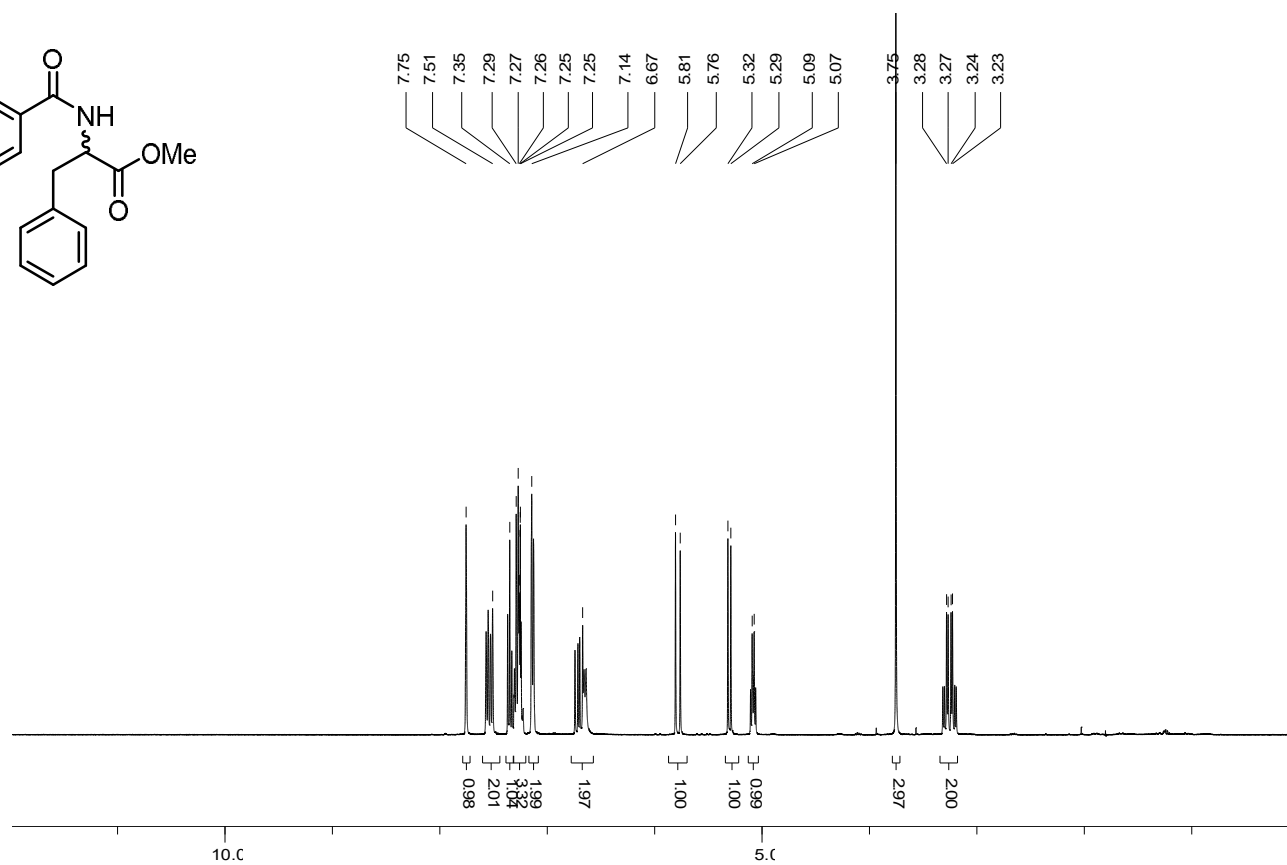
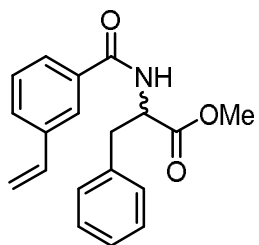
100

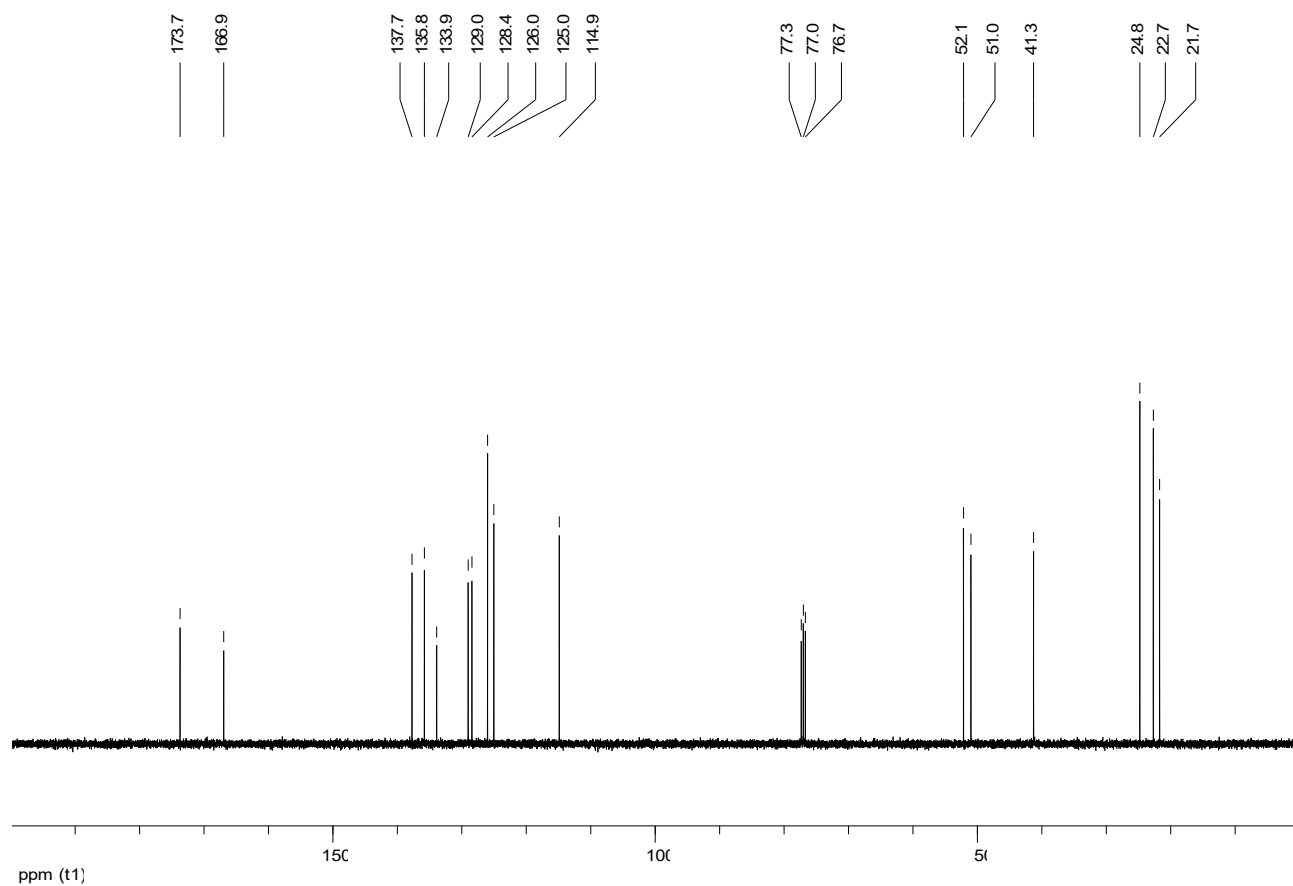
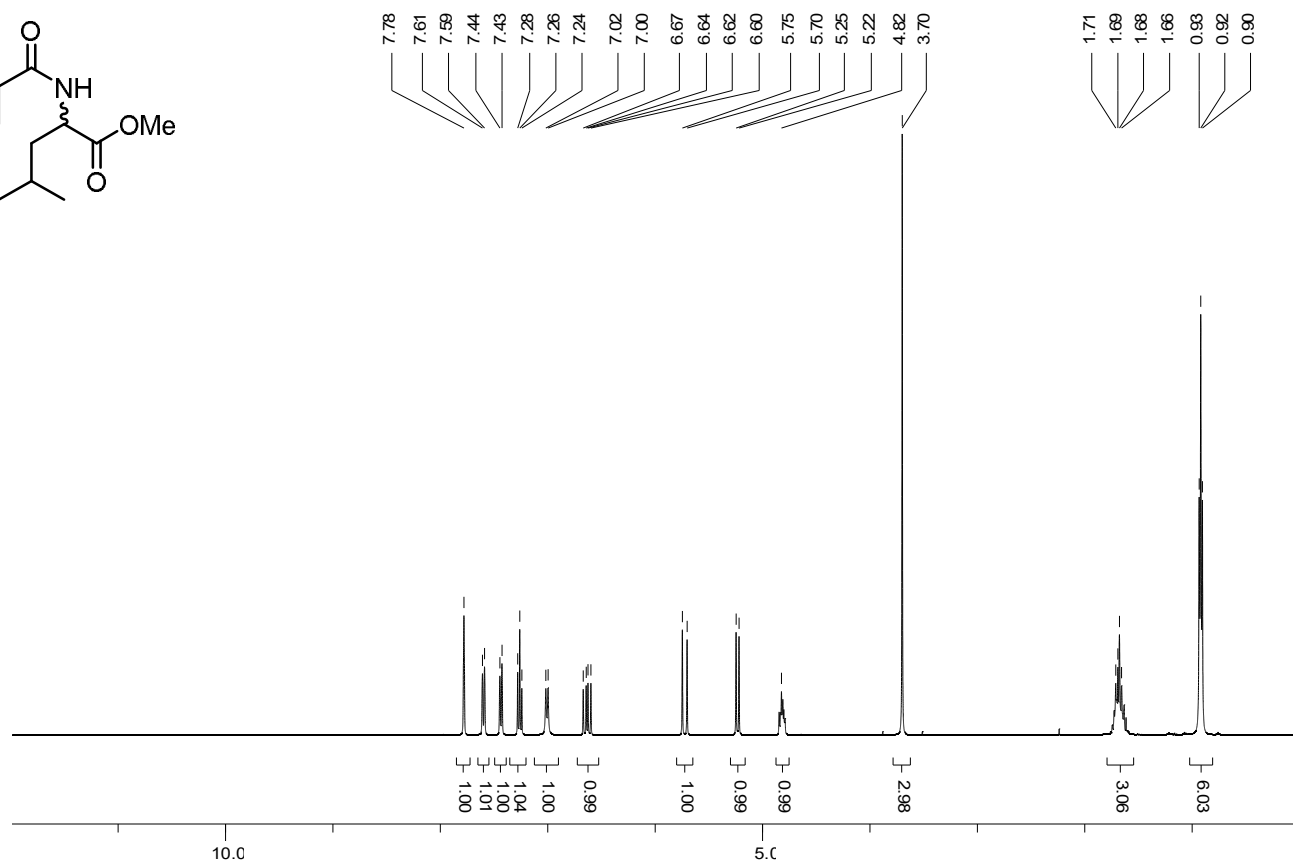
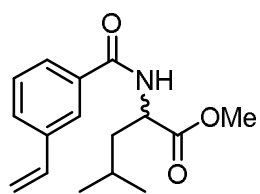
50

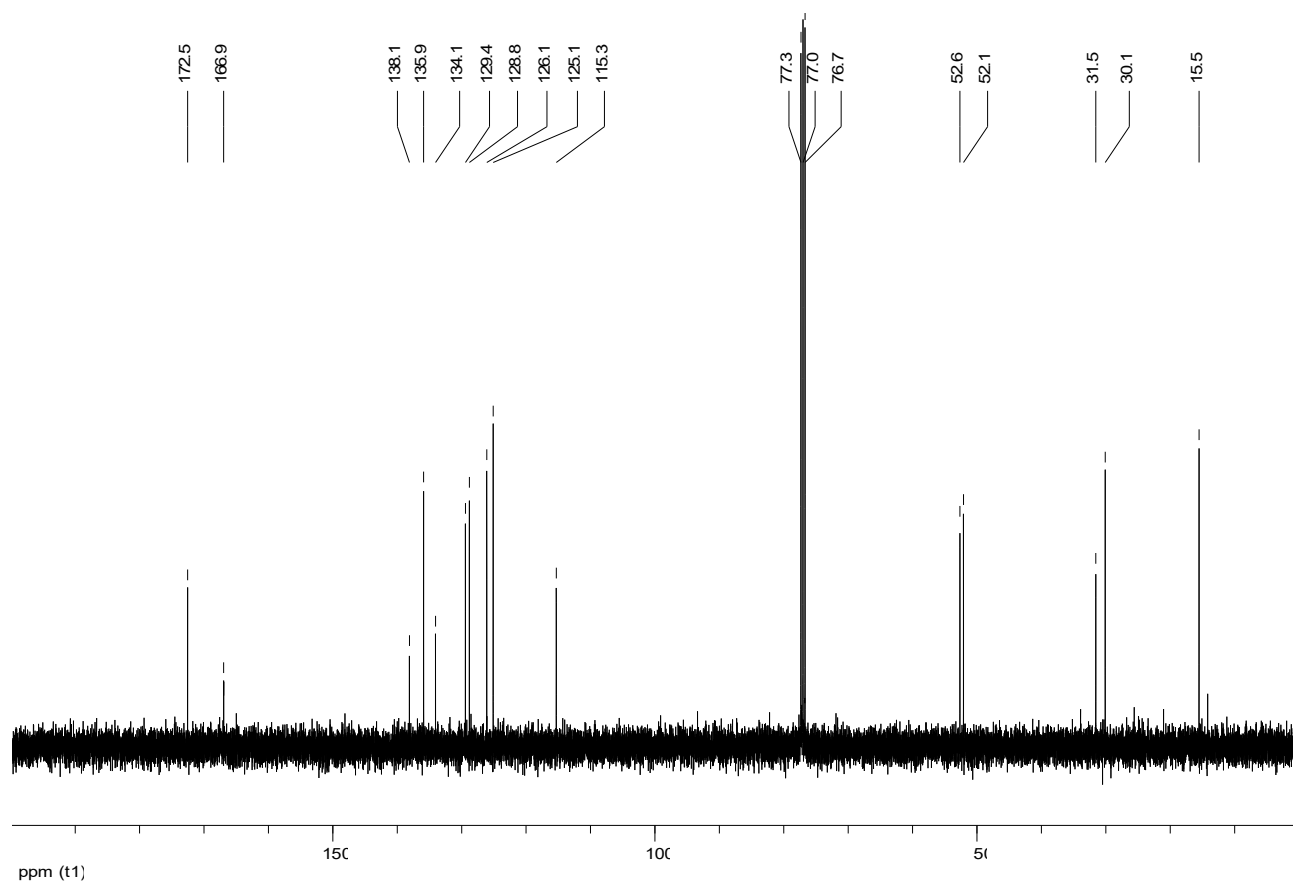
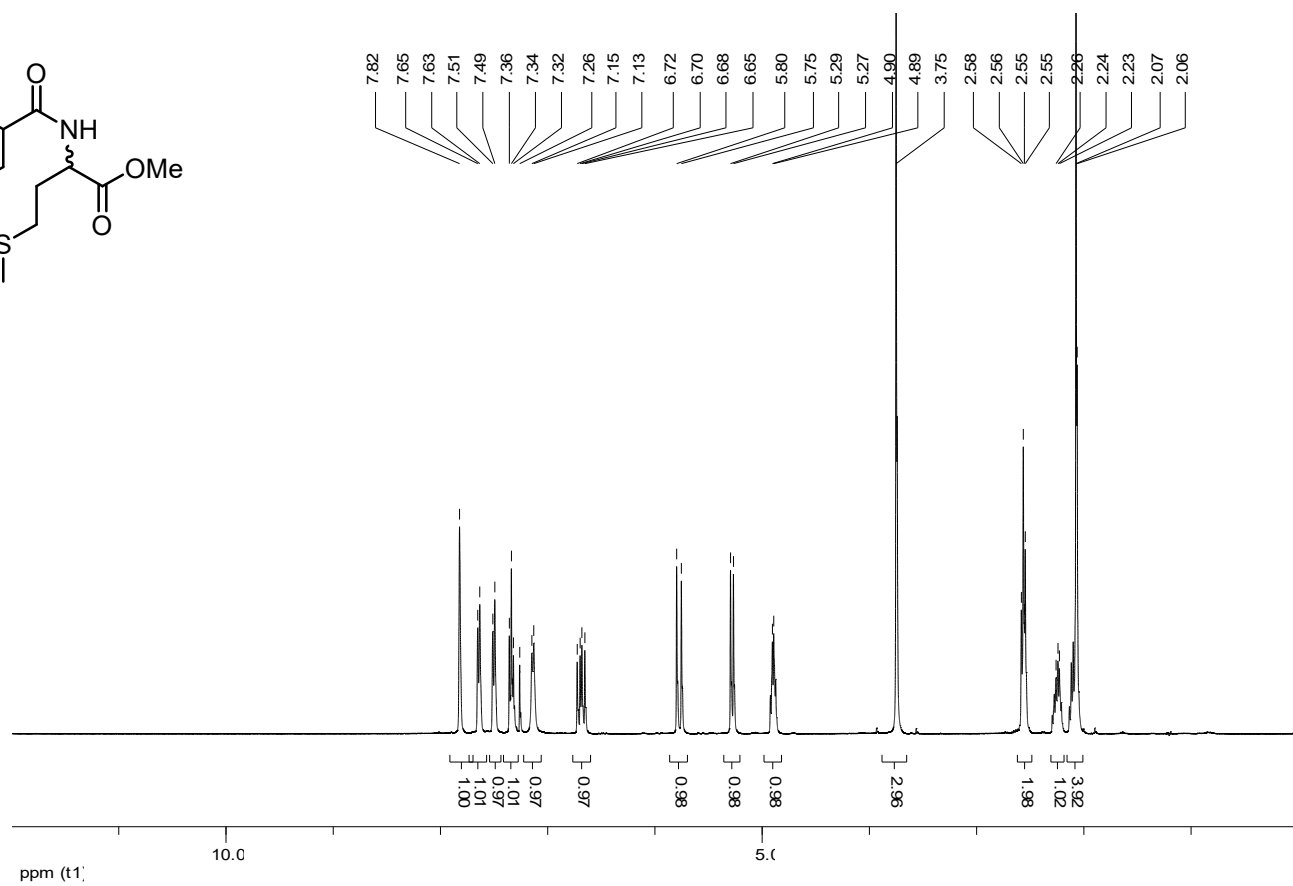
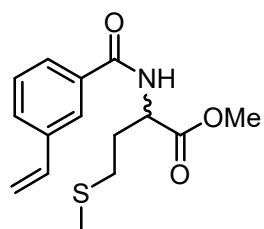


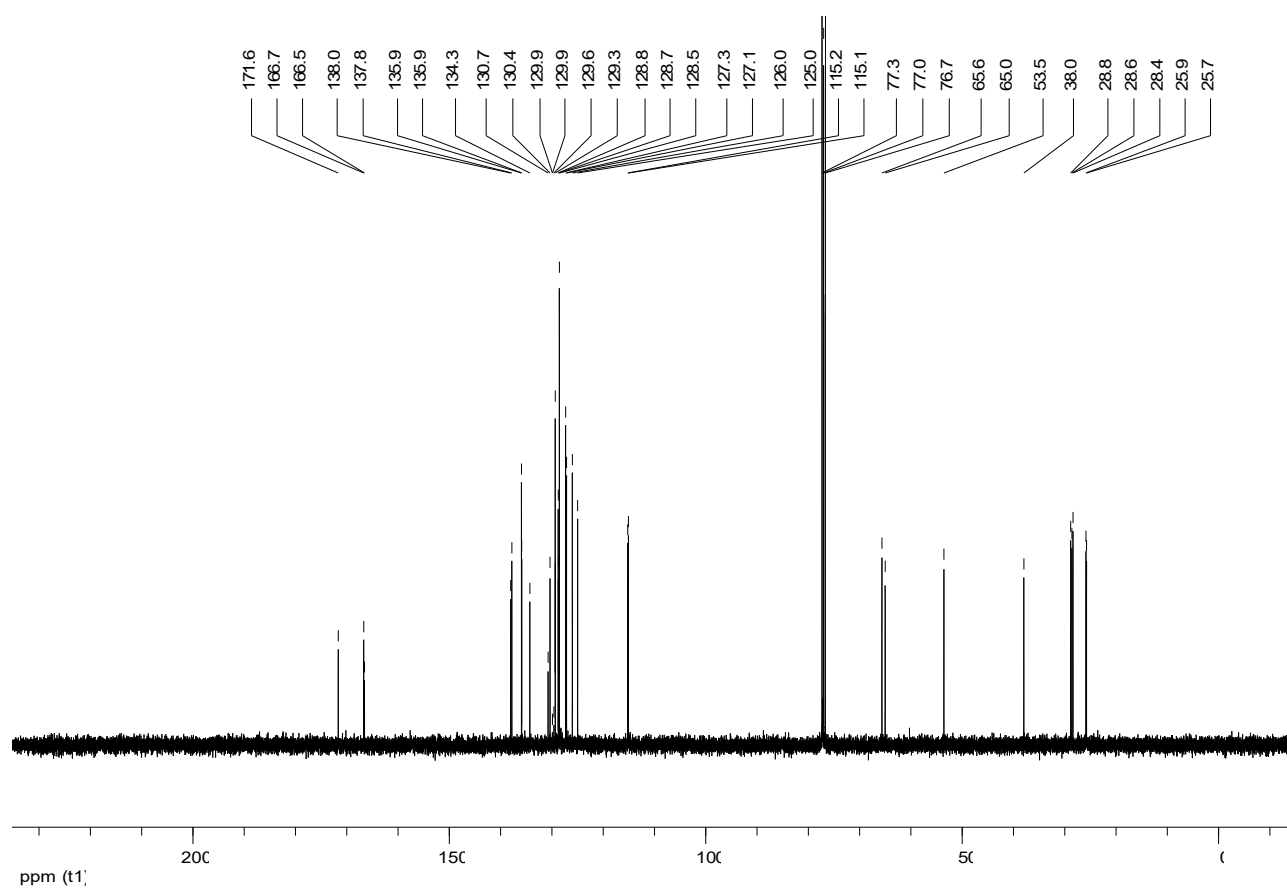
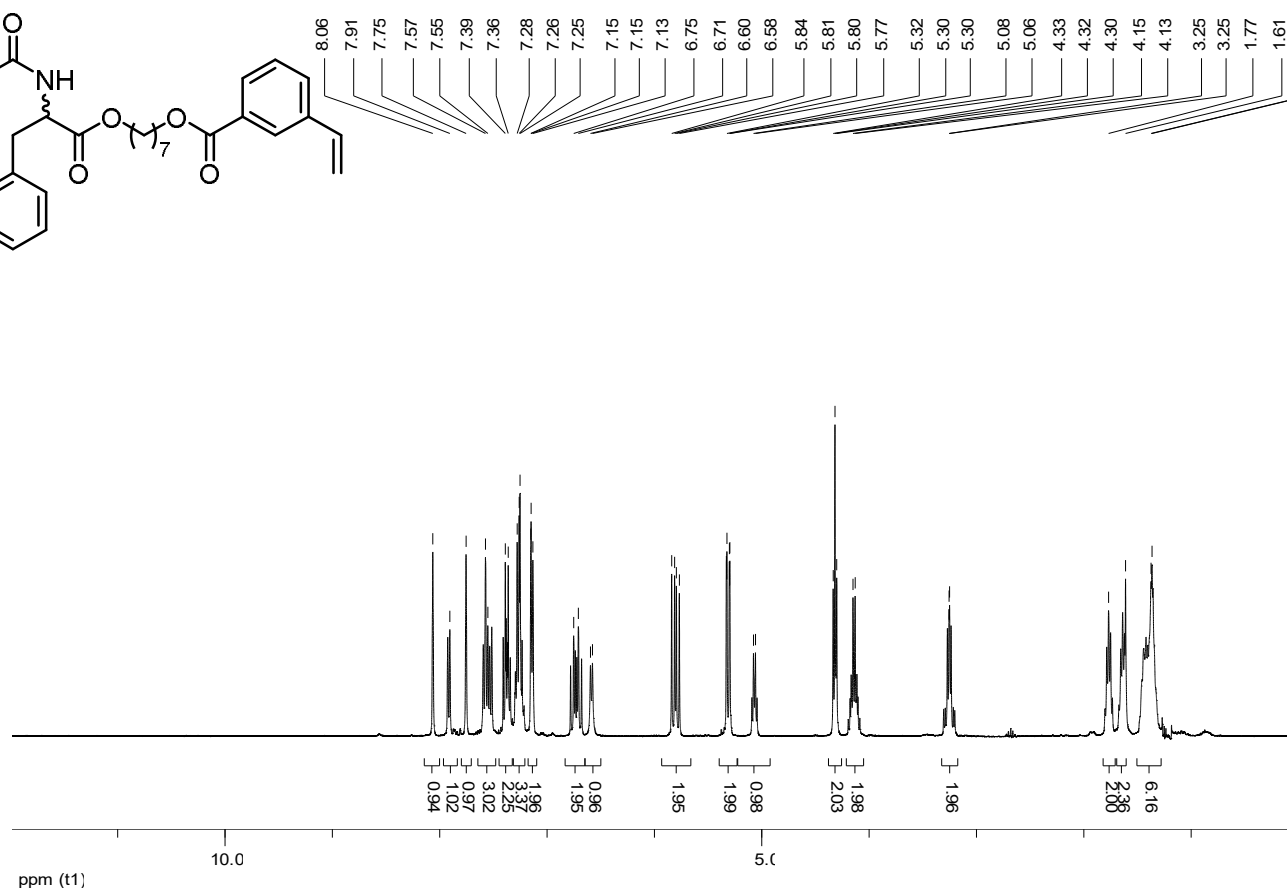
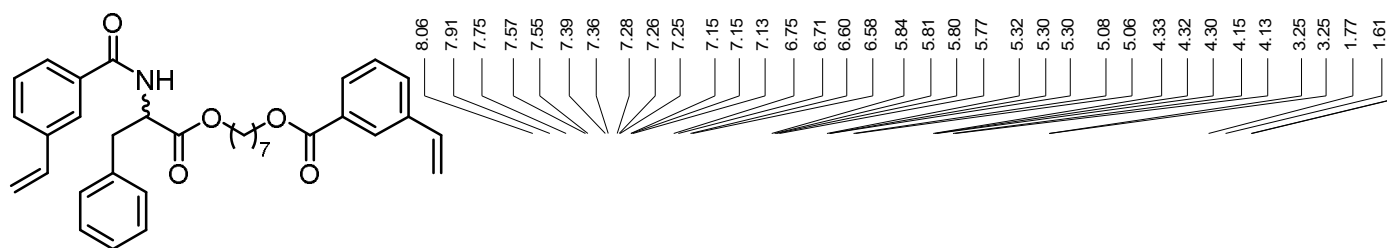


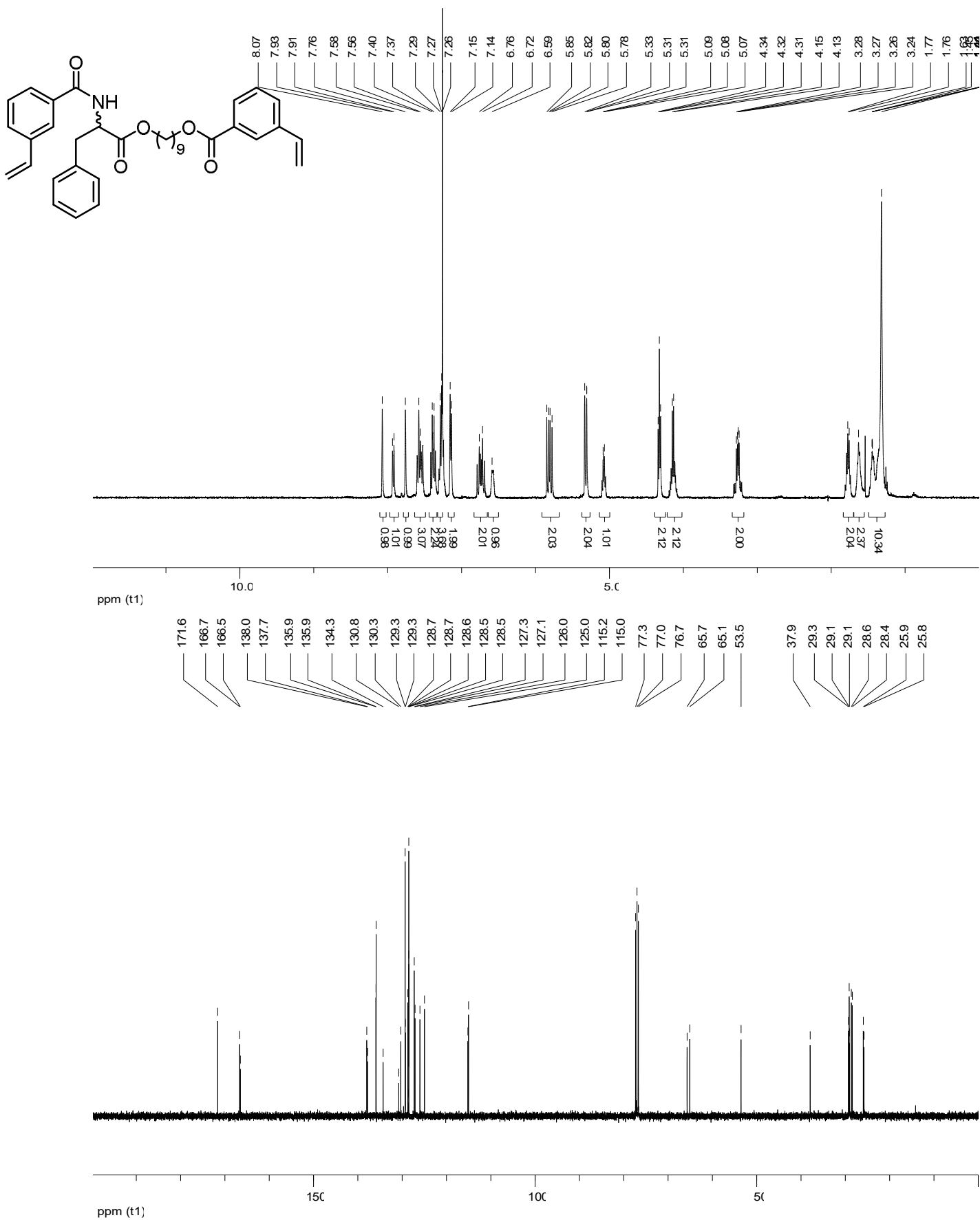


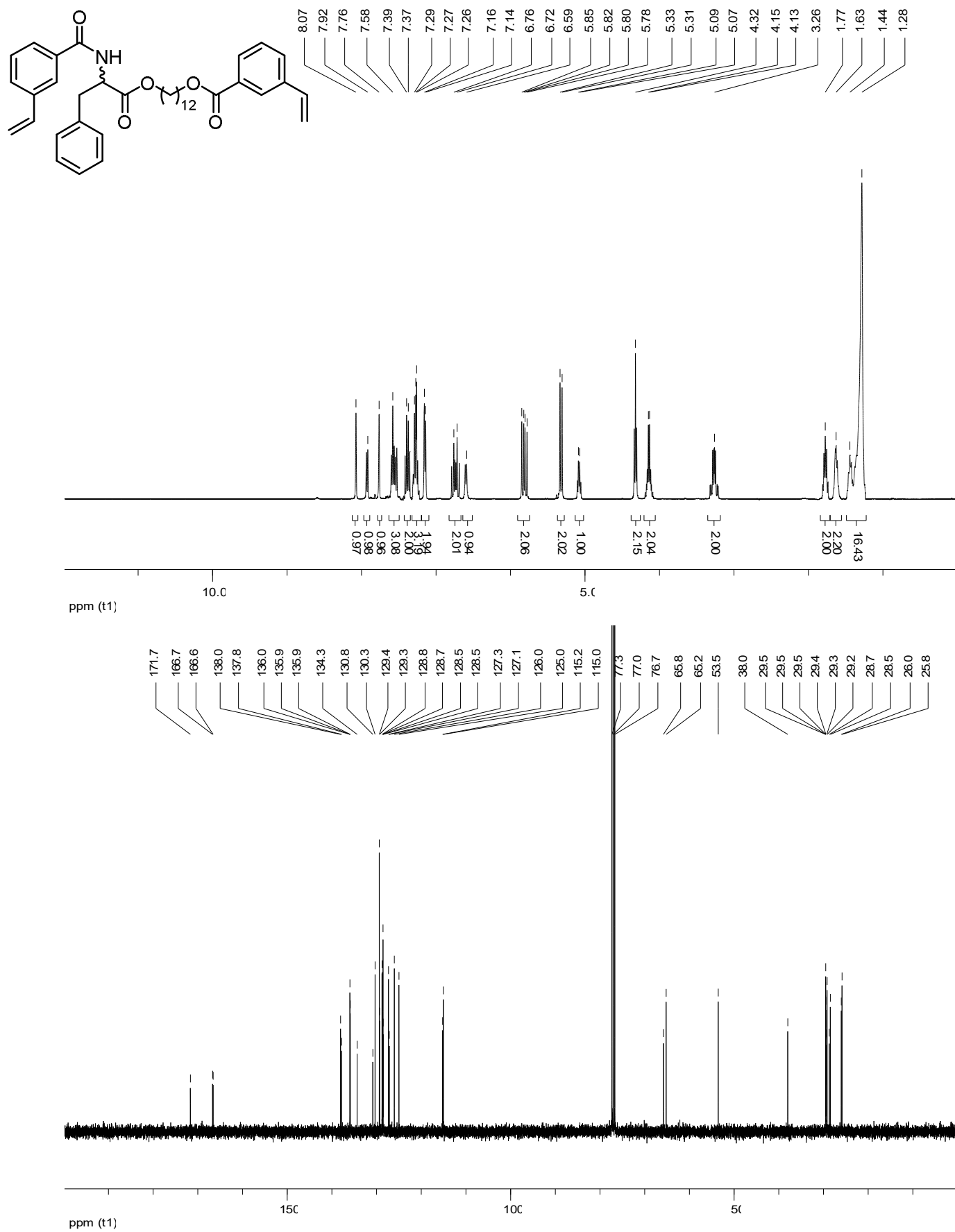


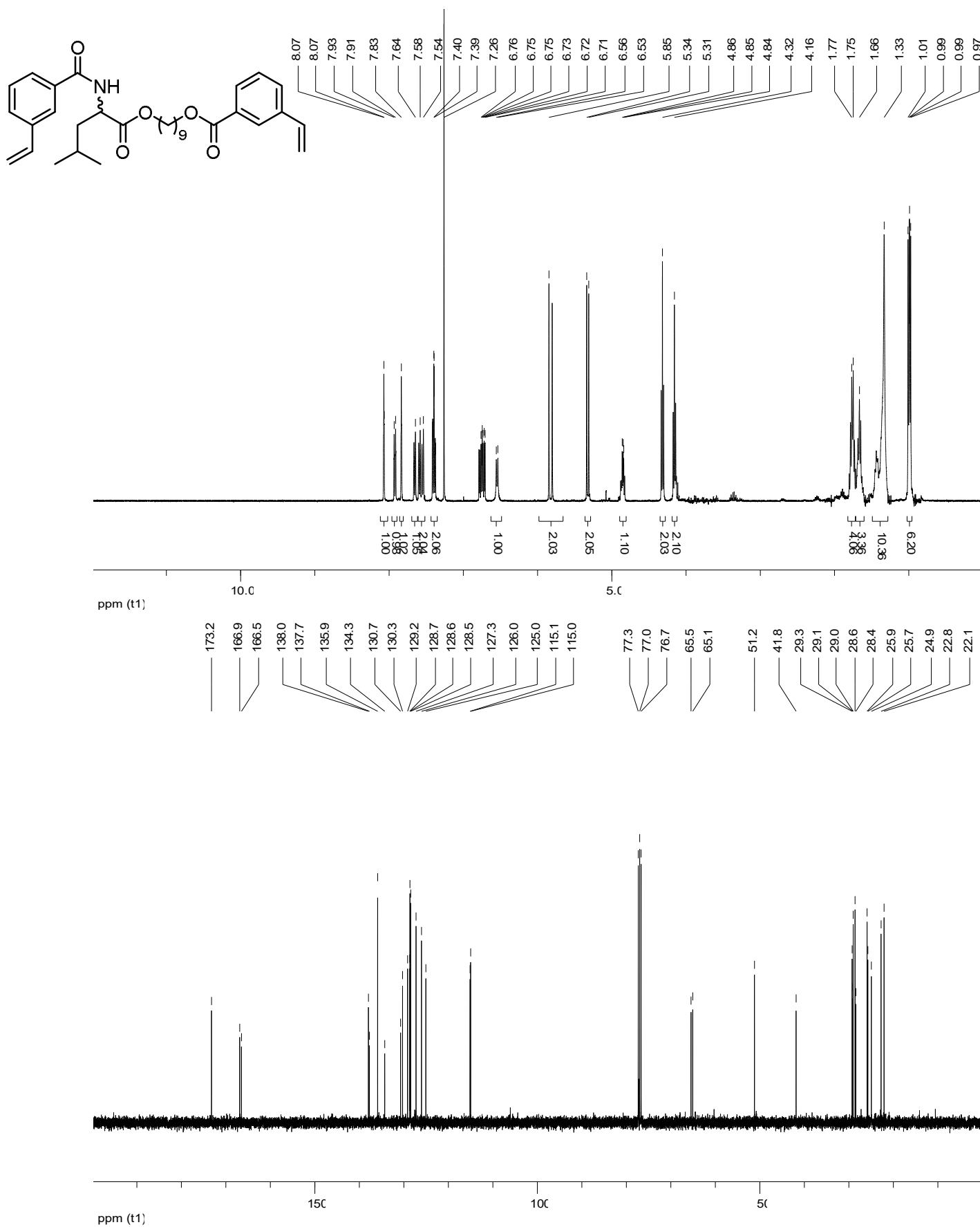


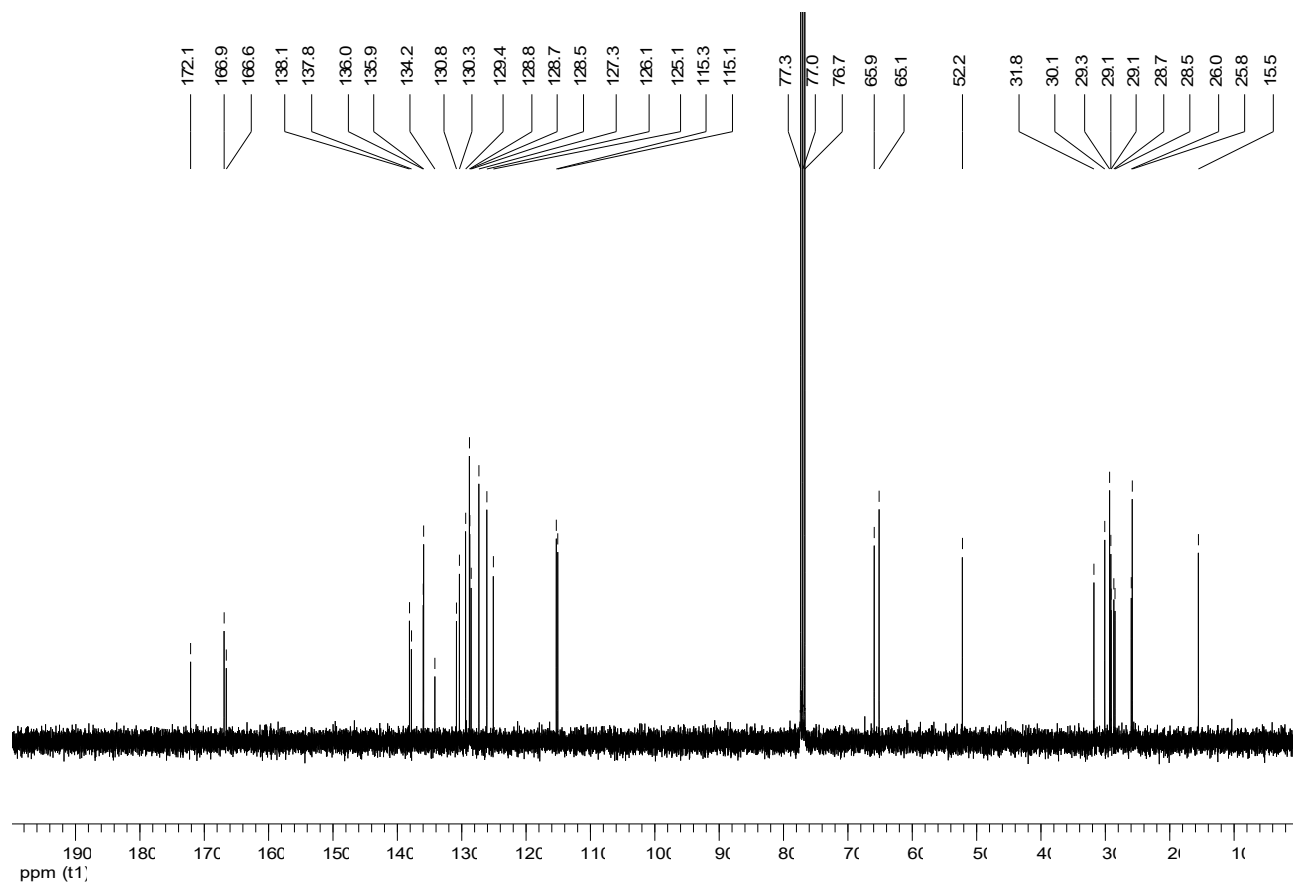
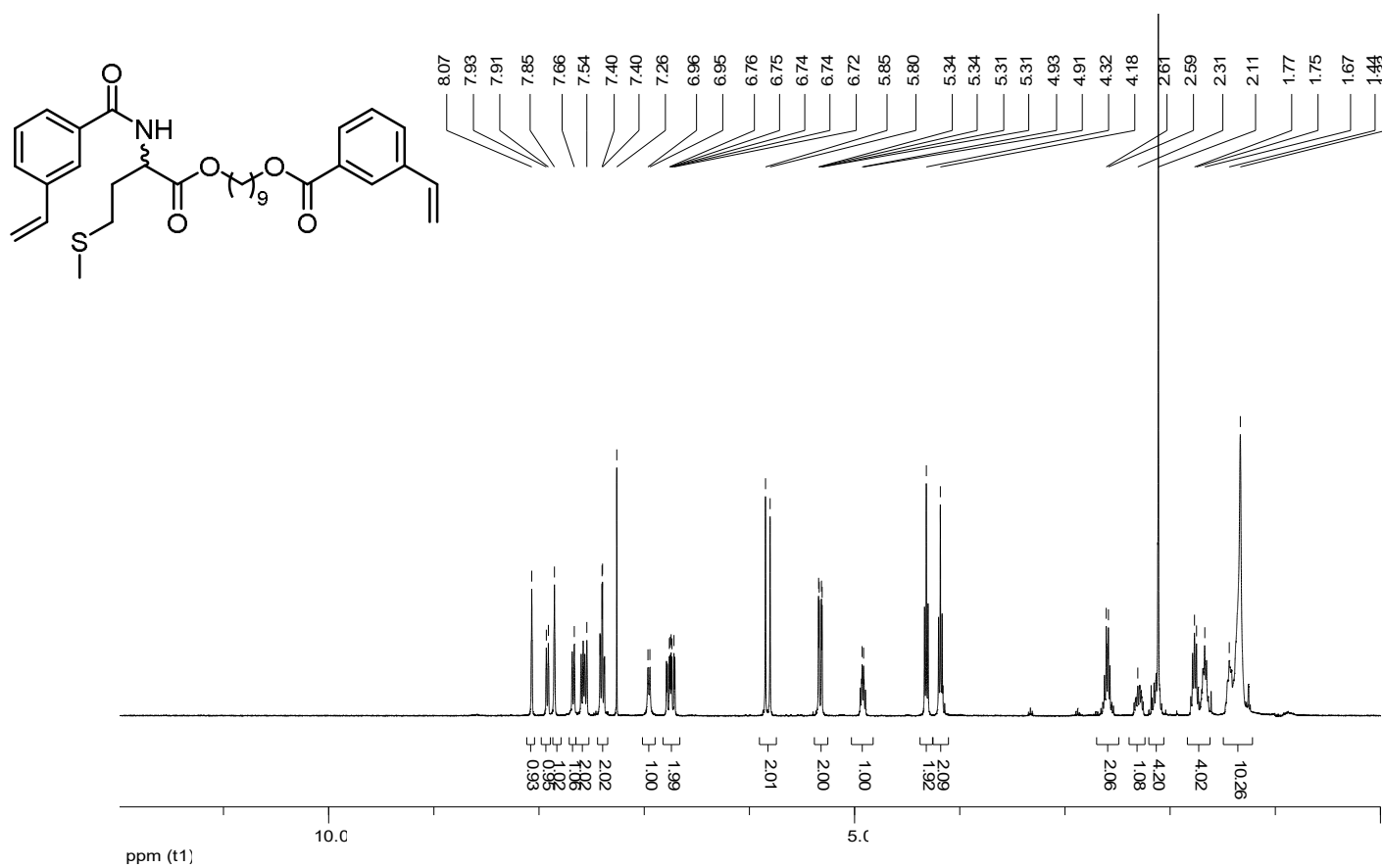


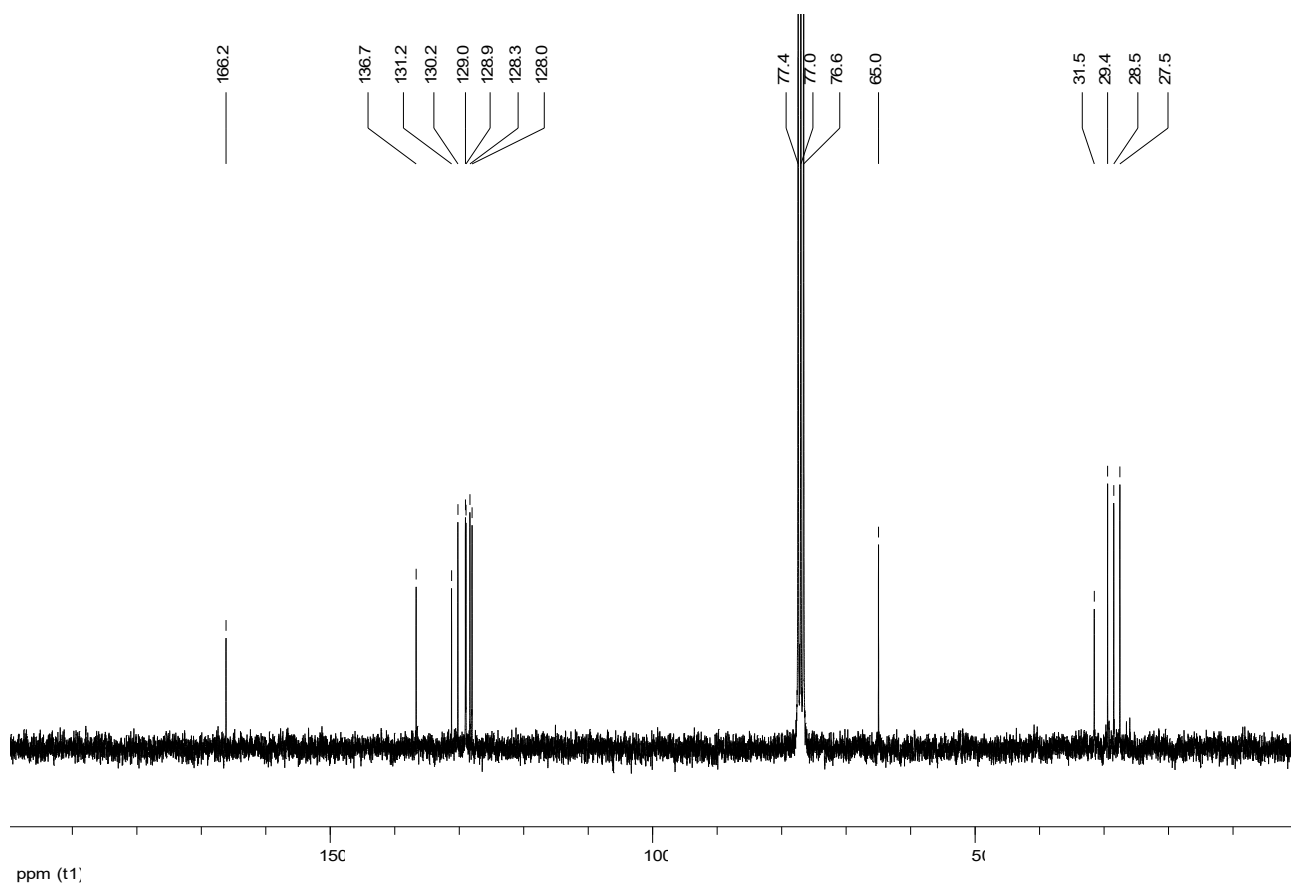
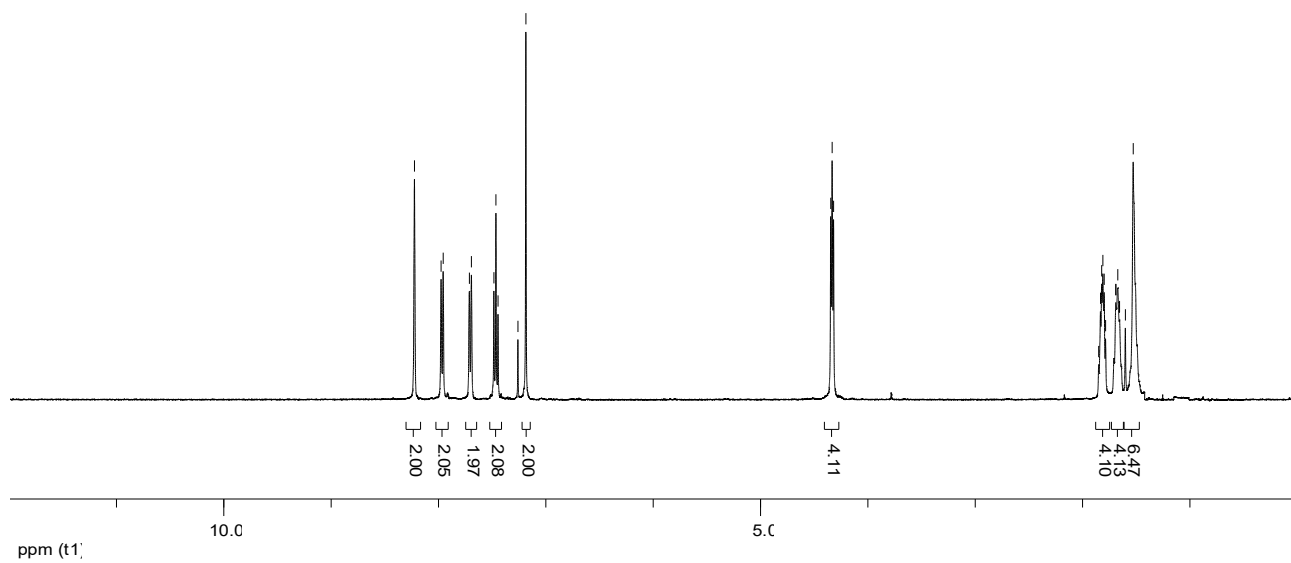
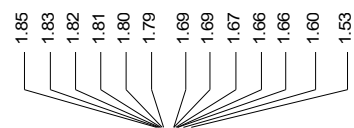
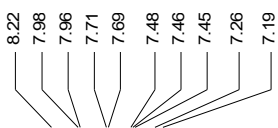
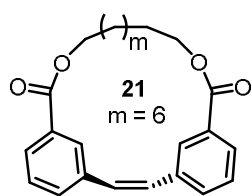


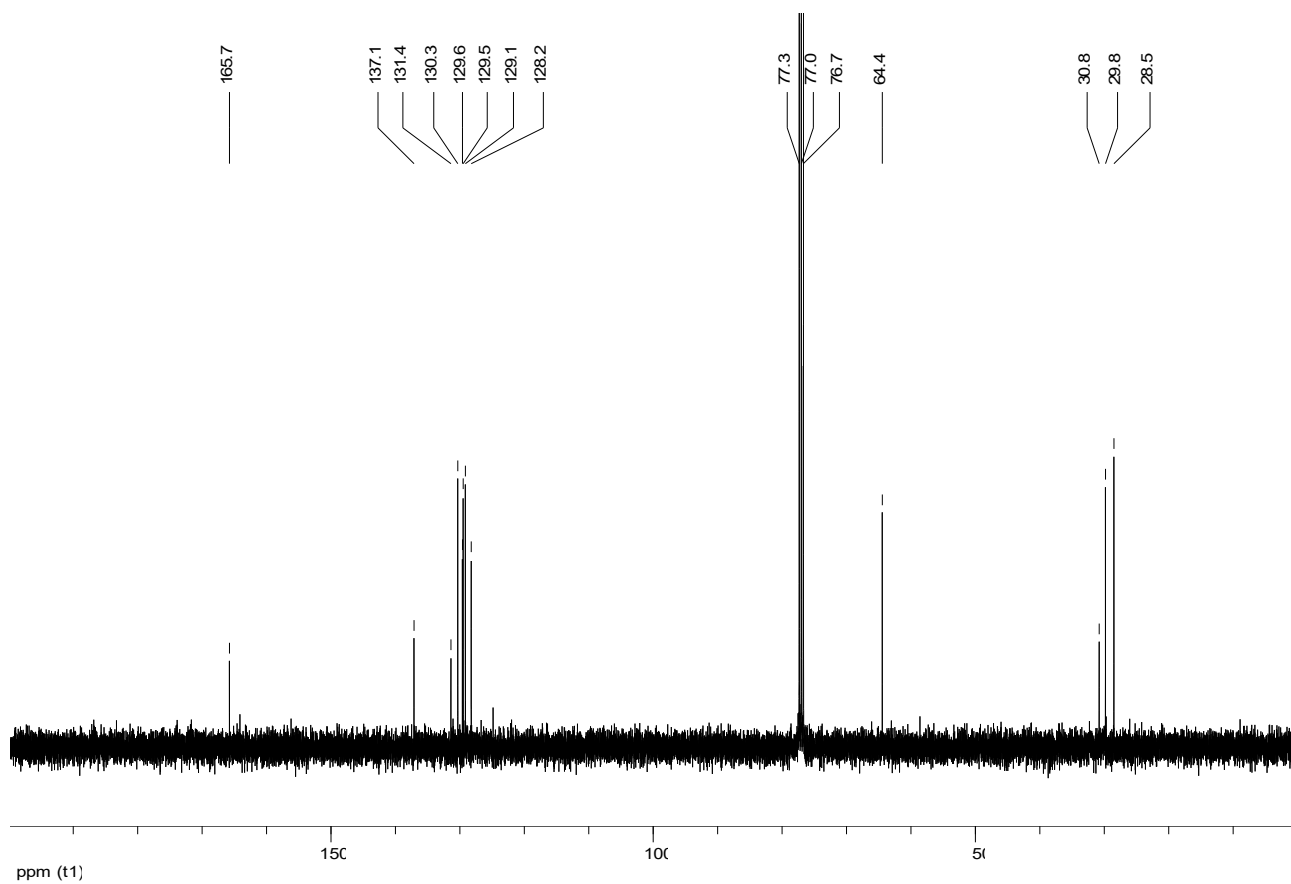
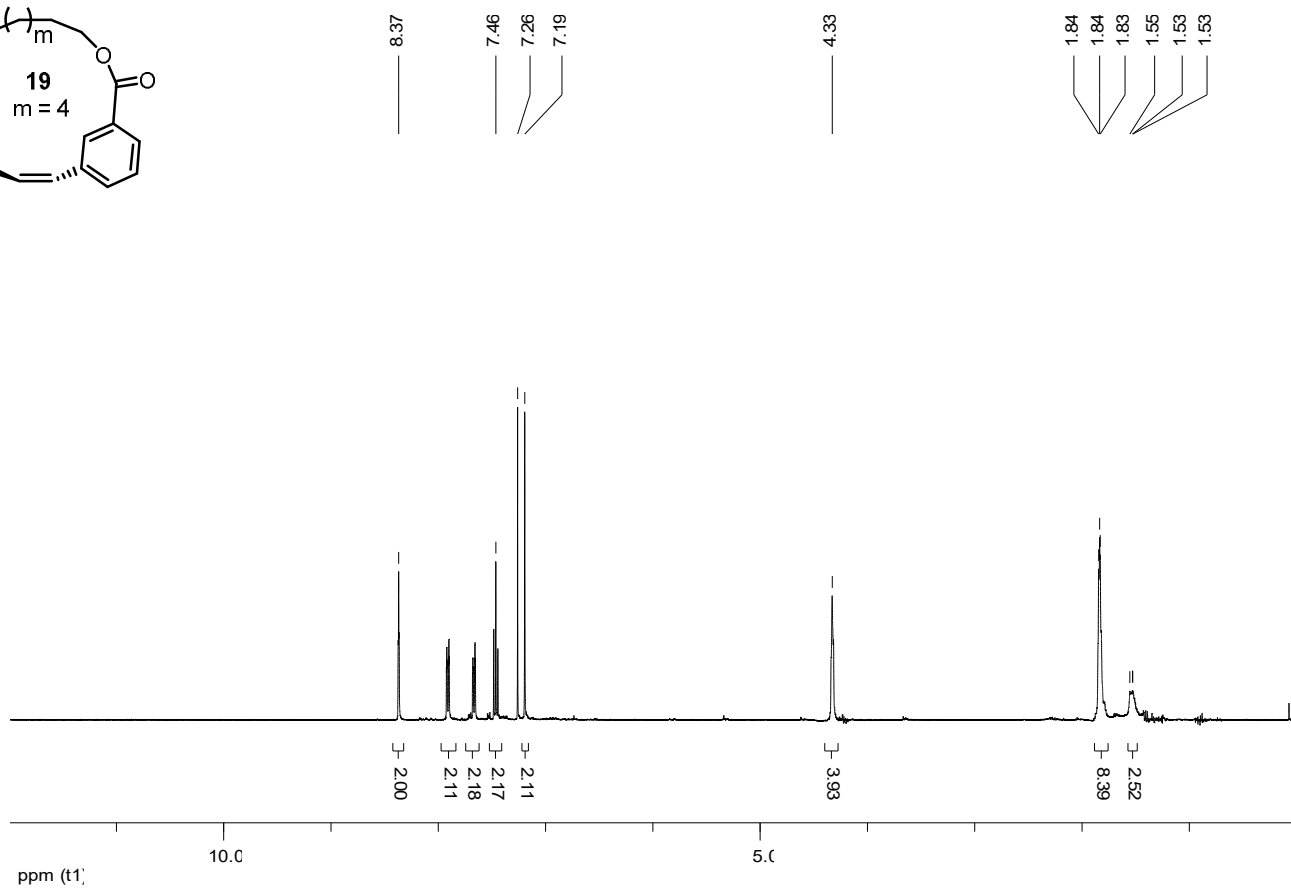
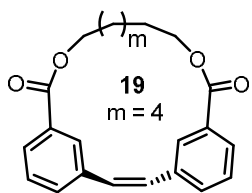


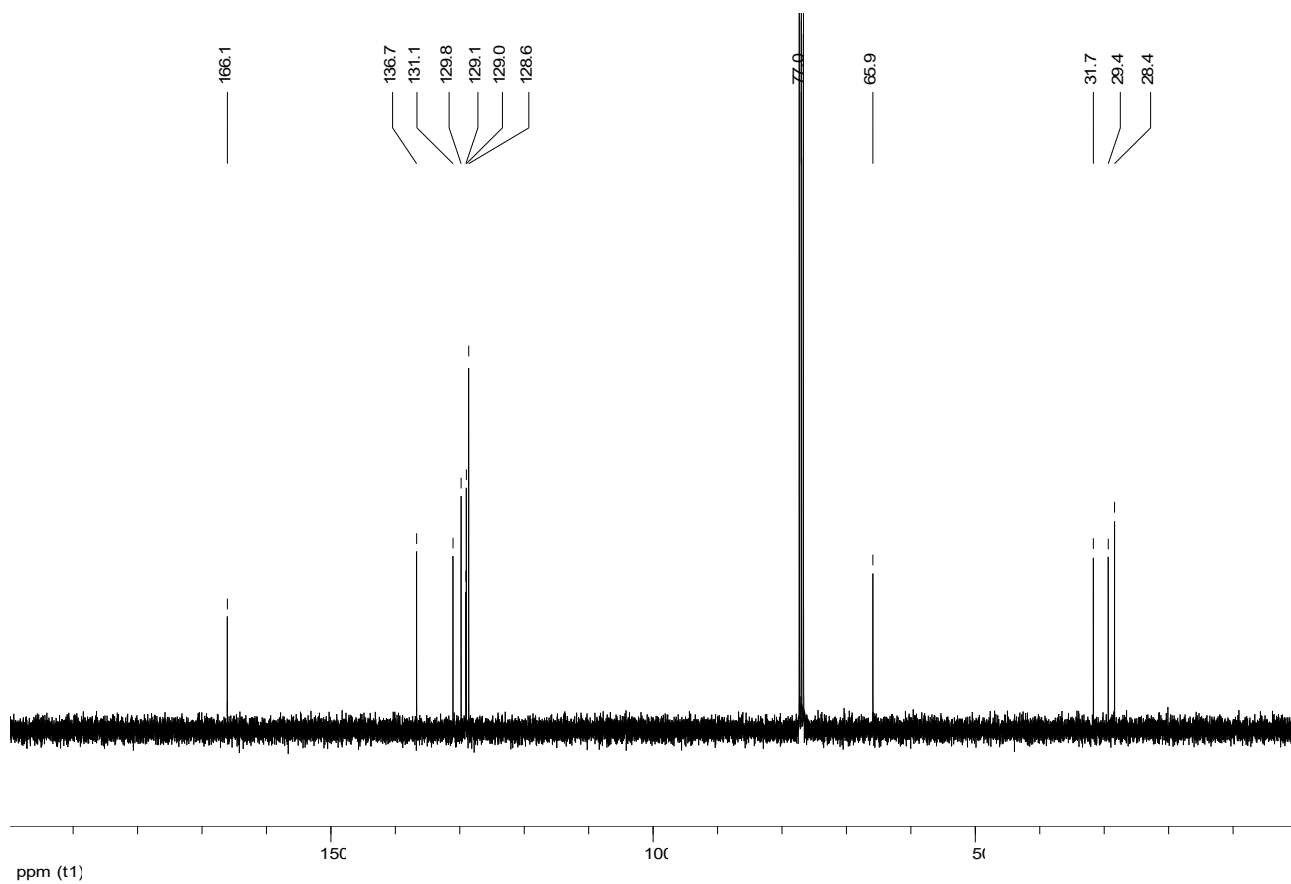
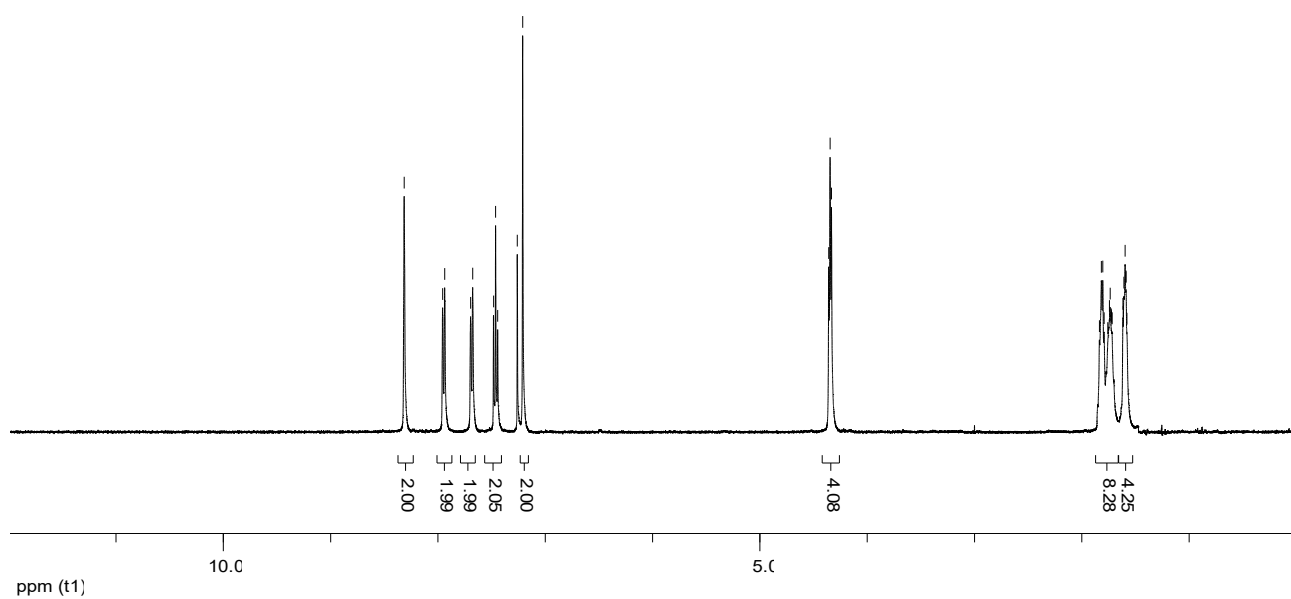
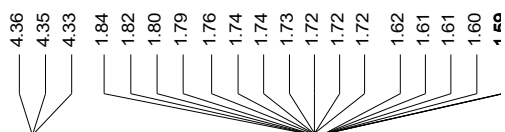
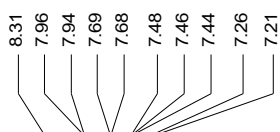
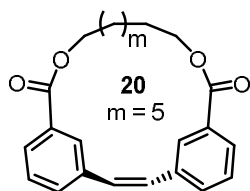


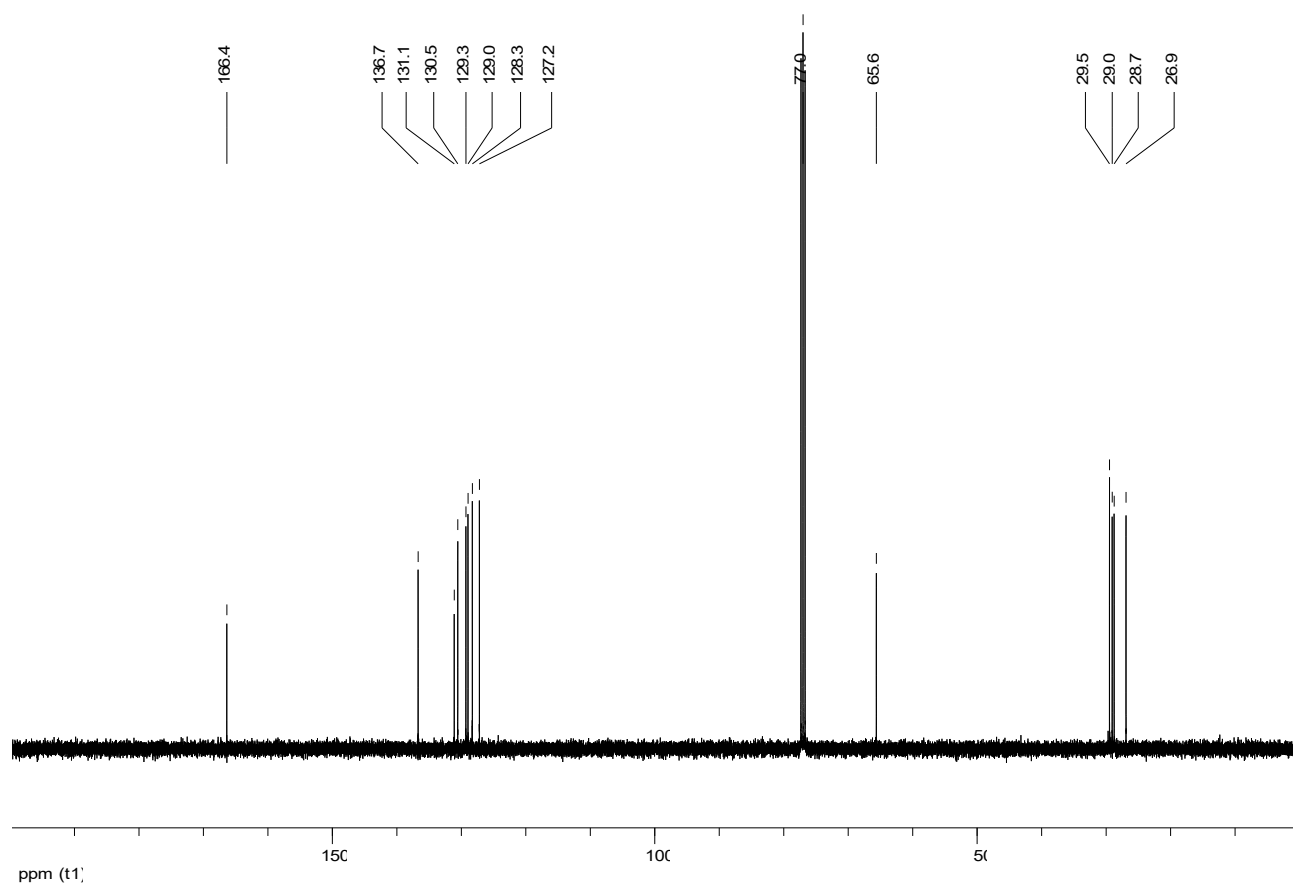
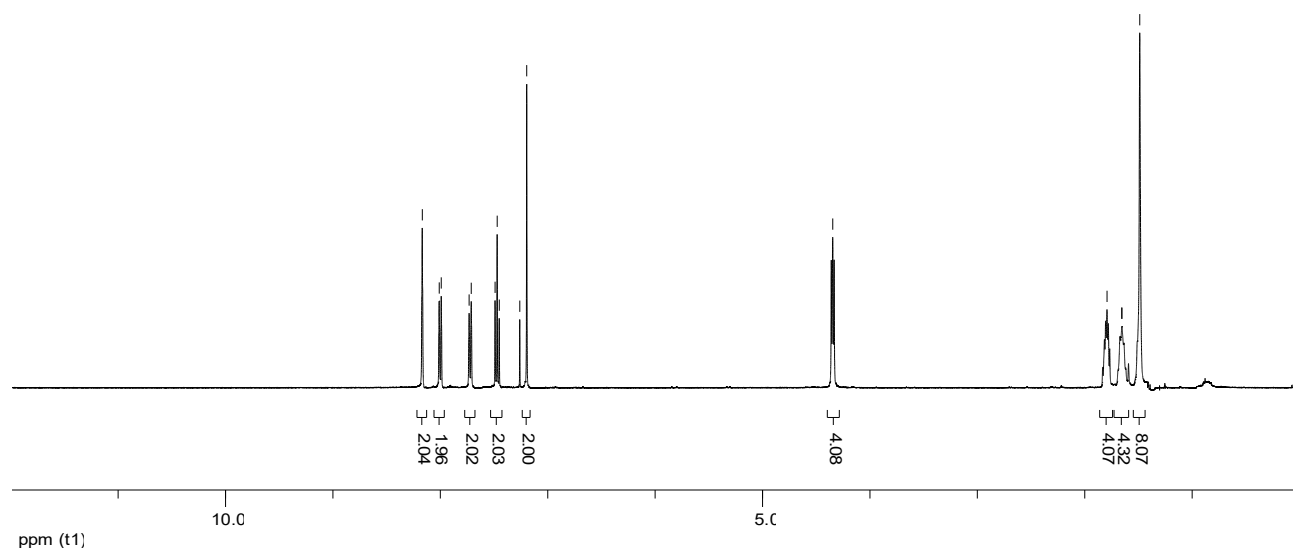
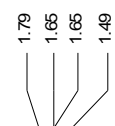
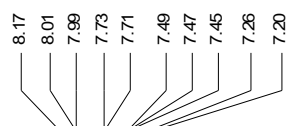
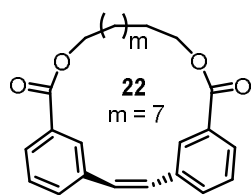


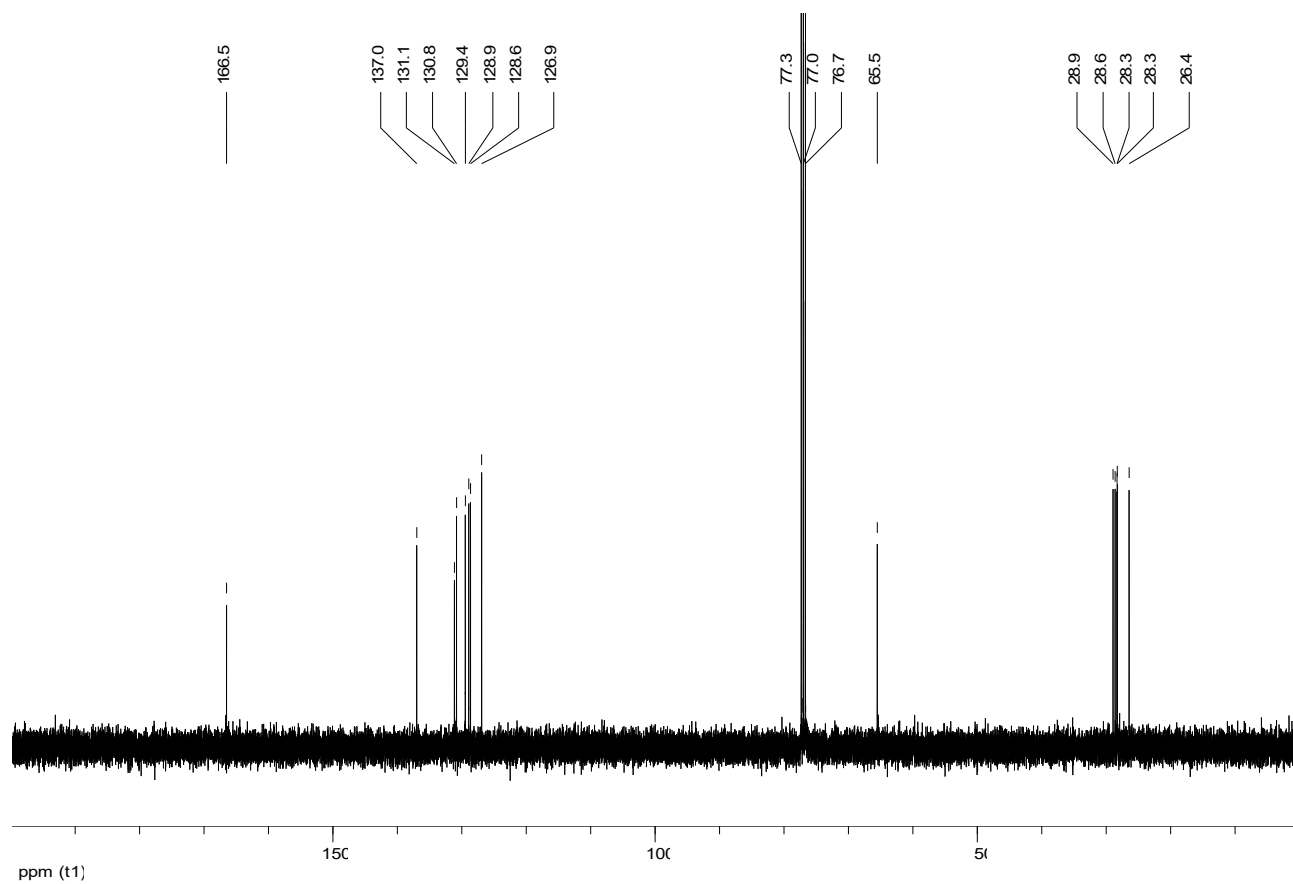
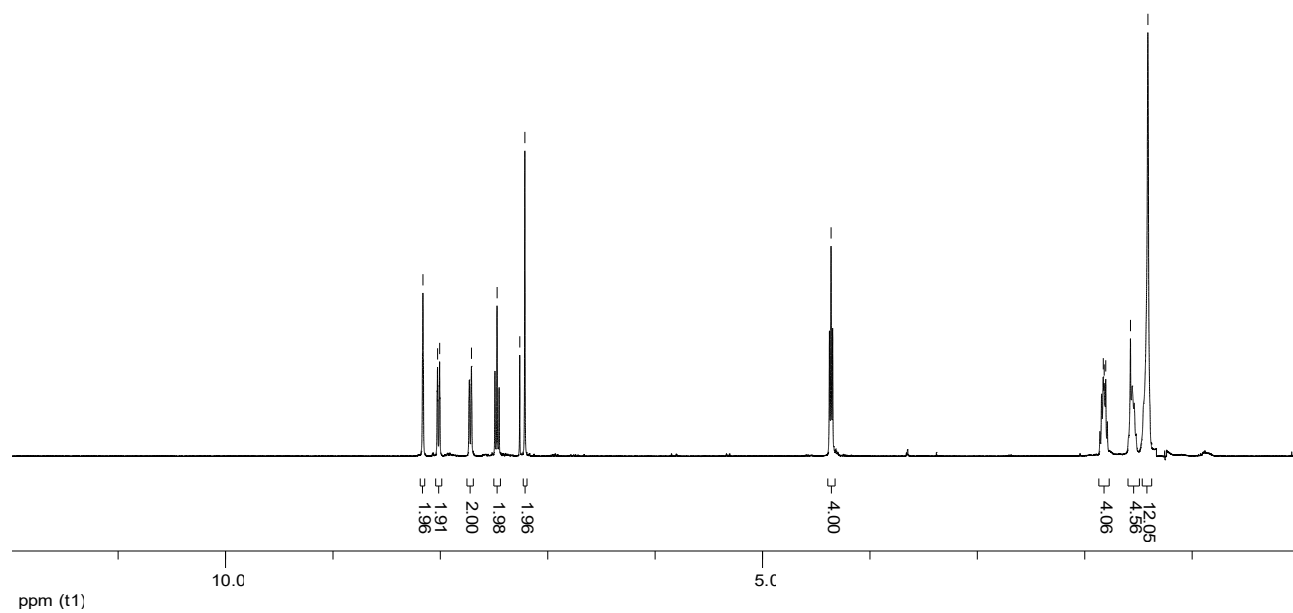
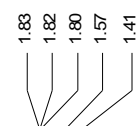
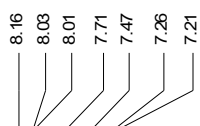
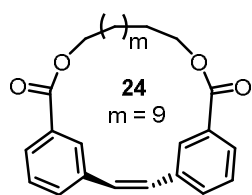


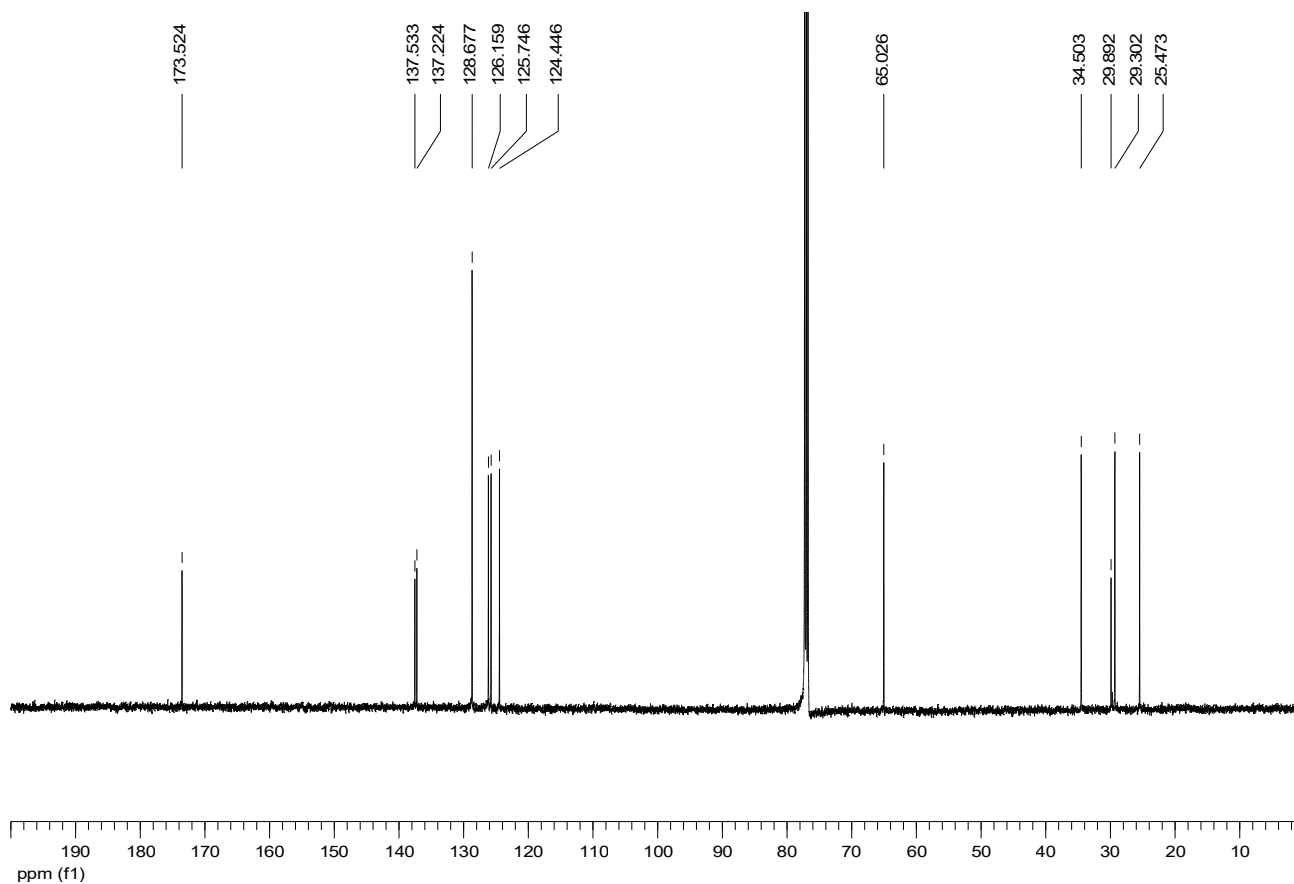
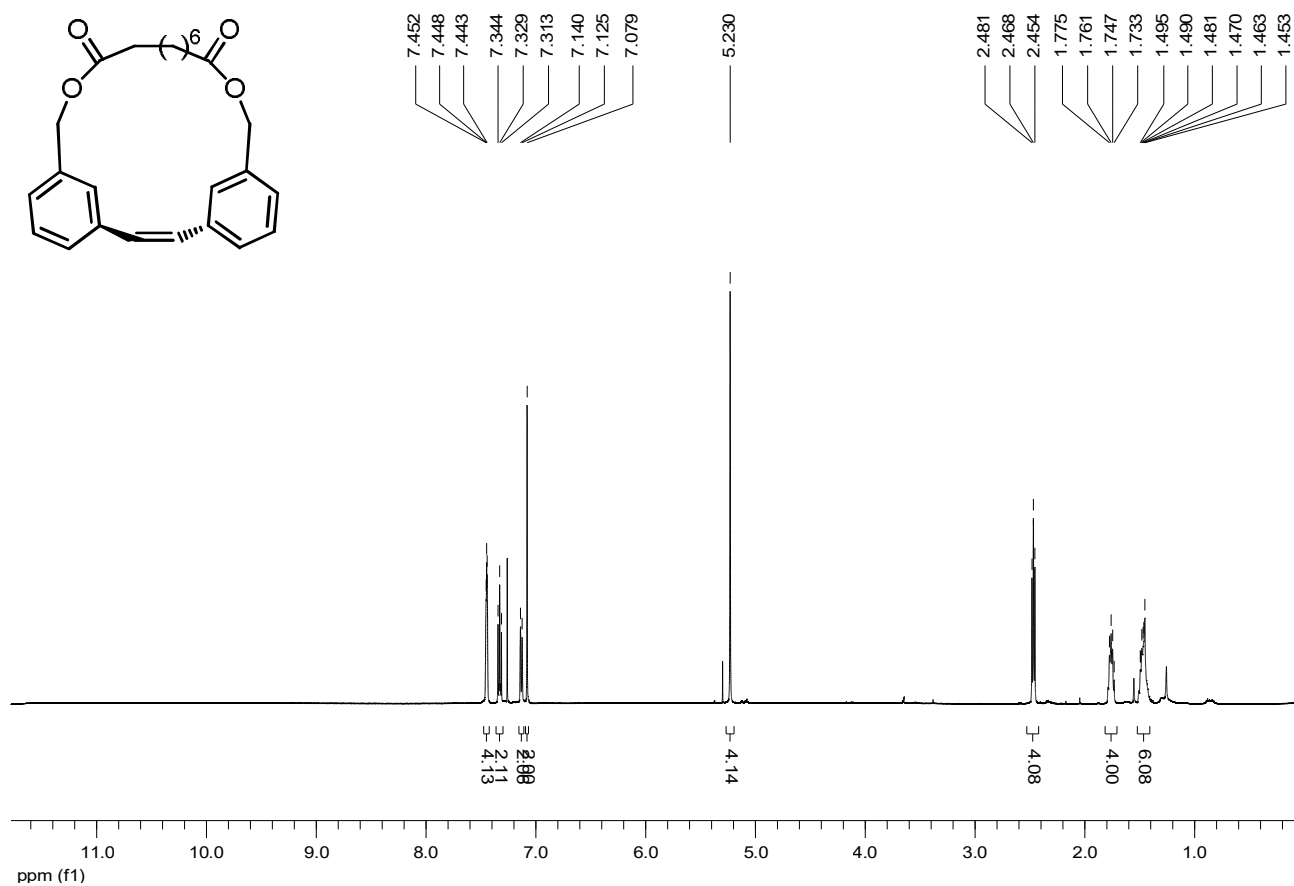
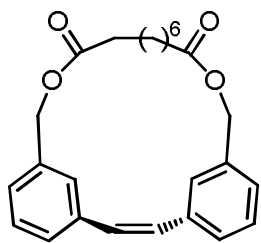


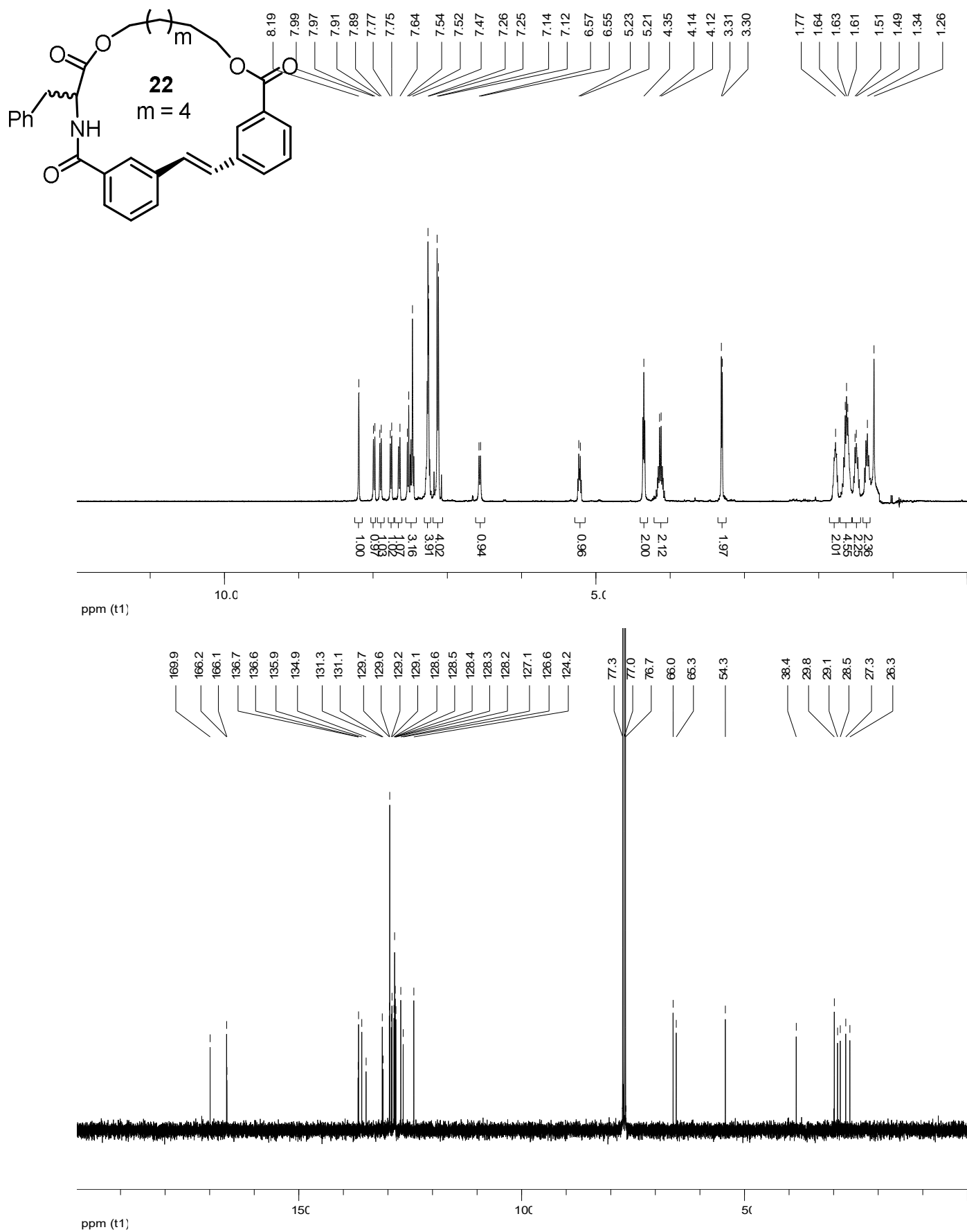


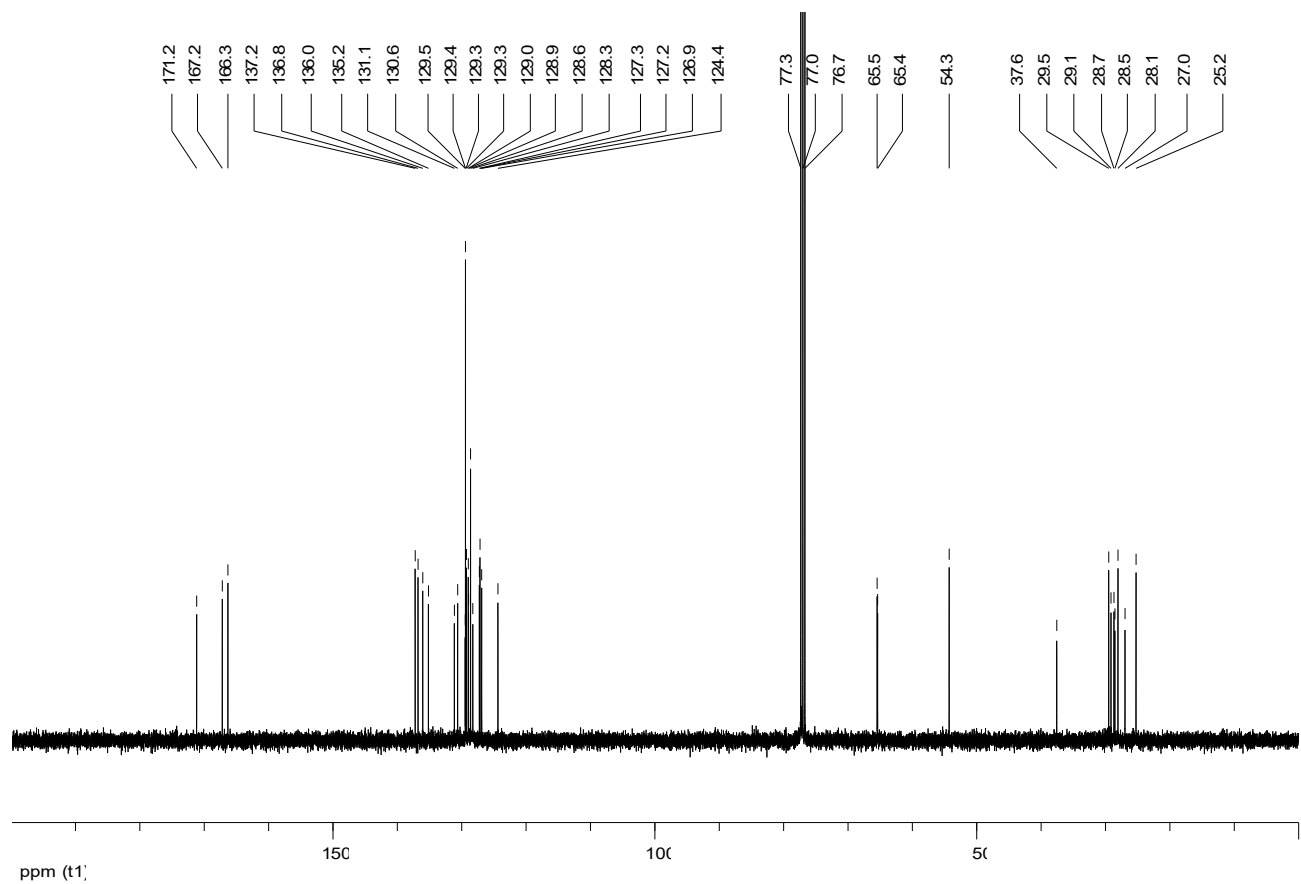
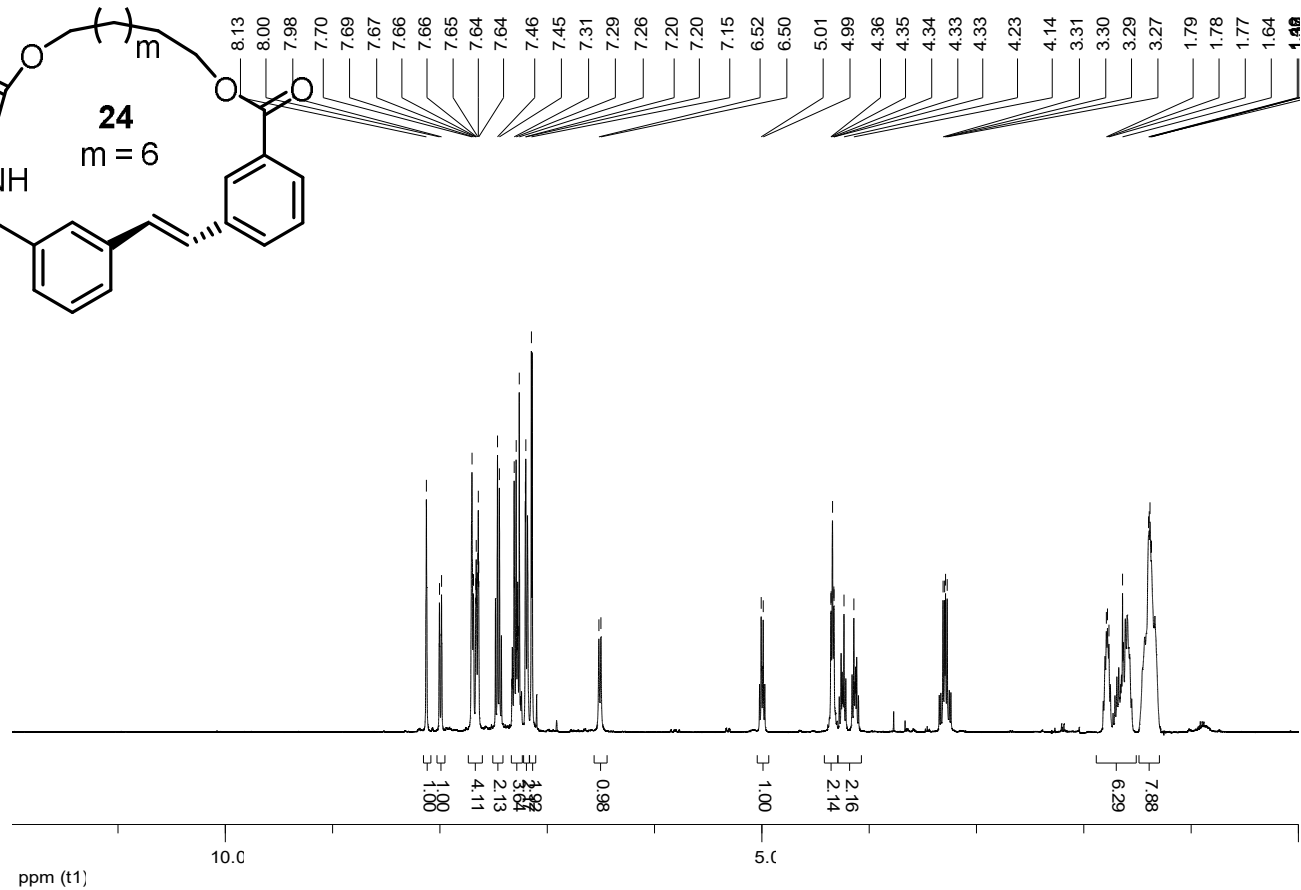
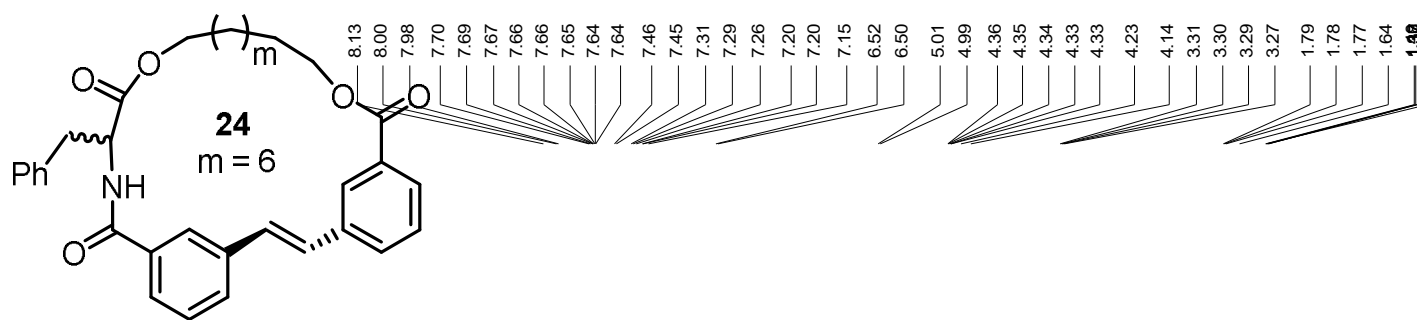


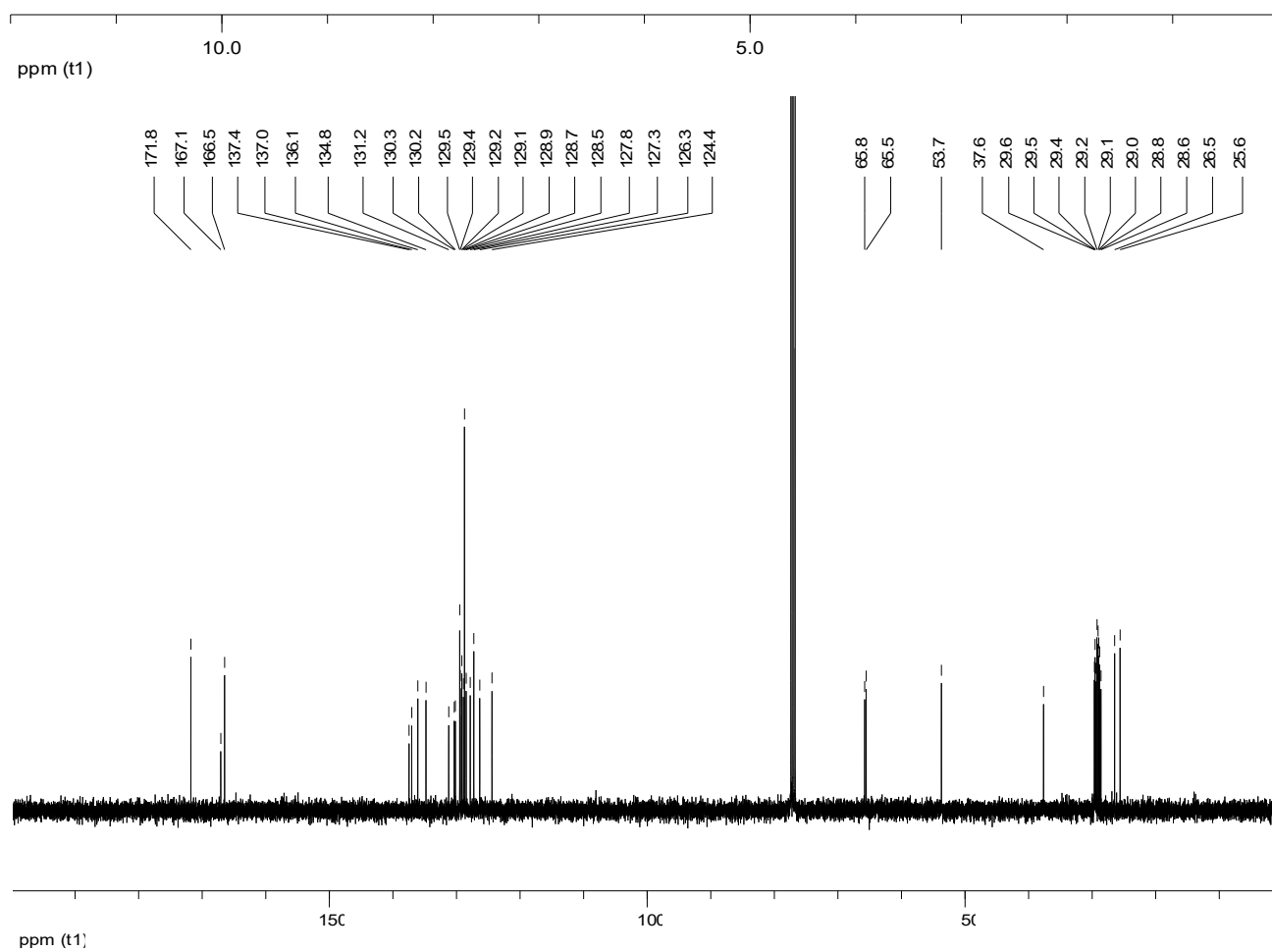
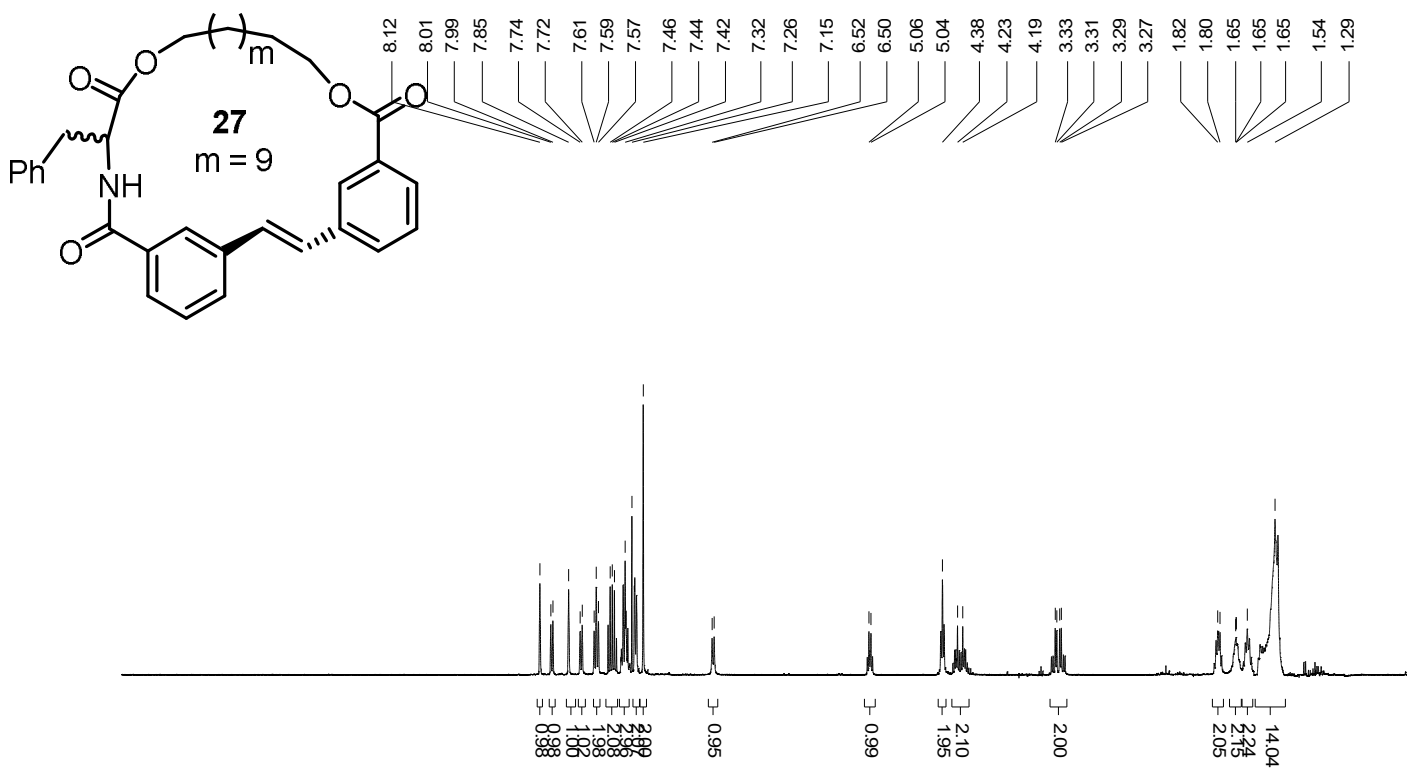


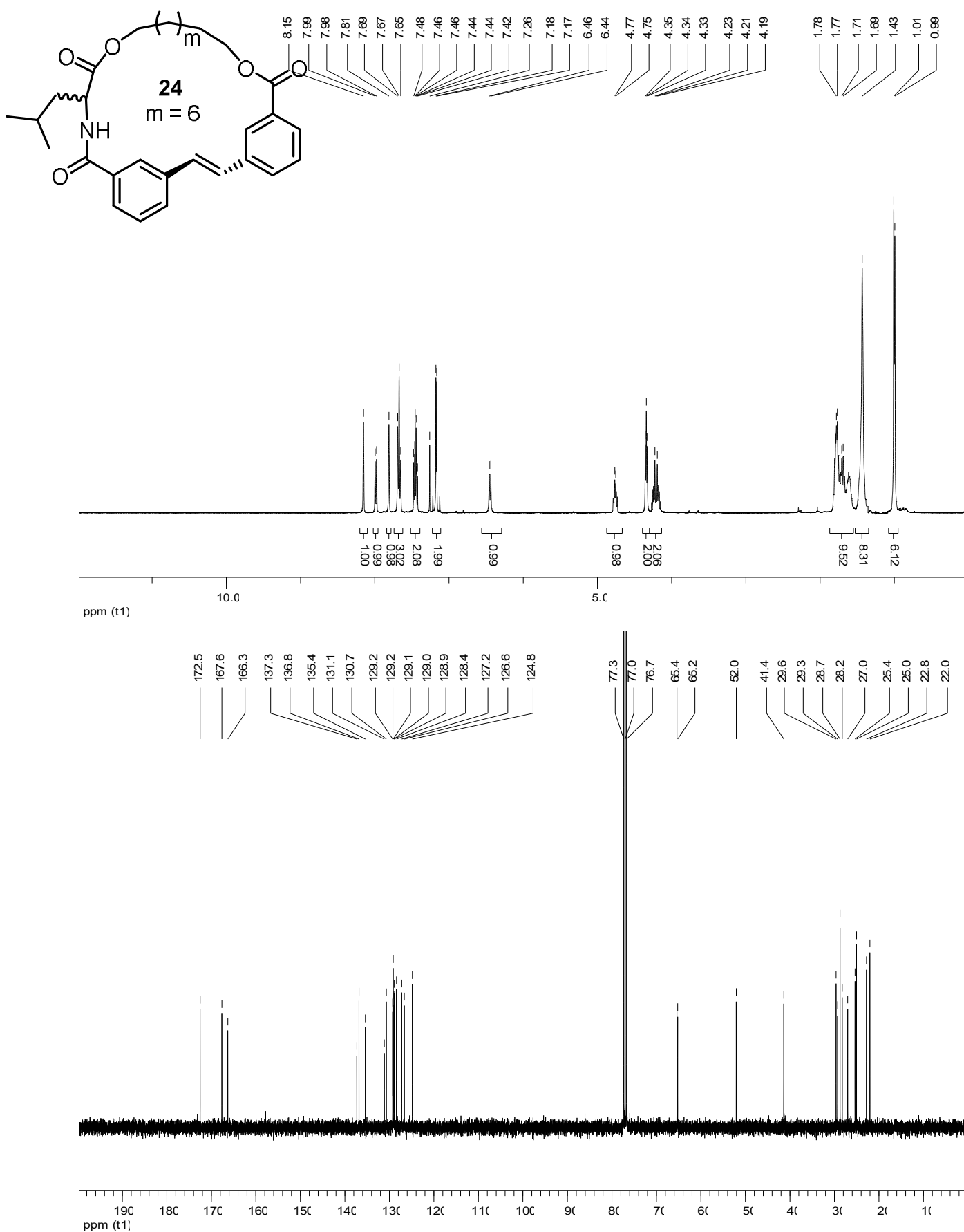


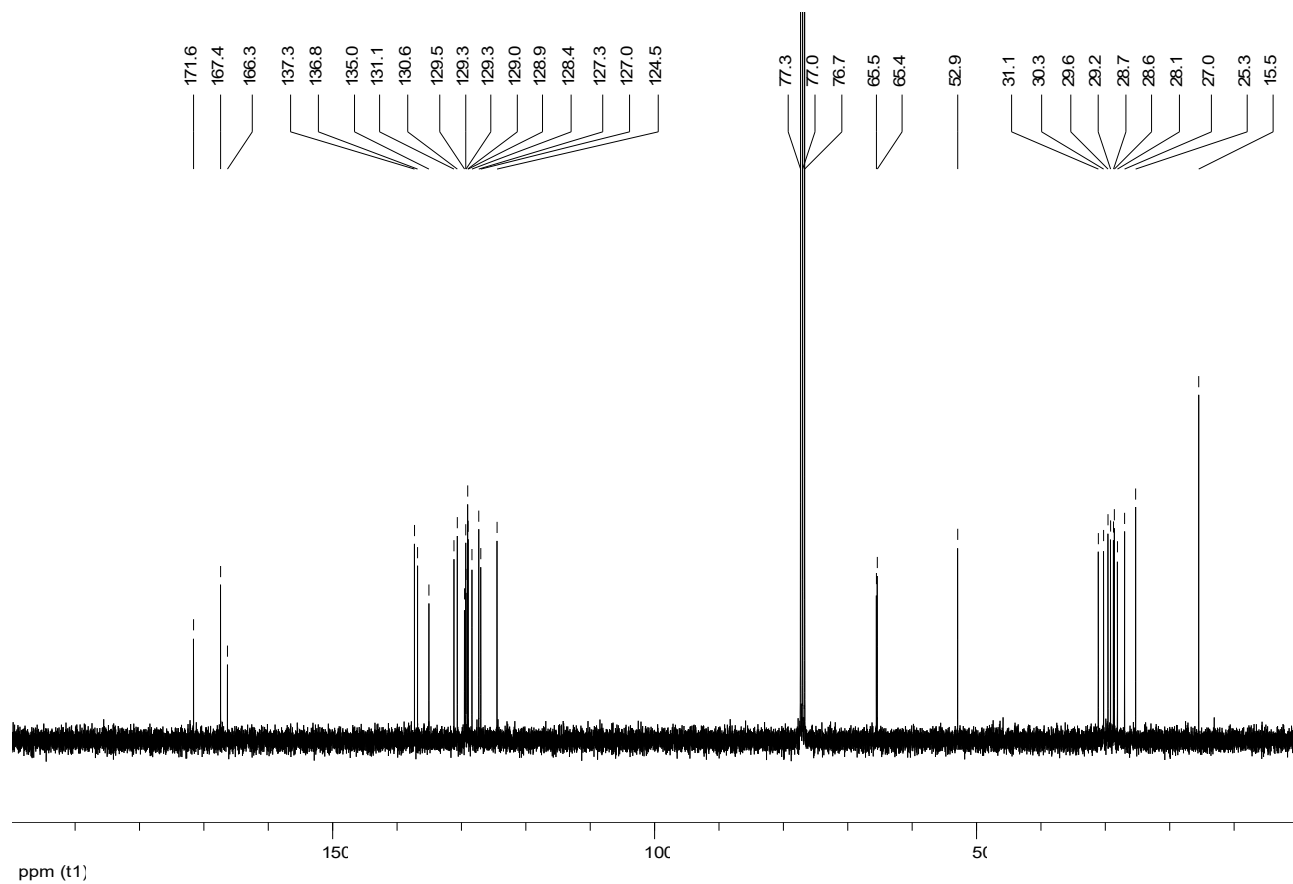
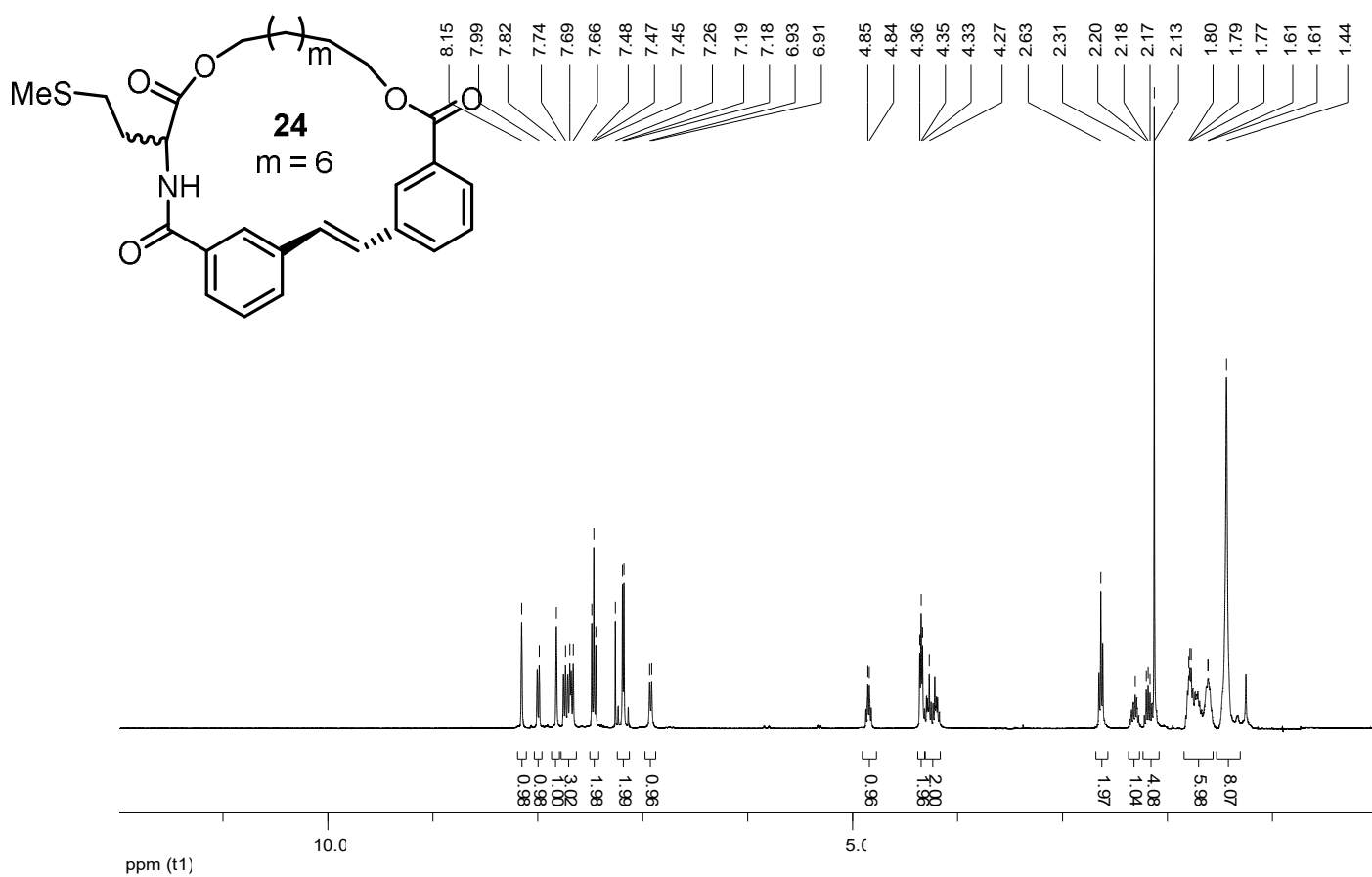


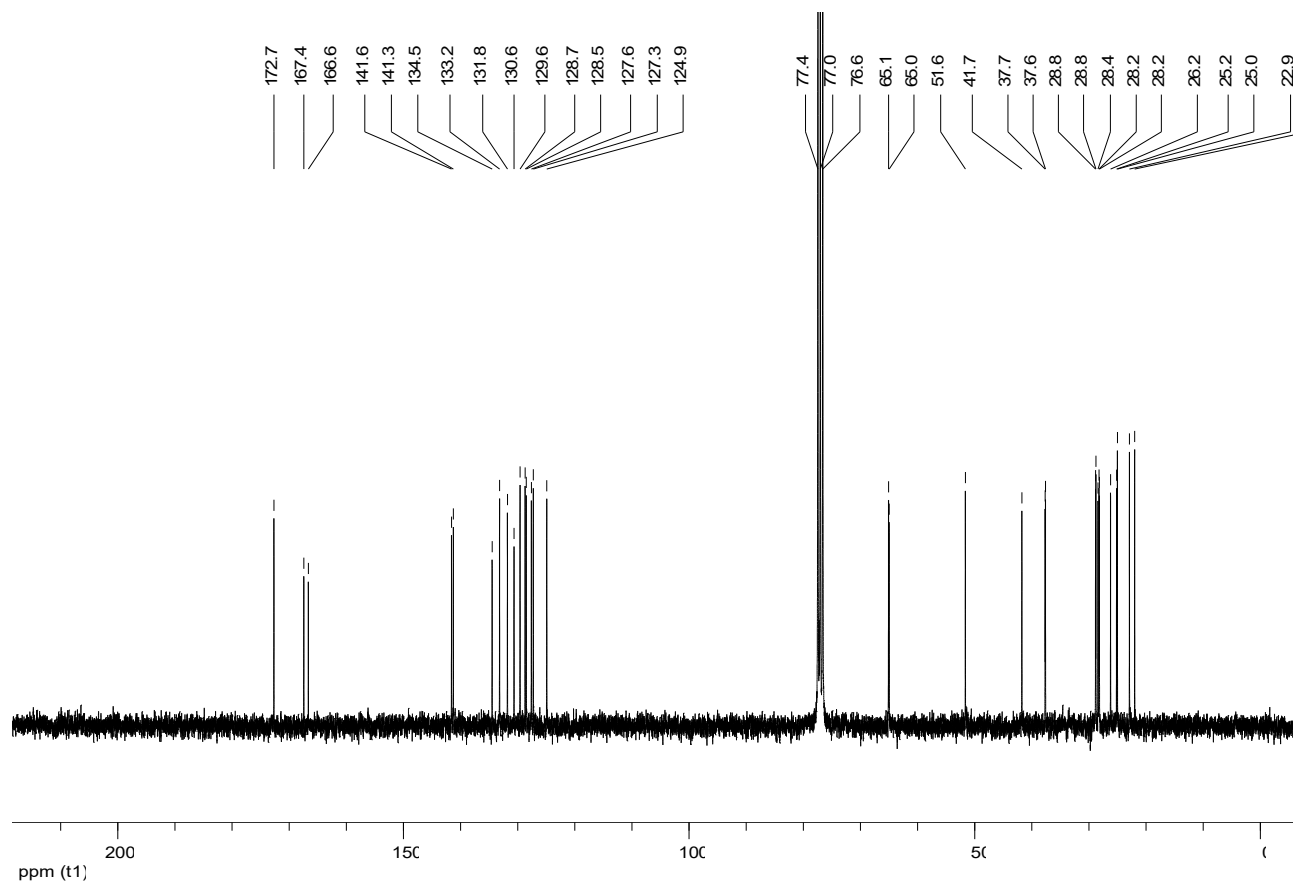
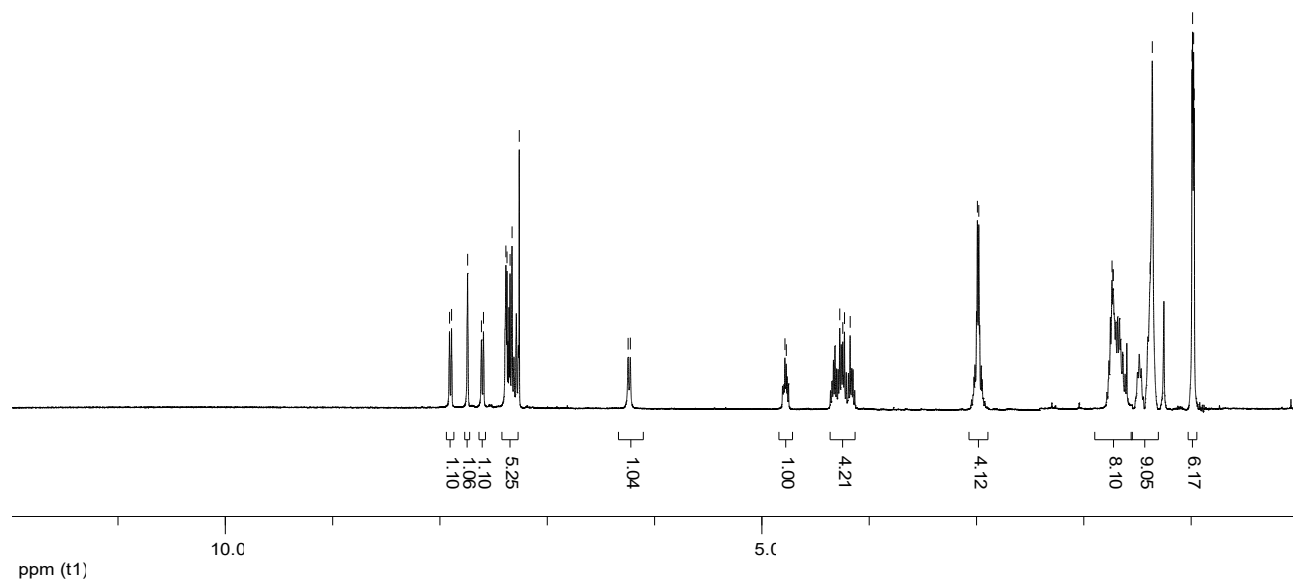
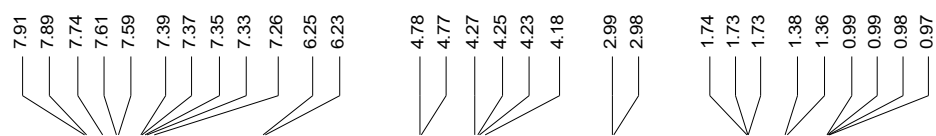
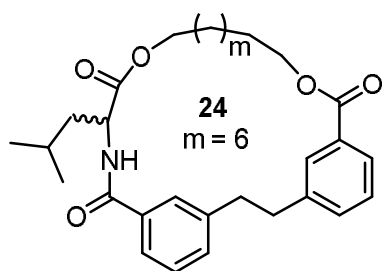




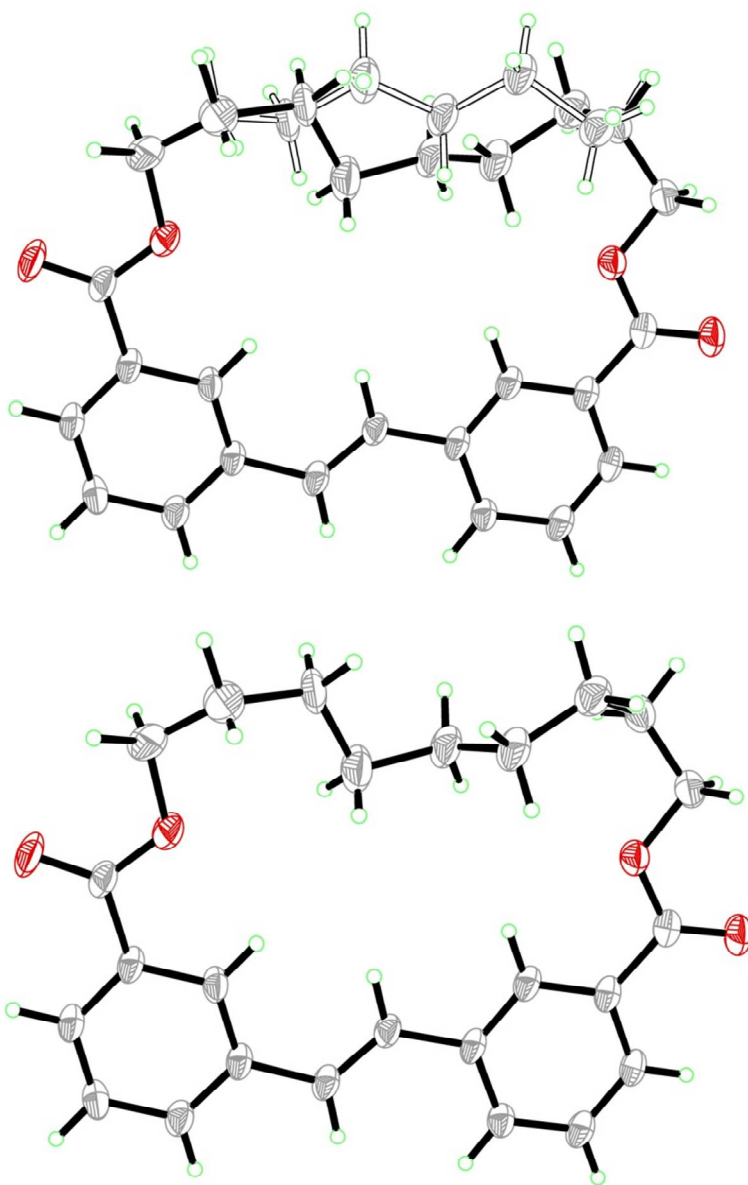


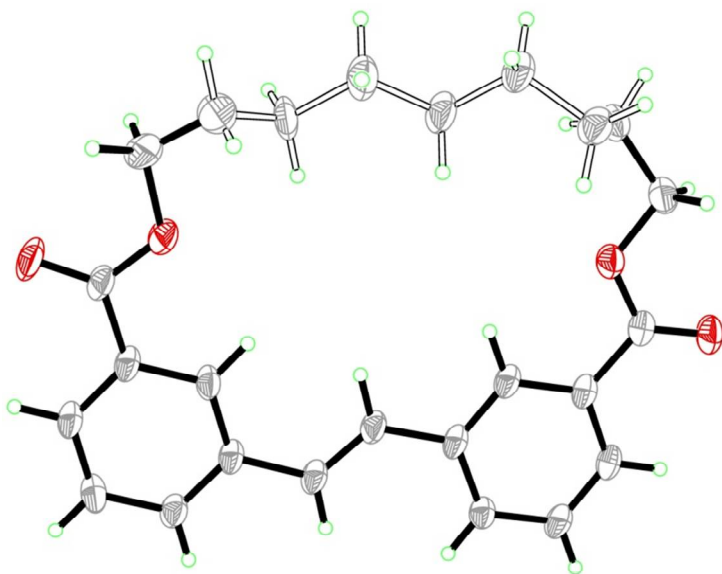






S1.6 Crystallographic Data for Compound 2.3





Empirical formula	C ₂₅ H ₂₈ O ₄
Formula weight	392.47
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁
a/Å	12.5431(4)
b/Å	4.7275(2)
c/Å	18.0735(7)
α/°	90
β/°	104.9790(18)
γ/°	90
Volume/Å ³	1035.30(7)
Z	2

$\rho_{\text{calc}}/\text{mg}/\text{mm}^3$	1.259
m/mm^{-1}	0.673
F(000)	420.0
Crystal size/ mm^3	$0.2 \times 0.04 \times 0.02$
Radiation	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54178$)
2 θ range for data collection	5.062 to 142.924°
Index ranges	$-15 \leq h \leq 15$, $-5 \leq k \leq 4$, $-21 \leq l \leq 22$
Reflections collected	13850
Independent reflections	3314 [$R_{\text{int}} = 0.0483$, $R_{\text{sigma}} = 0.0417$]
Data/restraints/parameters	3314/92/278
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0571$, $wR_2 = 0.1505$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0599$, $wR_2 = 0.1544$
Largest diff. peak/hole / $\text{e} \text{ \AA}^{-3}$	0.50/-0.35
Flack parameter	0.25(15)

Appendix 3 : Procedures and Characterization Data for Chapter 3

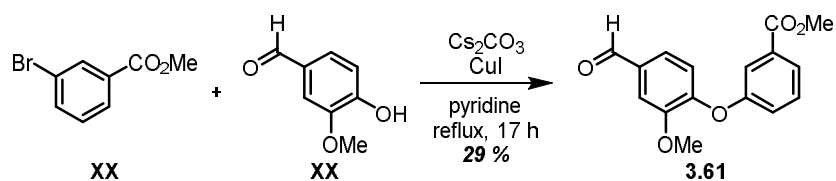
A3.1 General

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.²⁹ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Strem Chemicals and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, Toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still³⁰ 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, F₂₅₄). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO₄ or *p*-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatile compounds at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.27 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H 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 coupling constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. The ¹H NMR assignments were made based on chemical shifts and multiplicity and were confirmed. High resolution mass spectroscopy (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. The microwave used is a Biotage Initiator Sixty®.

²⁹ Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. in *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; Wiley-VCH: New York, 1986.

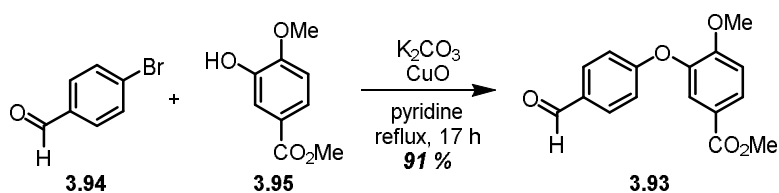
³⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

A3.2 Procedures and Characterization for biarylether A 3.61



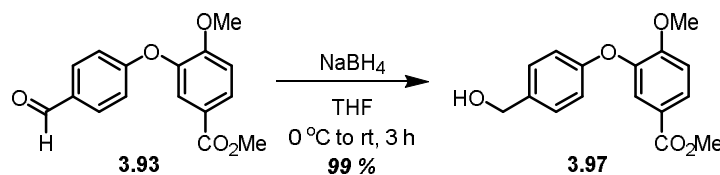
Methyl 3-(4-formyl-2-methoxyphenoxy)benzoate (3.61) : Cesium carbonate (2.96 g, 9.07 mmol), 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (986 mg, 6.48 mmol), methyl 3-bromobenzoate (8.36 g, 38.88 mmol) and copper(I) iodide (1.73 g, 9.07 mmol) were dissolved in pyridine (3.24 mL) in a round bottom flask. The flask was fitted with a reflux condenser and heated to reflux for 17 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (530 mg, 29 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.91 (s, 1 H), 7.85-7.80 (m, 1 H), 7.67-7.63 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.46-7.38 (m, 2 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 190.8, 166.2, 156.2, 151.3, 151.1, 132.9, 132.1, 129.9, 125.6, 125.1, 123.4, 119.6, 118.8, 110.9, 56.1, 52.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 287.0914; found: 287.0924.

A3.3 Procedures and Characterization for phosphonium salt B 3.60

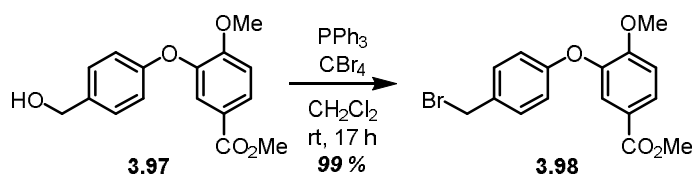


Methyl 3-(4-formylphenoxy)-4-methoxybenzoate (3.93) : Potassium carbonate (2.57 g, 18.92 mmol), methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (2.47 g, 13.51 mmol), 4-bromobenzaldehyde (15 g, 81.07 mmol) and copper(II) oxide (1.5 g, 18.92 mmol) were dissolved in pyridine (9 mL) in a round bottom flask. The flask was fitted with a reflux condenser and heated to reflux for 17 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, water was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 %

hexanes→60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (3.5 g, 91 %). Spectral data matched that found in the literature.³¹



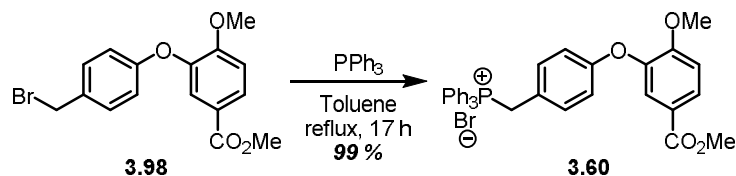
Methyl 3-(4-(hydroxymethyl)phenoxy)-4-methoxybenzoate (3.97): In a round bottom flask, sodium borohydride (75 mg, 1.96 mmol) was added to a solution of methyl 3-(4-formylphenoxy)-4-methoxybenzoate (510 mg, 1.78 mmol) in THF (3.6 mL) over 15 min. at 0 °C. The reaction was stirred at rt for 3 h. Water and 1 M HCl were added and the mixture was extracted three times with EtOAc, washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→25 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (508 mg, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.70 (s, 1 H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.2, 156.6, 155.0, 144.7, 135.5, 128.4, 126.8, 122.8, 121.5, 117.3, 111.7, 64.4, 55.9, 51.9 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₂₀NO₅ [M+NH₄]⁺, 306.1336; found: 306.1342.



Methyl 3-(4-(bromomethyl)phenoxy)-4-methoxybenzoate (3.98): To a solution of methyl 3-(4-(hydroxymethyl)phenoxy)-4-methoxybenzoate (7.6 g, 26.55 mmol) in CH₂Cl₂ (66 mL) in a round bottom flask was added tetrabromomethane (17.6 g, 53.09 mmol) and triphenylphosphine (7.66 g, 29.2 mmol) at 0 °C. The reaction was warmed to rt and then stirred for 17 h. Water was added and the mixture was extracted three times with EtOAc, washed with a saturated NaHCO₃ solution and brine. The organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid

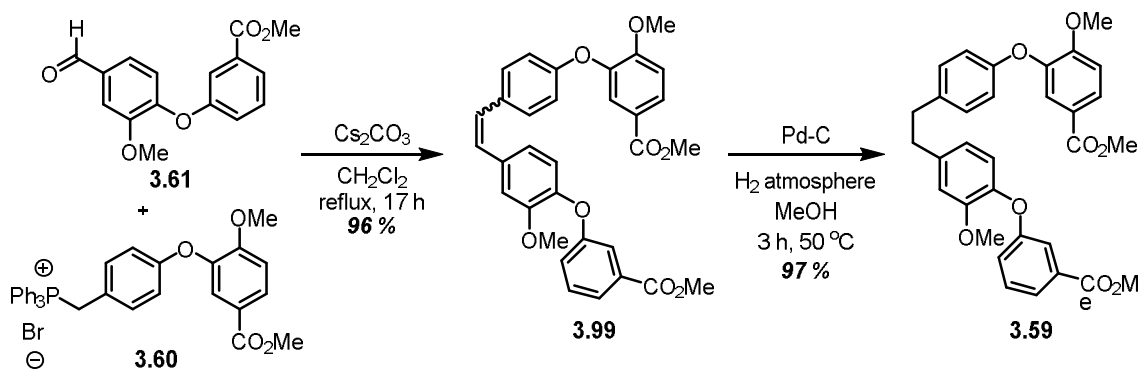
³¹Harada, K.; Makino, K; Shima, N.; Okuyama, H.; Esumi, T.; Kubo, M.; Hioki, H.; Asakawa, Y.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6959-6963.

(9.23 g, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.0, 157.6, 155.3, 143.8, 131.9, 130.4, 127.4, 123.0, 122.5, 116.9, 111.8, 55.8, 51.9, 33.3 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 351.0227; found: 351.0235.



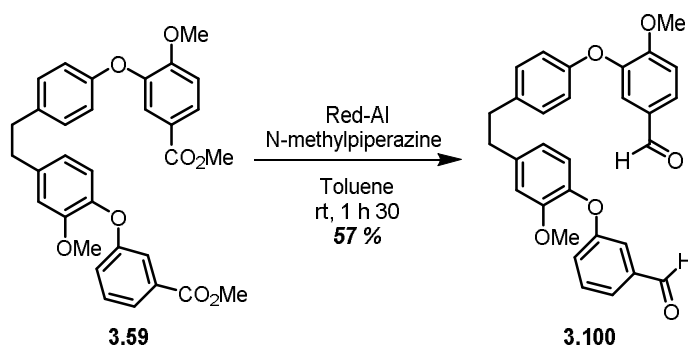
(4-(2-Methoxy-5-(methoxycarbonyl)phenoxy)benzyl)triphenylphosphonium bromide (3.60): To a solution of triphenylphosphine (11.3 g, 57 mmol) in toluene (71 mL) was added methyl 3-(4-(bromomethyl)phenoxy)-4-methoxybenzoate (10 g, 28.5 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 17 h. The reaction was cooled to rt. The precipitate was filtered and washed with hexanes. The desired product was obtained as a white solid (17.3 g, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.80 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.77-7.65 (m, 9 H), 7.65-7.55 (m, 6 H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.34 (d, J = 14.0 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 157.6 (d, J = 4 Hz, 2 C), 155.1, 144.3, 135.0 (d, J = 3 Hz, 2 C), 134.4 (d, J = 10 Hz, 2 C), 132.9 (d, J = 6 Hz, 2 C), 130.2 (d, J = 13 Hz, 2 C), 127.3, 123.0, 121.7, 121.4 (d, J = 8 Hz, 2 C), 118.0 (d, J = 44 Hz, 2 C), 117.5 (d, J = 38 Hz, 2 C), 111.9, 56.1, 52.1, 30.2 (d, J = 50 Hz, 2 C) ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}]^+$, 533.1876; found: 533.1892.

A3.4 Procedures and Characterization for the Macrocyclic Precursor 3.58



Methyl 4-methoxy-3-(4-(3-methoxy-4-(3-(methoxycarbonyl)phenoxy)phenethyl)phenoxy)benzoate (3.59):

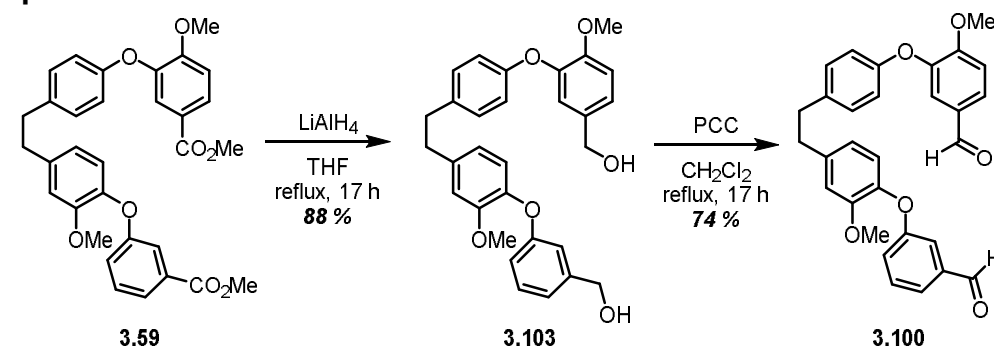
To a solution of methyl 3-(4-formyl-2-methoxyphenoxy)benzoate (43 mg, 0.15 mmol) and (4-(2-methoxy-5-(methoxycarbonyl)phenoxy)benzyl)triphenylphosphonium bromide (92 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (2.15 mL) in a round bottom flask was added cesium carbonate (98 mg, 0.30 mmol). The round bottom flask was fitted with a reflux condenser and the reaction mixture was heated at reflux for 17 h. Water was then added and the mixture was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a yellow oil (78 mg, 96 %) and was used directly in the next step (hydrogenation). To a solution of methyl 4-methoxy-3-(4-(3-methoxy-4-(3-(methoxycarbonyl)phenoxy)styryl)phenoxy)benzoate (1.08 g, 2.004 mmol) in methanol (10 mL) and few drops of chloroform in a round bottom flask was added palladium on carbon (10% w/w) (426 mg, 0.401 mmol). The round bottom flask was fitted with a reflux condenser and the round apparatus was then evacuated under vacuum and then a balloon of hydrogen was added via a needle through a septum at the top of the condenser. The reaction mixture was stirred at 50 °C for three hours. The reaction mixture was filtered on Celite, and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→60 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white-yellow solid (1.05 g, 97 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.56-7.51 (m, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.95-6.83 (m, 3H), 6.78-6.69 (m, 2H), 3.90 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.94-2.88 (m, 4 H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.6, 166.3, 158.4, 155.4, 155.0, 151.1, 145.3, 142.1, 139.2, 136.1, 131.5, 129.7, 129.4, 126.6, 123.2, 123.0, 121.4, 121.3, 121.2, 121.0, 117.6, 117.3, 113.4, 111.7, 56.0, 55.8, 52.1, 51.9, 37.8, 37.1 ppm. HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₂H₃₁O₈ [M+H]⁺, 543.2013; found: 543.2004.



3-(4-(4-(3-Formylphenoxy)-3-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyde

(3.100) : To a solution of Red-Al (0.11 mL, 0.37 mmol) in toluene (0.2 mL) was added dropwise N-methylpiperazine (0.045 mL, 0.41 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 30 min. A solution of methyl 4-methoxy-3-(4-(3-methoxy-4-(3-(methoxycarbonyl)phenoxy)phenethyl)-phenoxy) benzoate (20 mg, 0.037 mmol) in toluene (0.17 mL) was added dropwise to the reaction mixture that was then stirred for 1 h. Water was added and the mixture was extracted three times with EtOAc. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→80 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white-yellow solid (10 mg, 57 %).

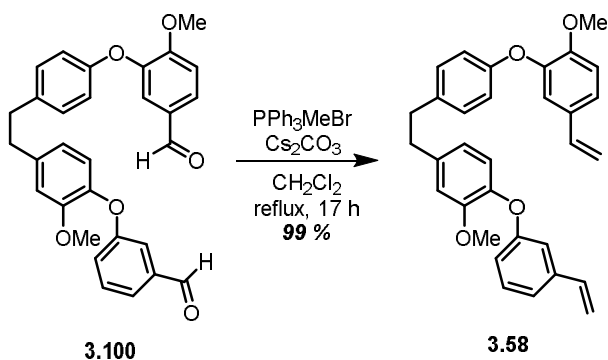
Alternative procedure



3-(4-(4-(3-Formylphenoxy)-3-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyde

(3.100) : To a solution of methyl 4-methoxy-3-(4-(3-methoxy-4-(3-(methoxycarbonyl)phenoxy)phenethyl)-phenoxy) benzoate (948 mg, 1.75 mmol) in anhydrous THF (18 mL) in a flame-dried round bottom flask was added lithium aluminum hydride (199 mg, 5.24 mmol) in small portions over 5 min. The reaction mixture was heated at reflux for 17 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and a saturated solution of Na₂SO₄ was added and the mixture was then reheated to reflux for 30 min. After cooling to room temperature, water was added and the mixture was extracted three times with EtOAc. The organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was obtained as a orange oil (752 mg, 88 %) and used directly for next reaction (oxidation). To a solution of alcohol 3.103 (674 mg, 1.39 mmol) in dichloromethane (12 mL) in a round bottom flask was added PCC (896 mg, 4.16 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 17 h. Upon cooling, water was added and the mixture was extracted three times with EtOAc. The organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→80 % ethyl acetate in hexanes), the

desired product was obtained as a white-yellow solid (494 mg, 74 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.92 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.54-7.48 (m, 1 H), 7.44 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 7.16-7.08 (m, 3 H), 6.98-6.90 (m, 3 H), 6.79-6.73 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.99-2.89 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 191.8, 190.3, 159.2, 156.0, 154.7, 151.3, 147.0, 141.7, 139.6, 137.8, 136.8, 130.14, 130.07, 129.9, 127.8, 123.9, 122.8, 121.8, 121.1, 118.5, 118.4, 115.8, 113.4, 111.9, 56.2, 55.8, 37.8, 37.1 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 483.1802; found: 483.1819.

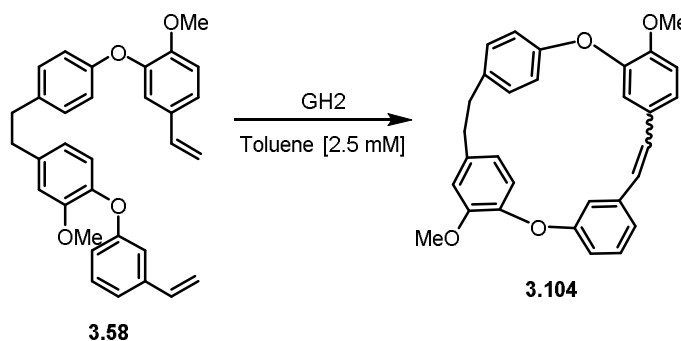


1-Methoxy-2-(4-(3-methoxy-4-(3-vinylphenoxy)phenethyl)phenoxy)-4-vinylbenzene (3.58)

(3.58) : To a solution of PPh_3MeBr (251 mg, 0.702 mmol) and 3-(4-(4-(3-formylphenoxy)-3-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyde (154 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (4.6 mL) in a round bottom flask was added cesium carbonate (416 mg, 1.28 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 17 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and water was added and the reaction mixture was extracted three times with EtOAc. The organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes \rightarrow 40 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white-yellow solid (152 mg, 99 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (dd, J = 7.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.12-7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91-6.86 (m, 3 H), 6.79 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1 H), 6.76-6.71 (m, 2 H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 16.6, 9.9 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J = 17.5, 0.8 Hz, 1 H), 5.22 (dd, J = 10.9, 0.7 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 10.9, 0.7 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.91 (s, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.5, 156.0, 151.2, 145.4, 142.8, 139.2, 138.7, 136.5, 135.8, 135.7, 131.2, 129.7, 129.6, 129.5, 122.8, 121.1, 120.9, 120.4, 118.2, 117.2, 116.2, 114.6, 114.3, 113.3,

112.6, 112.5, 56.1, 56.0, 37.9, 37.2 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $C_{32}H_{31}O_4$ $[M+H]^+$, 479.2217; found: 479.2225.

A3.5 Procedures and Characterization for the End of the Synthesis

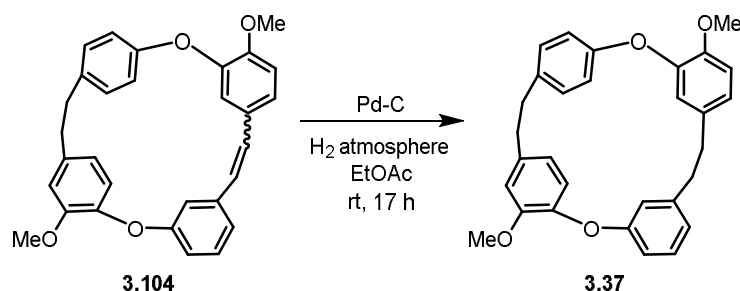


1²,6⁴-Dimethoxy-2,7-dioxa-1,8(1,3),3,6(1,4)-tetrabenzenacyclodecaphan-4-ene (3.104):

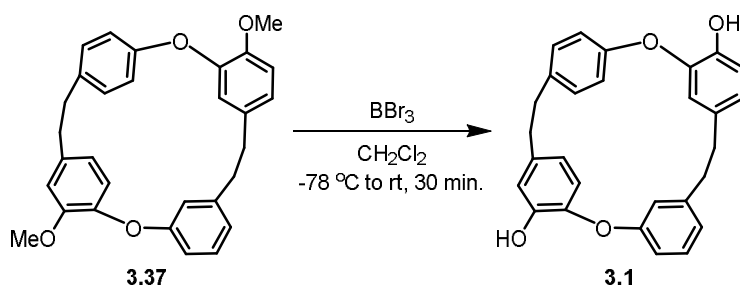
Procedure for macrocyclization in batch: To a solution of 1-methoxy-2-(4-(3-methoxy-4-(3-vinylphenoxy)phenethyl)phenoxy)-4-vinylbenzene (10 mg, 0.021 mmol) in toluene (8.4 mL) in a round bottom flask fitted with a condenser was added Grubbs-Hoveyda 2nd Generation catalyst **GH2** (0.65 mg, 5 mol %). The reaction mixture was heated to reflux for 17 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and a few mL of ethyl vinyl ether were added and the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→50 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (6.4 mg, 68 %).

Procedure for macrocyclization in continuous flow: Using a VapourTec R4 reactor and a R2+ pumping module, 1-methoxy-2-(4-(3-methoxy-4-(3-vinylphenoxy)phenethyl)phenoxy)-4-vinylbenzene (10 mg, 0.021 mmol) and Grubbs-Hoveyda 2nd Generation catalyst **GH2** (0.65 mg, 5 mol %) were each separately dissolved in toluene (2 x 7 mL) and injected in two 10 mL sample loops. Each solution was pumped at a rate of 0.75 mL/min and underwent mixing in a T-mixer immediately before passing through a heated stainless-steel tube-in-tube coil reactor. The interior of the tube-in-tube reactor was placed under vacuum using a water aspirator pump. The tube-in-tube reactor had a volume of 15 mL tube-in-tube and was heated to 150 °C. Upon exiting the Gas/Liquid reactor, the reaction mixture was collected in a round bottom flask containing 3 mL of ethyl vinyl ether. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. Following purification by silica gel chromatography (100% Hexanes→50 % EtOAc/Hexanes) afforded the product as a white solid (5.6 mg, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 7.08-7.01 (m, 3 H),

7.00-6.84 (m, 6 H), 6.40 (dd, $J = 62.2, 16.4$ Hz, 2 H), 6.19-6.15 (m, 1 H), 5.97-5.92 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.25 (s, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 153.4, 152.3, 149.8, 148.1, 141.8, 138.5, 138.4, 137.1, 130.2, 129.83, 129.83, 129.78, 128.6, 128.5, 123.8, 122.58, 122.58, 121.1, 118.9, 117.8, 115.2, 115.0, 113.6, 113.5, 111.9, 56.10, 56.10, 33.7, 33.1 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 451.1904; found:451.1909.



1²,6⁴-Dimethoxy-2,7-dioxa-1,8(1,3),3,6(1,4)-tetrabenzenacyclodecaphane (3.37): To a solution of 1²,6⁴-dimethoxy-2,7-dioxa-1,8(1,3),3,6(1,4)-tetrabenzenacyclodecaphan-4-ene (43 mg, 0.0954 mmol) in ethyl acetate (4.9 mL) in a round bottom flask fitted with a condenser was added palladium on carbon (5.1 mg, 50 mol %). A hydrogen balloon was added via a needle through a septum. The reaction mixture was stirred at 50 °C for three hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered on Celite, and concentrated *in vacuo*. Following purification by a short pad of silica gel (100 % hexanes→80 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid (42.5 mg, 98 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.18 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.04-6.95 (m, 3 H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.80-6.68 (m, 4 H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.10-6.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.11 (s, 4 H), 2.54-2.43 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 153.3, 151.6, 148.8, 147.3, 144.0, 141.3, 138.1, 136.5, 135.4, 130.0, 130.0, 129.5, 122.5, 121.5, 121.0, 121.0, 120.74, 120.72, 115.8, 114.8, 113.6, 113.5, 111.9, 56.1, 55.9, 41.0, 39.9, 35.7, 35.2 ppm; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 453.2060; found: 453.2055.



Neomarchantin A (3.1) : To a solution of 1²,6⁴-dimethoxy-2,7-dioxa-1,8(1,3),3,6(1,4)-tetrabenzenacyclodecaphane (20 mg, 0.044 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) in a round bottom flask at -78 °C was added BBr₃ (0.0092 mL, 0.097 mmol) and stirred for 10 min. The reaction mixture was then stirred at rt for 20 min. Water was added and the reaction mixture was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Following purification by column chromatography (100 % hexanes→100 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a light yellow solid (17 mg, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.21 (m, 1 H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.02 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 6.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.17-3.00 (m, 4 H), 2.56-2.43 (m, 4 H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 152.8, 148.0, 146.4, 144.7, 143.8, 139.6, 138.3, 137.0, 134.8, 130.24, 130.24, 129.9, 121.9, 121.5, 121.4, 120.8, 120.69, 120.69, 116.3, 115.2, 115.0, 114.9, 114.1, 40.9, 39.7, 35.6, 35.1 ppm; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₈H₂₈O₄N [M+NH₄]⁺, 442.2013; found: 442.2019.

A3.6 Characterization Spectrums

NMR DATA FOR ALL NEW COMPOUNDS

