

UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE SCIENCES CHIMIQUES
INSTITUT DES SCIENCES MOLECULAIRES DE MARSEILLE-
UMR 7313

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur

Discipline : sciences chimiques

Bohdan BILETSKYI

**« Développement de nouvelles transformations catalysées
au cobalt »**

Soutenue le 07/12/2018 devant le jury :

Mme Corinne GOSMINI
M Vincent GANDON
M Yves GIMBERT
M Hervé CLAVIER
M Alphonse TENAGLIA

DR CNRS, Université Paris-Saclay
Professeur, Université Paris-Sud
DR CNRS, Université Grenoble Alpes
CR CNRS, Aix-Marseille Université
DR CNRS, Aix-Marseille Université

Rapporteur
Rapporteur
Examinateur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué au sein du laboratoire de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille à Aix-Marseille Université dans l'équipe Chirosciences. Je voudrais donc remercier le Pr Alexandre Martinez de m'avoir donné l'opportunité d'intégrer son équipe pour ces trois années de thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans la participation active de mon directeur de thèse, le Dr Hervé Clavier, et de mon co-directeur, le DR Alphonse Tenaglia. Je voudrais les remercier tout particulièrement pour leur patience, gentillesse, bonne humeur et disponibilité pendant toute la durée de cette thèse. Je voudrais leur exprimer toute ma reconnaissance pour l'expérience qu'ils ont partagée avec moi, pour tous les conseils pratiques, discussions scientifiques et idées qui m'ont aidé à présenter aujourd'hui ce manuscrit de thèse. Je voudrais également adresser un grand merci au Dr Hervé Clavier pour notre travail ensemble dans le même laboratoire pendant ces trois années et pour son aide précieuse lors de mon installation à Marseille au début de ma thèse.

Je voudrais remercier le DR Corinne Gosmini, de l'Ecole Polytechnique de l'Université Paris-Saclay, et le Pr Vincent Gandon, de l'Université Paris-Sud, d'avoir accepté de juger ce travail de thèse en tant que rapporteurs et de faire partie du jury de thèse.

Je tenais également à remercier le DR Yves Gimbert, de l'Université Grenoble Alpes, pour sa participation à la commission d'examen de ce travail et au jury.

Je voudrais dire merci à tous les membres qui travaillent dans le Spectropole et qui m'ont aidé à effectuer les analyses des molécules synthétisées pendant ces trois années, surtout à Roselyne Rosas et à Gaëtan Herbette pour les spectroscopies RMN, au Dr Valérie Monnier et à Christophe Chendo pour les spectroscopies de masse, ainsi qu'au Dr Michel Giorgi pour la diffraction des rayons X. Je voudrais également remercier la plateforme de la séparation chirale et surtout le Dr Nicolas Vanthuyne et Marion Jean pour les nombreuses demandes de mesure de la pureté optique. Enfin, je remercie le Dr Sabine Chevallier et Arnaud Treuvev pour leur contribution aux analyses de spectroscopie de masse ou de spectroscopie infrarouge.

J'exprime ma reconnaissance au Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation pour le soutien financier de cette thèse. Je remercie INEOS Chemical Lavéra pour l'approvisionnement avec des réactifs chimiques particuliers, nécessaires à l'avancement du projet de recherche.

Je voudrais dire également merci pour la bonne ambiance dans l'équipe Chirosciences et pour ces trois excellentes années que j'ai passées autour de discussions quotidiennes ou pendant les séminaires avec les membres de l'équipe : le Dr Didier Nuel, le Dr Damien Hérault, le Dr Laurent Giordano, le Dr Bastien Chatelet, le Dr Delphine Moraleda et le Dr Innocenzo Deriggi ; merci également à mes anciens et actuels collègues, le Dr Sébastien Lemouzy, Romain Membrat, le Dr Estelle Godart, Magalie Delecluse, Augustin Long, le Dr Guilhem Javierre, le Dr Alexandre Vasseur, le Dr Cédric Colombar, Jian Yang et Xiaotong Zhan. Je remercie également l'École Doctorale des Sciences Chimiques et surtout sa secrétaire, Mme Corinne Esquiva, pour tous les conseils pratiques durant ma thèse.

Je voudrais remercier particulièrement mon ancien voisin de laboratoire, le Dr Liu Rui, qui a toujours proposé son aide lors des moments particuliers, ainsi que mon voisin de bureau et de paillasse, Lingyu Kong, pour le travail ensemble, le partage d'expériences, pour toutes nos discussions ainsi que pour les visites aux restaurants traditionnels qui m'ont permis de découvrir la cuisine chinoise au cours de deux années.

Enfin, je voudrais remercier ma famille, surtout ma mère, qui m'a beaucoup soutenu pendant les moments difficiles malgré une grande distance entre nous. Je suis ravi d'avoir rencontré des personnes en France qui sont devenus mes amis et avec qui j'ai partagé mes expériences, mon travail quotidien au laboratoire et plein de moments agréables. Je voudrais remercier tous mes amis, Sergio Mataix-Molina, Marine Oger, Kateryna Babych, Mykyta Dubyna, Vlad Tezyk et Oksana Demchuk, grâce à qui je ne pourrai jamais oublier ces trois excellentes années de thèse.

Liste des Abréviations

%mol : pourcentage molaire

Å : angström

Ac : acétyle

acac : acétylacétonate

Alk : alkyle

Aq : aqueuse

Ar : aryle

atm : atmosphère

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

BOX : bis(oxazoline)

*n*Bu : *n*-butyle

*t*Bu : *tert*-butyle

Bz : benzoyle

CAN : nitrate de cérium et d'ammonium (*angl.* « ceric ammonium nitrate »)

cat. : catalyseur

Cbz : carboxybenzyle

CCM : chromatographie couche mince

COD : 1,5-cyclooctadiène

Cp : cyclopentadiényle

Cp* : pentaméthylcyclopentadiényle

CVR : anode au carbone vitreux réticulé

Cy : cyclohexyle

dba : dibenzylidèneacétone

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

dcpe : 1,2-bis(dicyclohexanylphosphino)éthane

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

2,5-DHBQ : 2,5-dihydroxy-*p*-benzoquinone

DIAD : diisopropyle azodicarboxylate

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DIPA : diisopropylamine

DMAC : *N,N*-diméthylacétamide

DMAP : (*N,N*)-diméthyl-4-aminopyridine

DME : diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMPO : *N*-oxyde-5,5-diméthyl-1-pyrroline
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppb : 1,2-bis(diphénylphosphino)buthane
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm : 1,2-bis(diphénylphosphino)méthane
dppp : 1,2-bis(diphénylphosphino)propane
dr : ratio diastéréomérique

ee : excès énantiomérique
équiv. : équivalent
Et : éthyle
EWG : groupement électroattracteur (*angl.* « electron withdrawing group »)

GA : groupement activateur
GD : groupement directeur
GP : groupement protecteur

h : heure
HetAr : hétéroaryle
Hex : *n*-hexyle
HFIP : hexafluoro-*iso*-propanole
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance (*angl.* « high-performance liquid chromatography »)
HRMS : spectroscopie de masse haute résolution (*angl.* « high resolution mass spectroscopy »)

IBX : acide 2-iodoxybenzoïque
IR : spectroscopie infrarouge

L : ligand

MCPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
Mes : mésityle (2,4,6-triméthylphényle)
MHz : mégahertz
mL : millilitre
mmol : millimole
MTBE : méthyl *tert*-butyl éther
Ms : mésyle (méthanesulfonyle)

NBD : norbornadiène
NBS : *N*-bromosuccinimide

NHC : carbène *N*-hétérocyclique
Ns : nosyle (*para*-nitrobenzènesulfonyle)

PEG : polyéthylène glycol
Ph : phényle
Phth : phthalimide
Piv : pivalyle (2,2-diméthylpropanoyle)
*i*Pr : *iso*-propyle
Py : pyridyle

Q : quinoline

Rdt : rendement
réd. : réducteur
RMN : résonance magnétique nucléaire
RPE : résonance paramagnétique électronique

T : température
t : temps
ta : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBAI : iodure de tétrabutylammonium
TBDPS : *tert*-butyldiphénylesilyle
TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle
TBPB : *tert*-butyl perbenzoate
TBS : *tert*-butyldiméthylesilyle
TEMPO : (2,2,6,6)-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
TES : triéthylesilyle
Tf : trifluorométanesulfonyle
TFA : acide trifluoroacétique
TFE : trifluoroéthanol
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TIPS : triisopropylesilyle
TM : tamis moléculaire
TME : transfert monoélectronique
TMS : triméthylesilyle
TOAB : bromure de tétraoctylammonium
Tol : tolyle
Ts : tosyle (*para*-méthylbenzènesulfonyle)

Table des matières

Introduction générale	10
Chapitre I : Systèmes catalytiques à base de cobalt : applications en synthèse de carbo- et hétérocycles	12
I.1 Introduction à la catalyse au cobalt	13
I.2 Les systèmes catalytiques halogénure de cobalt/réducteur : applications pour la formation de cycles	20
<i>I.2.1 Cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt</i>	20
<i>I.2.2 Cycloaddition [4+2] catalysée au cobalt</i>	25
<i>I.2.3 Cycloaddition [2+2]</i>	29
<i>I.2.4 Cycloaddition [3+2]</i>	30
<i>I.2.5 Cycloadditions d'ordre élevé catalysées au cobalt</i>	32
<i>I.2.6 Autres types de formation de cycles catalysée au cobalt : annélation et couplage carbone-carbone</i>	34
I.3 Utilisations de l'acétate de cobalt(II) en catalyse	40
<i>I.3.1 Réactions d'hydroalcynylation</i>	40
<i>I.3.2 Réactions d'activation et de fonctionnalisation de liaison C-H</i>	45
<i>I.3.2.a Activation et fonctionnalisation de liaison C(sp²)-H pour la formation de cycles</i>	45
<i>I.3.2.b Activation et fonctionnalisation de liaison C(sp²)-H pour la formation de produits acycliques</i>	53
<i>I.3.2.c Activation de liaisons C(sp³)-H</i>	58
<i>I.3.3 Acétoxylation décarboxylante catalysée au cobalt</i>	60
<i>I.3.4 L'acétate de cobalt(II) comme catalyseur pour l'addition de Michael cyclisante</i>	61
<i>I.3.5 Hydrosilylation catalysée par de l'acétate de cobalt</i>	62
Conclusion	65
Chapitre II : Cycloisomérisation de diénynes catalysée au cobalt	66
II.1 Contexte du projet	67
II.2 Cycloisomérisation de diénynes possédants un alcyne terminal	71
<i>II.2.1 Résultats préliminaires pour la cycloisomérisation de diénynes catalysée au cobalt</i>	71
<i>II.2.2 Influence de la température</i>	73
<i>II.2.3 L'effet du ligand dans le système catalytique</i>	73
<i>II.2.3.a Ligands chiraux</i>	73
<i>II.2.3.b Influence de ligands achiraux</i>	74
<i>II.2.4 Influence du réducteur</i>	76
<i>II.2.5 Influence de la source de cobalt</i>	77
<i>II.2.6 Expériences de contrôle</i>	77
<i>II.2.7 Cycloisomérisation catalytique versus cycloisomérisation thermique</i>	79
II.3 Cycloisomérisation de diénynes possédants un alcyne interne	83
<i>II.3.1 Optimisation du système catalytique</i>	83
<i>II.3.2 Exemplification de cycloisomérisation des diénynes possédants un alcyne interne</i>	86
II.4 Considérations mécanistiques	87
Conclusion et perspectives	91
Chapitre III : Hydroalcynylation de vinylaziridines catalysée au cobalt	93

III.1 Introduction : L'hydroalcynylation : une méthode directe et efficace pour introduire une triple liaison carbone-carbone	94
III.2 Objectifs initiaux et résultats préliminaires	100
III.3 Optimisation des paramètres réactionnels pour l'hydroalcynylation de vinylaziridines	101
<i>III.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles</i>	101
<i>III.3.2 Influence du ligand</i>	106
III.4 Exemplification de la réaction d'hydroalcynylation des vinylaziridines	109
<i>III.4.1 Influence de la nature d'alcyne dans la réaction d'hydroalcynylation</i>	109
<i>III.4.2 Réactivité des vinylaziridines dans la réaction d'hydroalcynylation catalysée au cobalt</i>	113
III.5 Etudes mécanistique de la réaction d'hydroalcynylation de vinylaziridines	115
<i>III.5.1 Première hypothèse : transfert monoélectronique</i>	116
<i>III.5.2 Deuxième hypothèse : formation d'intermédiaire π-allylcobalt</i>	118
<i>III.5.3 Troisième hypothèse : acétylure de cobalt</i>	119
III.6 Application synthétique et transformation de produits d'hydroalcynylation en composés hétérocycliques	121
<i>III.6.1 Iodocyclisation du produit branché</i>	121
<i>III.6.2 Transformation de produit linéaire en hétérocycle bicyclique</i>	122
Conclusion	124
Chapitre IV : Réactions d'allylation catalysées au cobalt	125
IV.1 Contexte du projet	126
IV.2 Réaction d'allylation d'une dione-1,2 catalysée au cobalt	131
<i>IV.2.1 Etude préliminaire : optimisation des conditions</i>	131
<i>IV.2.2 Essais de la catalyse asymétrique pour l'allylation de la dione-1,2</i>	133
IV.3 La réaction d'allylation catalysée au cobalt avec d'autres dérivés carbonyles	137
<i>IV.3.1 Réaction d'allylation de cétone</i>	137
<i>IV.3.2 Réaction d'allylation de l'isatine 203 et de l'arylcétimine dérivé 205</i>	138
IV.4 Considérations mécanistiques	140
Conclusion	142
Conclusion générale	143
Experimental part	146
I. General considerations	147
I.1 Reactants and reagents	147
I.2 Chromatography	147
I.3 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)	147
I.4 High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS)	147
I.5 Infrared spectroscopy (IR)	147
I.6 X-Ray Diffraction measurement	148
II. Cobalt-catalyzed cycloisomerisation of dienynes	148
II.1 General procedures	148
II.2 Substrate preparation and catalysis	149
II.3 Cycloisomerisation of 1,6-enynes	165
III. Cobalt-catalyzed hydroalkynylation of vinylaziridines	165

III.1 General procedures	165
III.2 Preparation of vinylaziridine 162	166
III.3 Scope of acetylenes for hydroalkynylation reaction of vinylaziridine162	168
<i>III.3.1 Branched 167 and linear 168 enynes: products of hydroalkynylation reaction with alkynes 171</i>	168
<i>III.3.2 Ring-opening reaction of vinylaziridine with DMSO</i>	182
<i>III.3.3 Double addition of phenylacetylene toward vinylaziridine 162</i>	182
<i>III.3.4 Synthesis of alkynes 171 for hydroalkynylation reaction</i>	182
III.4 Scope of N-substituted vinylaziridines 172 in hydroalkynylation reaction	190
<i>III.4.1 Synthesis of vinylaziridines 172 through dehydration of 1,2-alkanolamines</i>	190
<i>III.4.2 Hydroalkynylation reaction of vinylaziridines 172</i>	199
III.5 Synthetic application of hydroalkynylation products	204
IV. Cobalt-catalyzed allylation reactions	207

Introduction générale

Depuis plusieurs décennies, l'utilisation de complexes de métaux de transitions en tant que catalyseur dans des transformations chimiques, a permis de mettre au point de nouvelles réactions efficaces, sélectives, que ce soit chimio-, régio- ou énantiosélectives, mais aussi économiques aussi bien en énergie qu'en atomes. De nos jours, la plupart des métaux de transitions utilisés en catalyse homogène sont onéreux en raison de leurs raretés dans la croûte terrestre. En dépit du fait qu'ils soient plus accessibles et à de meilleurs prix, les métaux de transition de la première rangée tel que le manganèse, le fer, le cobalt, le cuivre et le nickel sont clairement et comparativement sous-utilisés. Cependant, un certain nombre de travaux récents ont prouvé l'efficacité de ces métaux pour promouvoir diverses réactions. Notamment les dernières avancées concernant l'activation et la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène ont permis de mettre en lumière le manganèse, le fer mais surtout le cobalt.

Avec une concentration dans la croûte de 25 g par tonne, le cobalt est le treizième plus abondant élément. Ses réserves mondiales sont estimées à 7 millions de tonnes. Ses compétences en catalyse sont bien reconnues grâce aux développements de réactions renommées telles que la réaction de Pauson-Khand, les cycloadditions [2+2+2] ou la réaction de Nicholas. C'est pour ces raisons que le cobalt est l'objet d'une attention continue et toujours plus soutenue depuis quelques années et qui a conduit à une recherche intéressante et productive.

Le laboratoire Chirosciences dont les thématiques de recherche se concentrent sur différents aspects de la chiralité : séparation chirale, analyse de la chiralité, assemblages supramoléculaires chirales, synthèse asymétrique de composés phosphorés, possède une expérience dans le domaine des réactions catalysées au cobalt, avec entre autre le développement de cycloadditions d'ordre élevé catalysées au cobalt. Les travaux présentés dans ce manuscrit concernent la mise au point de transformations chimiques basées sur l'utilisation du cobalt en tant que catalyseur. Trois réactions modèles ont été étudiées notamment en essayant de développer des versions énantiosélectives.

Dans le premier chapitre, il sera présenté la richesse de la chimie du cobalt, principalement l'utilisation des complexes de cobalt comme catalyseur permettant une grande variété de transformations. Etant donné que ce dernier possède différents degrés d'oxydation, il est possible de générer des espèces actives qui permettent de synthétiser des molécules tout en contrôlant les régio- et stéréosélectivités. Ainsi, les halogénures de cobalt(II) sont de bons précurseurs de cobalt(I) qui se révèlent être des catalyseurs efficaces pour la construction de cycles de différentes tailles. Jusqu'à récemment, l'utilisation de l'acétate de cobalt(II) pour effectuer des réactions d'activation et fonctionnalisation de liaisons C-H, a été peu connue dans la catalyse. Toutefois, il faut souligner son rôle important dans des réactions d'hydroalcynylation ou d'hydrosilylation.

Dans le deuxième chapitre, l'activité de catalyseurs au cobalt a été étudiée pour la réaction de cycloisomérisation de diénynes donnant accès à des bicycles[4.3.0]. L'optimisation des paramètres réactionnels ainsi que les deux systèmes catalytiques les plus efficaces selon la nature de la triple liaison du substrat de départ, seront présentés. Les considérations mécanistiques associées à cette réaction seront également discutées.

Le troisième chapitre de ce manuscrit concerne la réaction d'hydroalcynylation de vinylaziridines catalysée au cobalt. L'acétate de cobalt(II) associé avec une bis(phosphine) permet de catalyser l'addition d'un dérivé acétylénique sur une vinylaziridine pour donner des énynes-1,4 linéaires et branchés. Dans la plupart des cas, ces énynes sont obtenues avec un ratio équimolaire. Les différents paramètres du système catalytique ainsi que son champ d'application ont été déterminés. Etant donné que seulement l'utilisation de DMSO permet de réaliser cette transformation, l'hypothèse mécanistique qui a été proposée tient compte de ce paramètre.

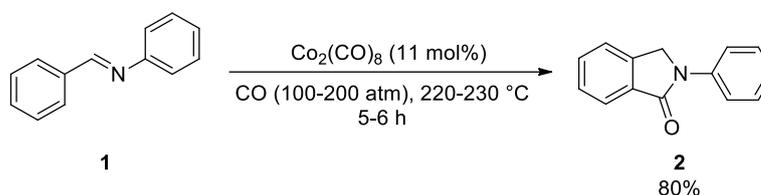
Dans le quatrième et dernier chapitre, les réactions d'allylation de groupements carbonyles ou cétones catalysées au cobalt seront présentées. Etant donné que les groupes allyles sont des motifs très utiles en synthèse organique, nous souhaitons développer cette réaction en utilisant un catalyseur au cobalt tout en contrôlant le nouveau centre stéréogène. Bien que nous ayons identifié un catalyseur permettant cette réaction sur plusieurs composés carbonylés, les tests en catalyse asymétrique n'ont pas permis d'atteindre les résultats escomptés.

Chapitre I : Systèmes catalytiques à base de cobalt : applications en synthèse de carbo- et hétérocycles

I.1 Introduction à la catalyse au cobalt

Du fait de sa bonne affinité avec les liaisons- π (carbone-carbone, carbone-oxygène ou carbone-azote), le cobalt occupe une place importante en catalyse organométallique. De manière générale, les sels de cobalt commerciaux possèdent deux états d'oxydation stables : +2 et +3, cependant un certain nombre de complexes mononucléaires de cobalt existent avec un degré d'oxydation +1 ou 0. Plus rarement, il est possible de rencontrer des composés inorganiques au cobalt avec des degrés d'oxydation +4 ou +5, comme par exemple Cs_2CoF_6 ou K_3CoO_4 . Le complexe le plus connu avec un $\text{Co}(0)$ est le dicobalt octacarbonyle ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) qui fut l'un des premiers complexes de cobalt utilisé en catalyse. Dès 1955, Murahashi décrit une synthèse efficace du lactame **2** par carbonylation du benzylidèneaniline **1** en utilisant $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ comme catalyseur (**Schéma 1**).¹ L'année suivante, cette réaction a été étendue à la préparation de l'indazolone **4** et de la quinazoline **5** à partir de l'azobenzène **3**.²

Murahashi 1955



Murahashi 1956

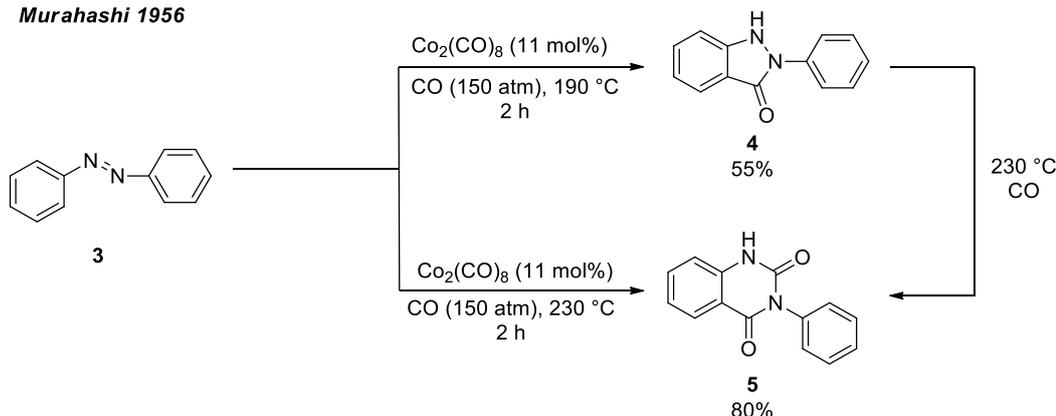


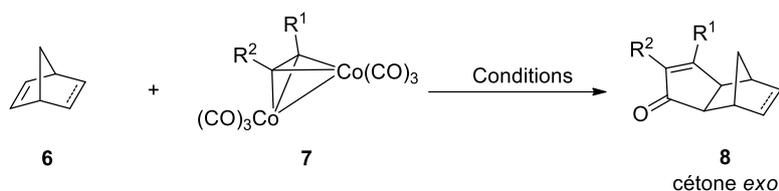
Schéma 1 Travaux pionniers de Murahashi utilisant le $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ comme catalyseur

Une avancée majeure en chimie de cobalt a été réalisée en 1973 par Pauson et Khand qui ont montré la formation de cyclopenténones **8** à partir du norbornadiène **6** et de complexes $[(\eta^4\text{-alcyne})\text{Co}_2(\text{CO})_6]$ **7** obtenus par réaction entre un alcyne et $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (**Schéma 2**).³ De façon remarquable, cette réaction s'effectue à des températures relativement basses (60-70 °C). Aujourd'hui, cette transformation représente probablement l'exemple le plus connu de cycloaddition [2+2+1] et porte le nom de ces inventeurs : réaction de Pauson-Khand.

¹ Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403.

² Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4816.

³ a) Khand, I. U. ; Knox, G. R. ; Pauson, P. L. ; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 975. b) Khand, I. U. ; Knox, G. R. ; Pauson, P. L. ; Watts, W. E. ; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977. c) Pauson, P. L. ; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2.



Version stoechiométrique
 7 (1,3 équiv)
 60-70 °C, toluène, 4-10 h
 8
 $R^1 = H, R^2 = H, Me, Et, Ar,$
 14 exemples
 13-59%

Version catalytique
 7 (10 mol%)
 atmosphère
 du $CO/C_2H_2 = 1:1$ ou du CO
 60-70 °C, iso-octane, 7-8 h
 8
 $R^1 = R^2 = H,$ à partir de norbornène **6a**: 74%
 $R^1 = R^2 = H,$ à partir de norbornadiène **6b**: 47%
 $R^1 = H, R^2 = Ph,$ à partir de norbornadiène **6b**: 26%

Schéma 2 Premier exemple de cycloaddition [2+2+1] catalysée au cobalt décrit par Pauson et Khand

Il a fallu attendre jusqu'en 1990 et les travaux de Rautenstrauch pour qu'une version catalytique de la réaction Pauson-Khand avec les alcènes moins réactifs soit mise au point.⁴ Avec seulement 0,22 mol% de $Co_2(CO)_8$ et sous atmosphère de CO (P = 100 bars), l'hept-1-yne et l'éthylène réagissent pour donner de manière régiosélective le 2-(*n*-pentyl)cyclopent-2-èn-1-one avec des rendements moyens (40-60%). Pour expliquer ces rendements, la formation d'une espèce métallique carbonylée inactive a été suggérée. Dans la version stœchiométrique, la formation de ce type d'espèces a pu être évitée en utilisant des oxydes d'amines tertiaires (NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine ou TMO : *N*-oxyde de triméthylamine),⁵ des oxydes de phosphines (nBu_3PO),⁶ du DMSO⁷ ou encore des amines ou des dialkylsulfures permettant aussi d'accélérer la réaction.⁸

Pour la réaction de Pauson-Khand catalytique, l'utilisation de ligands phosphines ou phosphites permet d'améliorer l'activité du catalyseur. En 1994, Jeong et Chung décrivent une version intramoléculaire utilisant des 1,6- ou 1,7-énynes avec un système catalytique contenant la triphénylphosphite ce qui a permis d'obtenir les cyclopenténones bicycliques **10** avec de bons rendements et une bonne tolérance vis-à-vis de différents groupes fonctionnels (**Schéma 3**).⁹ Peu après, Livinghouse a montré que cette transformation pouvait être effectuée plus efficacement sous irradiation photochimique en utilisant 5 mol% de catalyseur au cobalt et sous seulement une atmosphère de CO.^{10a} Il a également démontré que le complexe $[(\eta^4-PhC\equiv CH)Co_2(CO)_6]$ est capable de catalyser cette réaction en présence d'additifs tels que Et_3SiH et $CyNH_2$.^{10b} En 2001, Krafft a publié une amélioration en utilisant comme catalyseur 10 mol% d'un complexe $[(\eta^4-alcyne)Co_2(CO)_6]$ issu de l'ényne **11**, qui permet d'effectuer la cycloaddition [2+2+1] avec des rendements élevés.¹¹

⁴ Rautenstrauch, V. ; Mégard, P. ; Conesa, J. ; Küster, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1413.

⁵ a) Shambayati, S. ; Crowe, W. E. ; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5289. b) Jeong, N. ; Chung, Y. K. ; Lee, B. Y. ; Lee, S. H. ; Yoo, S. E. *Synlett* **1991**, 204.

⁶ Billinton, D. C. ; Helps, I. M. ; Pauson, P. L. ; Thomson, W. ; Willison, D. J. *Organomet. Chem.* **1988**, 354, 233.

⁷ Chung, Y. K. ; Lee, B. Y. ; Jeong, N. ; Hudecek, M. ; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, 12, 220.

⁸ a) Rajesh, T. ; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 117. b) Sugihara, T. ; Yamada, M. ; Ban, H. ; Yamaguchi, M. ; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2801. c) Sugihara, Y. ; Yamada, M. ; Yamaguchi, M. ; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 6, 771.

⁹ Jeong, N. ; Hwang, S. H. ; Lee, Y. ; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3159.

¹⁰ a) Pagenkopf, B. L. ; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2285. b) Belanger, D. B. ; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7641.

¹¹ Krafft, M. E. ; Boñaga, V. R. ; Hirotsawa, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3004.

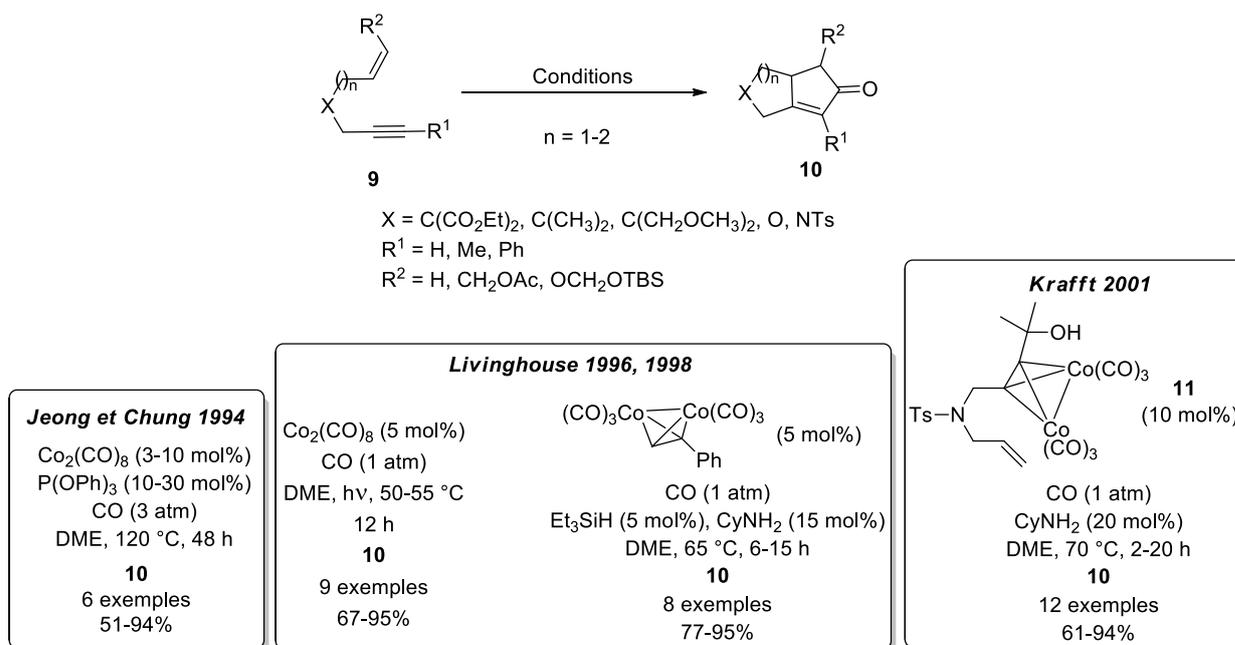


Schéma 3 Réactions de Pauson-Khand catalytiques

En 2000, Hiroi décrit le premier exemple de réaction de Pauson-Khand asymétrique avec le (S)-BINAP comme inducteur de chiralité (**Schéma 4**)¹². D'excellents excès énantiomériques ont été obtenus dans ces conditions.

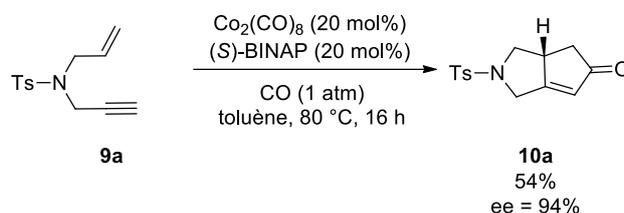


Schéma 4 Version asymétrique de la réaction de Pauson-Khand

Aujourd'hui, cette réaction a devenu un outil puissant pour la construction d'hétérocycles ou de carbocycles contenant le motif cyclopentènone en manière dia- ou/et énantiosélective.¹³

La cycloaddition [2+2+2] représente une transformation importante qui a permis de mettre en lumière la chimie du cobalt.¹⁴ Après la première découverte par Reppe en 1948 de la réaction de trimérisation d'alcynes pour l'obtention de dérivés de benzène utilisant des complexes du nickel, le développement de méthodes efficaces de cycloadditions [2+2+2] en testant d'autres catalyseurs métalliques s'est singulièrement accentué. Dans les années 70, Vollhardt a montré l'efficacité du (η^5 -cyclopentadiényle)dicarbonylcobalt(I) ($CpCo(CO)_2$) pour la réaction entre différents partenaires insaturés comme des alcynes, des alcènes, des nitriles ou des isocyanates (**Schéma 5**).¹⁵

¹² Hiroi, K. ; Watanabe, T. ; Kawagishi, R. ; Abe, I. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 797.

¹³ a) Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297. b) Blanco-Urgoiti, J. ; Añorbe, L. ; Pérez-Serrano, L. ; Domínguez, G. ; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32. c) Ricker, J. D. ; Geary, L. M. *Top. Catal.* **2017**, *60*, 609.

¹⁴ Tanaka, K. *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*, John Wiley & Sons : Hoboken, 2013.

¹⁵ a) Aalbersberg, W. G. ; Barkovich, A. J. ; Funk, R. L. ; Hillard, R. L. ; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5600. b) Hillard, R. L. ; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 712. c) Hillard, R. L. ; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4058. d) Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1. e) Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 536.

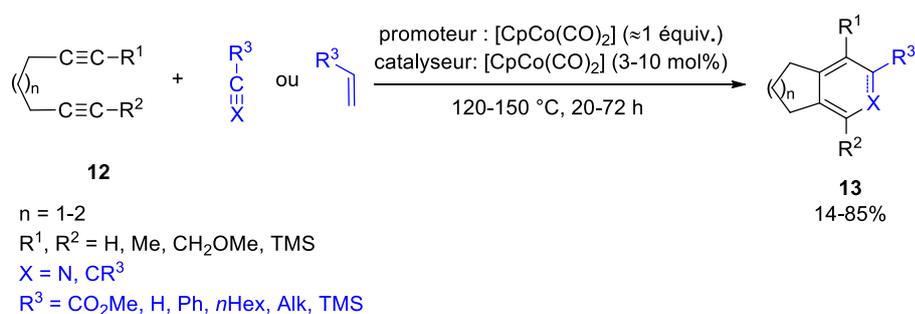


Schéma 5 Cyclotrimérisation catalysée au Co(I)

Les travaux de Malacria et Aubert ont contribué au développement des réactions de cycloaddition [2+2+2] focalisées sur le contrôle des régio- et chimiosélectivités.¹⁶ Cette méthodologie a été notamment appliquée à la synthèse de différents produits naturels contenant une structure avec plusieurs cycles fusionnés (**Schéma 6**).

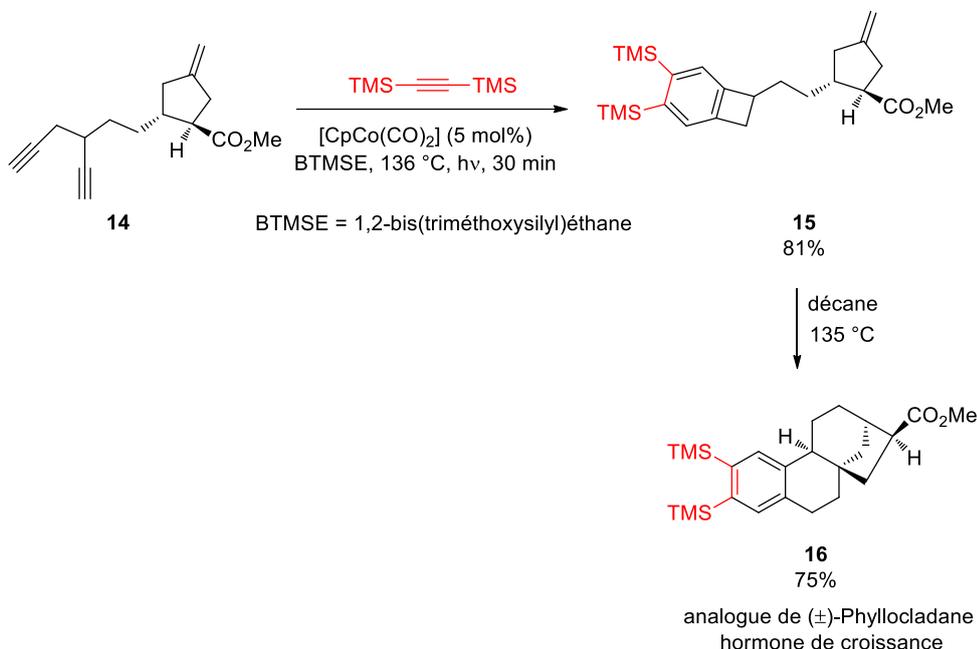


Schéma 6 Synthèse de polycycles d'intérêt biologique par cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt

Une autre application de cette réaction en version stœchiométrique consiste à réaliser la cycloaddition [2+2+2] entre un partenaire α,ω-diène **19** et un composé acétylénique substitué par un ester boronique **17** (**Schéma 7**).^{16d} Co₂(CO)₈ permet de générer le complexe alcyne/Co₂(CO)₆ **18** qui va réagir avec **19** pour donner l'adduit [2+2+2] **20** avec un rendement modéré. Grâce à la fonction ester boronique, les adduits peuvent être facilement fonctionnalisés ultérieurement par couplage palladocatalysé de Suzuki pour donner le produit **21**.

¹⁶ a) Aubert, C. ; Gotteland, J. P. ; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4298. b) Llerena, D. ; Buisine, O. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9373. c) Petit, M. ; Chouraqui, G. ; Phansavath, P. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027. d) Petit, M. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10582. d) Gandon, V. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209.

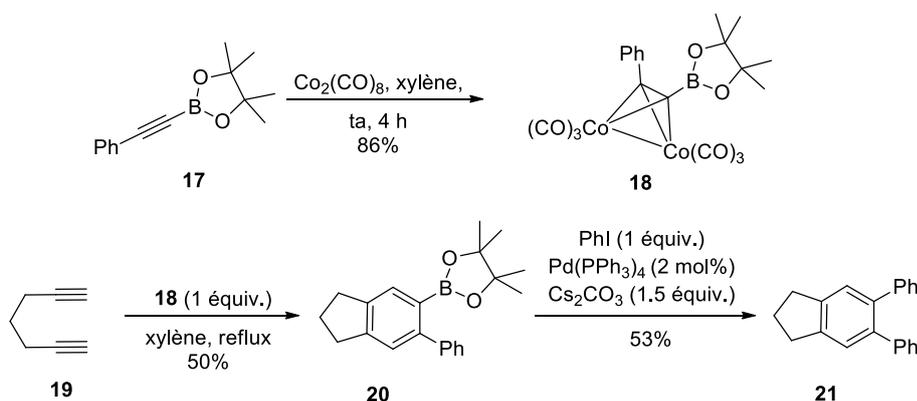


Schéma 7 Application de la cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt pour la préparation d'indane

Malgré son efficacité, les cycloadditions catalysées par $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ nécessitent une irradiation photochimique ou des températures de réaction relativement hautes pour activer le complexe au cobalt par élimination de ligands CO qui conduit à de bonnes conversions des réactifs de départ.

L'activation de liaisons C-H puis leurs fonctionnalisations a pris récemment une place importante en synthèse organique grâce au développement de systèmes catalytiques efficaces à base de métaux de transition dont plusieurs utilisent le cobalt à différents degrés d'oxydation.¹⁷ Le développement de nouvelles méthodologies a commencé par la découverte, en 1973 par Kochi, de la capacité du trifluoroacétate de cobalt(III) à oxyder le benzène et des composés aromatiques pauvres en électrons.¹⁸ En 1994, Kisch a publié le premier exemple d'hydroarylation d'alcyne catalysé par $[\text{CoH}(\text{N}_2)(\text{PPh}_3)_3]$.¹⁹ Sur la base de ces résultats, Yoshikai a développé plus de 15 ans plus tard un nouveau système catalytique utilisant un catalyseur de cobalt de basse valence.²⁰ La formation de ce dernier résulte de la réduction d'un complexe de Co(II) en Co(0) en utilisant un réactif de Grignard comme réducteur (**Schéma 8**). Ce système a été appliqué avec succès dans des réactions d'activation de liaison C-H de différents aryles **22** substitués par un groupement directeur (pyridyle, pyrimidyle, imine, etc...). L'étape de fonctionnalisation avec un alcyne interne conduit à la formation de dérivés du styrène **23** obtenus sous la forme d'un seul régioisomère et avec un excellent ratio *E/Z* ($E/Z \geq 99:1$). Dans certains cas, le produit de double C-H fonctionnalisation en position *ortho* a été également isolé. Ce système catalytique a suscité de nombreuses études portant sur l'effet du ligand vis-à-vis de la réactivité et de la sélectivité mais également sur les réactifs pouvant être utilisés à la place d'un alcyne pour l'étape de fonctionnalisation.²¹

¹⁷ a) Moselage, M. ; Li, J. ; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 498. b) Chirila, P. G. ; Whiteoak, C. J. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 9721.

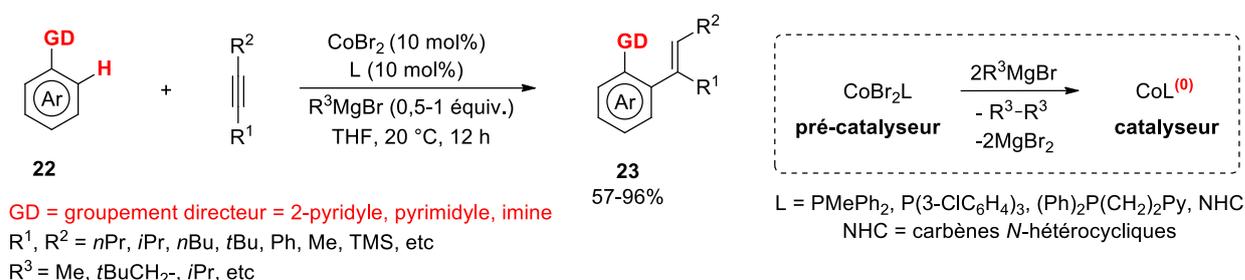
c) Prakash, S. ; Kuppusamy, R. ; Cheng, C. H. *ChemCatChem* **2018**, 10, 683.

¹⁸ Kochi, J. K. ; Tang, R. T. ; Bernath, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7114.

¹⁹ Halbritter, G. ; Knoch, F. ; Wolski, A. ; Kisch, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1603.

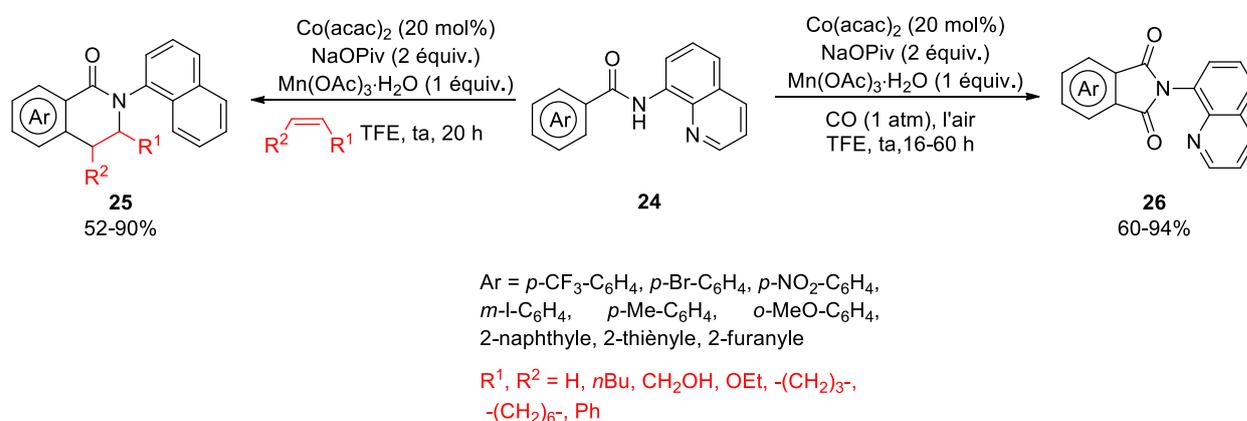
²⁰ Gao, K. ; Lee, P. S. ; Fujita, T. ; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12249.

²¹ a) Lee, P. S. ; Fujita, T. ; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17283. b) Gao, K. ; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 400. c) Ding, Z. ; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4698. d) Yamakawa, T. ; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2013**, 15, 196. e) Ding, Z. ; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8574. f) Gao, K. ; Yoshikai, N. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1208. g) Gao, K. ; Paira, R. ; Yoshikai, N. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1486.


Schéma 8 Système catalytique développé par Yoshikai pour l'activation de liaison C-H

En 2011, Nakamura a démontré que les halogénures de cobalt CoX₂ peuvent être remplacés par Co(acac)₃ (acac = acétylacétonate) dans ce système catalytique pour la fonctionnalisation des liaisons C-H.²² Le catalyseur au Co(I) a montré une bonne activité pour l'alkylation de liaison C-H en utilisant des alcènes comme partenaires. Le système catalytique à base de Co(acac)₂ a été appliqué avec succès en arylation de liaison C-H pour donner les produits polycycliques aromatiques avec de bons rendements.²³

Il faut souligner que le Co(acac)₂ peut être utilisé non seulement comme pré-catalyseur de Co(0) mais aussi de Co(III) pour l'activation de liaison C(sp²)-H. Dans ce cas, les espèces actives de Co(III) sont générées avec un oxydant tel que l'acétate de manganèse(III) comme démontré par Grigorjeva et Daugulis.²⁴ En présence d'alcènes, il est ainsi possible de former les hétérocycles **25** ou, sous atmosphère de monoxyde de carbone, des dérivés phthalimides **26** (**Schéma 9**). Pour ces réactions, le groupement directeur doit être nécessairement de type quinoline.


Schéma 9 Application du Co(acac)₂ pour l'activation de liaisons C-H

Une avancée majeure dans le domaine de l'activation C-H catalysée au cobalt fut réalisée en 2013 avec la découverte par l'équipe de Matsunaga et Kanai de complexes de Co(III) possédant un ligand riche en électrons, le pentaméthylcyclopentadiényle (Cp*^{*}).²⁵ En effet, le complexe dicationique [Cp*^{*}Co(benzène)][PF₆]₂ s'est révélé très efficace pour promouvoir des réactions d'activation C-H suivies d'une fonctionnalisation avec des imines telle que **28** (**Schéma 10**) ou des accepteurs de Michael.

²² Ilies, L. ; Chen, Q. ; Zeng, X. ; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5221.

²³ Song, W. ; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8251.

²⁴ a) Grigorjeva, L. ; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4684. b) Grigorjeva, L. ; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4688.

²⁵ Yoshino, T. ; Ikemoto, H. ; Matsunaga, S. ; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2207.

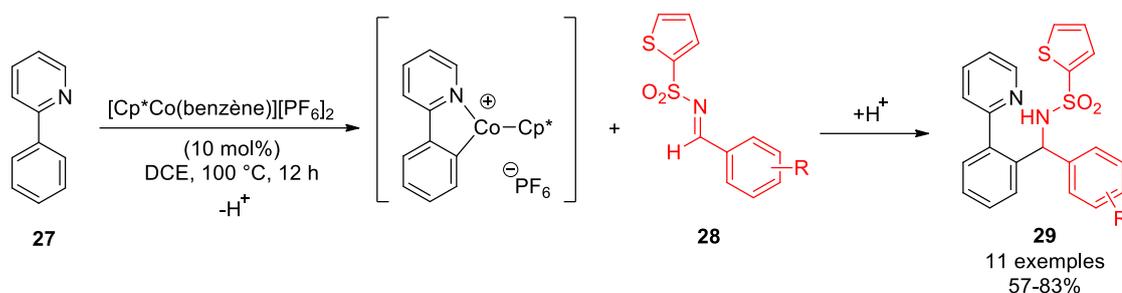


Schéma 10 Activation C-H développée par Matsunaga et Kanai utilisant $[Cp^*Co(benzène)][PF_6]_2$

En 2014, la même équipe a montré que $[Cp^*Co(CO)I_2]$ en présence d'un sel d'argent tel que $AgSbF_6$ permettait la formation de l'espèce dicationique $Cp^*Co(III)$.²⁶ Ce système catalytique a été utilisé pour la formation de liaisons C-N. Depuis, de nombreux travaux ont montré que ce système catalytique pouvait être appliqué à une large gamme de fonctionnalisation de liaison C(sp^2)-H.^{17,27}

Notre équipe s'est également intéressée à l'utilisation de ce système catalytique et une réaction d'allylation de liaison C-H a été développée en utilisant des vinylaziridines comme réactif de fonctionnalisation (**Schéma 11**).²⁸ L'optimisation des conditions de réaction a montré que le système catalytique composé de $[Cp^*Co(CO)I_2]$, $AgSbF_6$ et d'acide pivalique comme additif est capable de promouvoir la réaction entre le substrat aromatique **27a** et les vinylaziridines possédant différents groupements électroattracteurs. La réactivité de ce système dépend du type de groupement directeur ainsi que de la nature de la fonction sur l'atome d'azote (EWG). Ainsi, une série d'amines allyliques **29a** a été préparée sous forme d'un mélange des deux stéréoisomères *E* et *Z*.

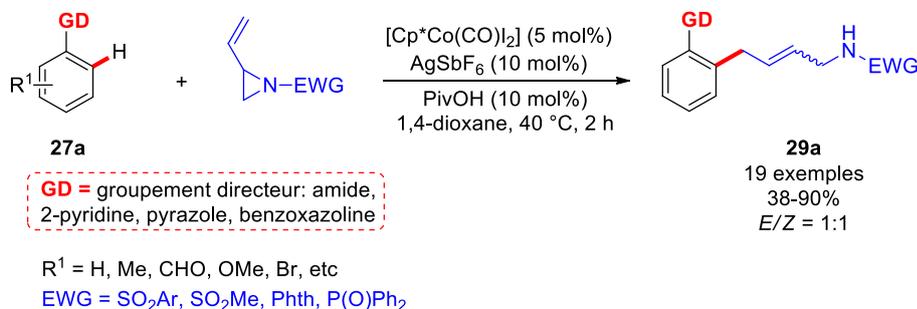


Schéma 11 C-H allylation des aromatiques avec des vinylaziridines catalysée au Co(III)

Les systèmes catalytiques décrits ci-dessus constituent à l'heure actuelle les catalyseurs les plus populaires utilisant du cobalt. Les transformations qu'ils catalysent sont extrêmement utiles en synthèse organiques et contribuent indéniablement à l'engouement actuel pour la chimie du cobalt et de manière plus générale pour la catalyse avec les métaux de transition abondants. Cependant, il existe bien d'autres catalyseurs à base de cobalt qui se sont avérés être utiles et efficaces pour la synthèse de structures cycliques par réactions de cycloaddition ou de structures acycliques par formation de liaison carbone-carbone. Au cours de ce chapitre bibliographique, deux de ces systèmes catalytiques : halogénure de cobalt(II) en présence d'un réducteur et l'acétate de cobalt(II) vont être présentés en montrant l'étendue

²⁶ Sun, B. ; Yoshino, T. ; Matsunaga, S. ; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1491.

²⁷ Yoshino, T. ; Matsunaga, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1245.

²⁸ Kong, L. ; Biletskyi, B. ; Nuel, D. ; Clavier, H. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1600.

des transformations chimiques qu'ils permettent mais aussi les différents paramètres liés à leur réactivité en soulignant les considérations mécanistiques.

I.2 Les systèmes catalytiques halogénure de cobalt/réducteur : applications pour la formation de cycles

I.2.1 Cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt

Les exemples de cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe $[\text{CpCoL}_2]$, le ligand L pouvant être du CO, de l'éthylène ou le 1,5-cyclooctadiène COD, ont été présentés précédemment. Ces travaux développés principalement par le groupe de Vollhardt ont permis de démocratiser cette transformation en synthèse organique mais également d'ouvrir la voie à d'autres chimistes afin d'améliorer cette réaction que ce soit au niveau du catalyseur de cobalt mais aussi concernant les conditions opératoires (diminution des hautes températures généralement nécessaires, activation par irradiation, etc). Ainsi, différentes études se sont focalisées sur la génération d'espèces de Co(I) suffisamment stables afin d'être appliquées dans des réactions de cycloaddition.

En 1978, l'équipe de Lyons a montré que le Co(I) pouvait être généré à partir de $\text{Co}(\text{acac})_3$ et un ligand phosphoré bidentate, le bis(1,2-diphénylphosphino)éthane (dppe), en présence de chlorure de diéthylaluminium comme le réducteur.²⁹ Ce système catalytique a été capable de promouvoir une cycloaddition [2+2+2] entre le norbornadiène **6b**, et différents alcynes pour former les deltacyclènes **30** (**Système catalytique A, Schéma 12**).

Plus tard, en 1991 Cheng a développé un autre système catalytique composé d'halogénure de cobalt (II) coordonné avec la triphénylphosphine ($[\text{CoL}_2(\text{PPh}_3)_n]$) et de zinc métallique pour effectuer la cycloaddition [2+2+2] avec des substrats similaires.³⁰ Dans ce cas, les espèces catalytiques actives de Co(I) ont été formées par réduction de Co(II) (**Système catalytique B, Schéma 12**).

Pour ces deux systèmes catalytiques une étape de réduction est nécessaire afin de générer les espèces actives. Dans le premier exemple, la formation des deltacyclènes **30**, la conversion de norbornadiène et sélectivité ont été déterminées par GLC (chromatographie gaz-liquide). Une légère activation thermique (30-60 °C) a permis d'obtenir les cycloadduits **30** avec des rendements variables ; les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'acétylène ou le phénylacétylène. La réactivité des alcynes terminaux ou internes décroît significativement malgré une température de 60 °C. Avec le système catalytique développé par Cheng, les rendements sont généralement élevés (80-96%). Les rendements sont plus modérés dans le cas du triméthylsilylacétylène et du méthylpropargyl éther (65 et 46%, respectivement).

Ce système catalytique a été amélioré par la suite avec les travaux de Hilt en 2000 où l'ajout d'un acide de Lewis permet une nette amélioration des rendements (**Système catalytique C, Schéma 12**).³¹ Il a été proposé que le rôle de ZnX_2 comme l'acide de Lewis dans ce type de transformation consiste à

²⁹ Lyons, J. E. ; Myers, H. K. ; Schneider, A. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 636.

³⁰ Duan, I. F. ; Cheng, C. H. ; Shaw, J. S. ; Cheng, S. S. ; Liou, K. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1347.

³¹ a) Hilt, G. ; Mesnil, F. X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6757. b) Hilt, G. ; Korn, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2783. c) Hilt, G. ; Lüers, S. *Synthesis* **2002**, 609

accélérer la réduction du Co(II) en Co(I) par le zinc métallique. Cette proposition a été faite par Snyder en 2001 au cours d'une étude sur des cycloadditions [4+2+2].³²

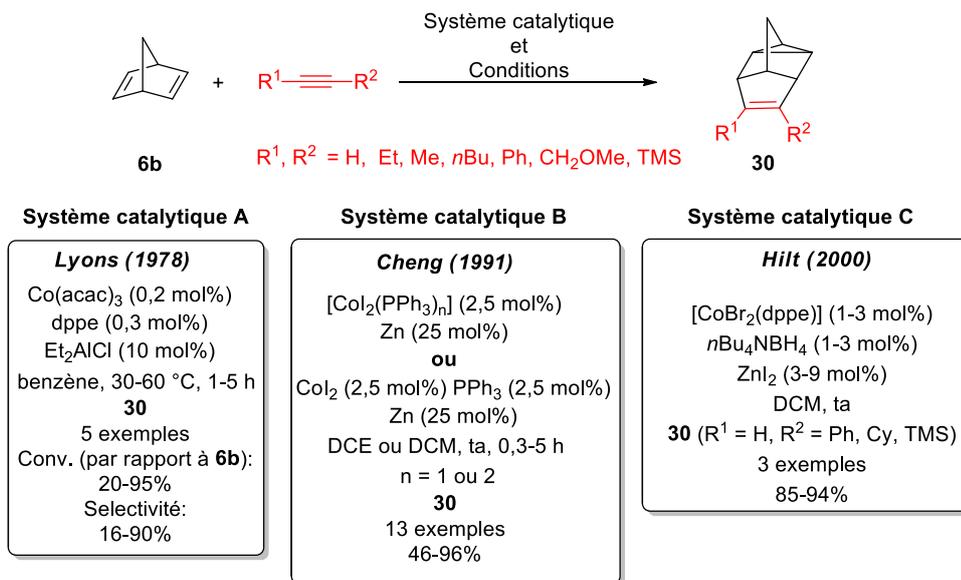


Schéma 12 Premiers exemples de cycloadditions [2+2+2] catalysées au Co(I) entre le norbornadiène **6b** et des alcynes

Les premières versions asymétriques de cette réaction ont été publiées dans les années 1990. Les travaux de Lautens et Brunner ont montré la cycloaddition [2+2+2] pouvait être réalisée énantiosélectivement en utilisant Co(acac)₃ avec des diphosphines chirales et Et₂AlCl comme réducteur.³³ L'emploi de ligands comme le (S,S)-Chiraphos, le (R)-Prophos, ou le (-)-Norphos conduit aux produits **30a** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (**Schéma 13**).

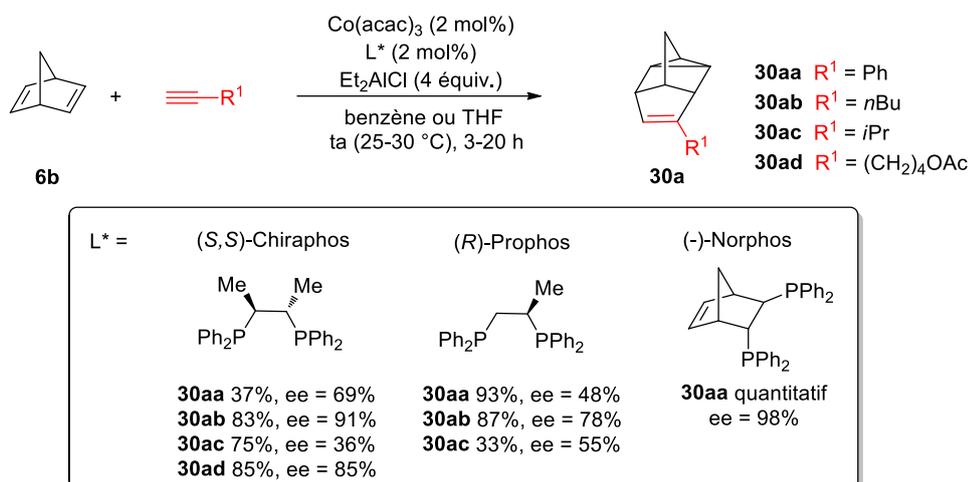


Schéma 13 Version asymétrique de cycloaddition [2+2+2] catalysée au Co(I)

La sensibilité de ce système catalytique vis-à-vis de l'humidité et sa faible tolérance aux groupes fonctionnels portés par l'alcyne constituent cependant de sérieuses limitations. L'équipe de Buono a montré

³² Chen, Y. ; Kiattansakul, R. ; Ma, B. ; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6932.

³³ a) Lautens, M. ; Lautens, J. C. ; Smith, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5627. b) Brunner, H. ; Muschiol, M. ; Prester, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 652.

qu'en remplaçant le $\text{Co}(\text{acac})_3$ par CoI_2 et Et_2AlCl par Zn , la cycloaddition [2+2+2] asymétrique donnait de bons résultats avec le phénylacétylène ou l'hex-1-yne, mais également avec des dérivés de l'alcool propargylique (**Schéma 14**).³⁴ Pour cette réaction, le ligand chiral organophosphoré, (S)-(+)-ValNOP, préparé à partir de la (S)-Valine, a permis d'atteindre d'excellents excès énantiomériques et des rendements de modérés à quantitatifs.

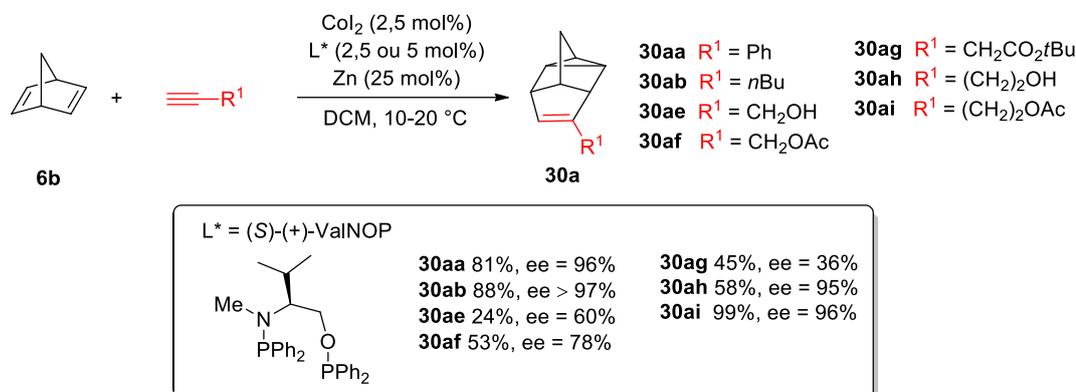


Schéma 14 Synthèse énantiosélective de delta-cyclènes **30a** avec le système $\text{CoX}_2/\text{L}^*/\text{Zn}$

Le cycle catalytique commun à la plupart des cycloadditions catalysées avec le système CoX_2 , ligand L (ou L_2), Zn et éventuellement ZnI_2 est présenté dans le **Schéma 15**.³⁵ Celui commence par la réduction du pré-catalyseur, l'halogénure de cobalt(II) coordonné à deux ligands monodentes L ou un ligand bidente L_2 , généralement des phosphines, pour former les espèces actives de Co(I) **A**. Ce dernier va tout d'abord coordonner les réactifs pour donner l'intermédiaire **B**, puis par cycloméallation oxydante, le cobaltacycle **C**. Une élimination réductrice permet de former le delta-cyclène **30** et régénérer l'espèce active Co(I) **A**.

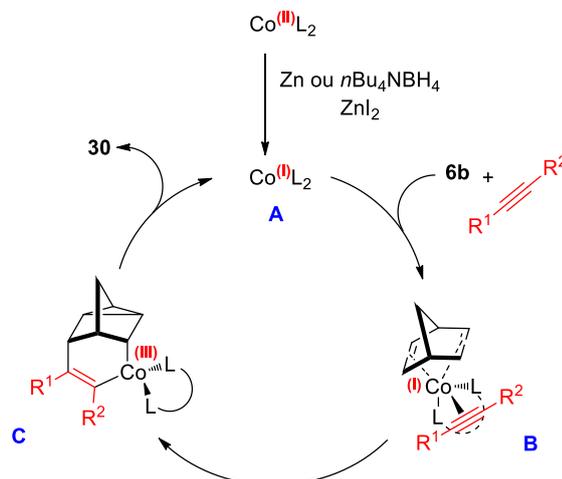


Schéma 15 Cycle catalytique proposé pour la cycloaddition [2+2+2] catalysée au cobalt entre le norbornadiène et un alcyne

La mise au point du système catalytique CoX_2 , L, agent de réduction, et éventuellement ZnI_2 pour la cycloaddition [2+2+2] effectuée avec des diènes-1,4 de type norbornadiène en raison de leur bonne

³⁴ a) Pardigon, O. ; Buono, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, 4, 1977. b) Pardigon, O. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1868.

³⁵ Pardigon, O. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *J. Mol. Catal. A* **2003**, 196, 157.

réactivité a été étendue plus tard à d'autres types de substrats. Par exemple, l'équipe de Malacria en 2001 a rapporté un exemple de trimérisation intramoléculaire de triynes **28** utilisant le système $\text{CoX}_2/\text{L}/\text{Mn}$ (**Schéma 16**).³⁶ Cette transformation permet de préparer de manière efficace des composés aromatiques **32** avec un cycle fusionné de différente taille.

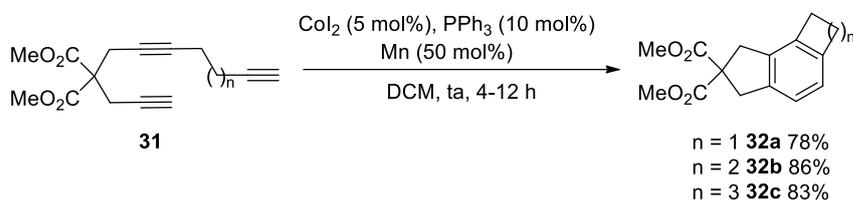


Schéma 16 Cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire de triynes

L'intérêt d'utiliser ce type de système catalytique par rapport $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ permet d'envisager une version asymétrique en changeant PPh_3 par un ligand chiral. Une autre version de cyclotrimérisation intramoléculaire de composés acétyléniques a été publiée par Okamoto en 2005 en utilisant des ligands de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC)³⁷ ou diimines.³⁸ En 2015, Hapke a montré que le complexe $[\text{CoCl}(\text{PPh}_3)_3]$, analogue au catalyseur de Wilkinson, était efficace dans des réactions de cyclotrimérisation de triynes **33** (**Schéma 17**).³⁹ Dans ce cas, l'ajout d'un réducteur métallique devient superflu dans la mesure où le pré-catalyseur de cobalt est au degré d'oxydation +1.

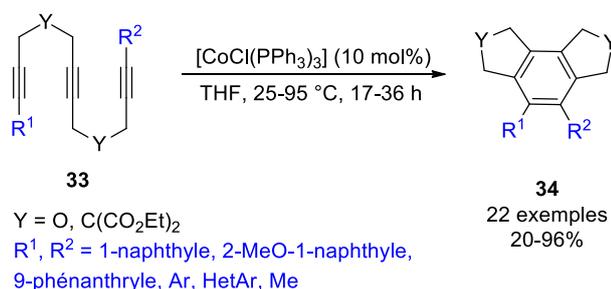


Schéma 17 Cyclotrimérisation des triynes **33** catalysée par $[\text{CoCl}(\text{PPh}_3)_3]$

En 2003, Cheng a rapporté que des cycloadditions [2+2+2] catalysées par CoI_2 , L et Zn pouvaient être réalisées entre les diynes-1,6 **35** et des allènes (**Schéma 18**).⁴⁰ La difficulté de cette réaction est liée au fait que plusieurs isomères peuvent être formés : dans le cas des diynes symétriques ($\text{R}^1 = \text{H}$), la réaction avec la double liaison carbone-carbone 1,2 ou 2,3 des allènes peut conduire à la formation de régioisomères **36a** ou **36b** et dans le cas des diynes dissymétriques ($\text{R}^1 \neq \text{H}$) aux régioisomères **37a** et **37b**. Dans la pratique, la cycloaddition catalysée au cobalt entre les diynes symétriques **35** et des allènes est chimiosélective puisque seuls les cycloadduits **36a** résultant de la réaction avec la double liaison terminale des allènes sont isolés. Aucune trace de composés **36b** n'a été observée. Il faut noter que contrairement à la réaction catalysée au cobalt, la même cycloaddition catalysée par $[\text{Ni}(\text{dppe})\text{Br}_2]$ en présence Zn donne un mélange des produits de cycloaddition **36a** et **36b** avec un ratio 25:75 et 38% de

³⁶ Slowinski, F. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 64.

³⁷ Saino, N. ; Kogure, D. ; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3065.

³⁸ Saino, N. ; Amemiya, F. ; Tanabe, E. ; Kase, K. ; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1439.

³⁹ Jungk, P. ; Fischer, F. ; Thiel, I. ; Hapke, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9781.

⁴⁰ Wu, M. S. ; Shanmugasundaram, M. ; Cheng, C. H. *Chem. Commun.* **2003**, 718.

rendement global.⁴⁰ Avec les diynes **35** dissymétriques ($R^1 = \text{TMS}$ ou Ph), la cycloaddition a eu lieu avec formation de **37a** obtenu sous forme d'un régioisomère majoritaire avec une substitution *méta* (ratio *méta/ortho* = 99:1 – 94:6). Ces résultats ont montré que le catalyseur au cobalt est plus intéressant que celui au nickel, car en plus de présenter une meilleure activité, il permet d'atteindre d'excellentes sélectivités. Pour expliquer la sélectivité *ortho/méta*, il est fort probable que l'insertion de l'allène sur le cobaltacyclopentadiène se fait uniquement de façon à minimiser les interactions stériques dans les intermédiaires de réaction. L'utilisation du complexe défini $[\text{Co}_2(\text{PPh}_3)_3]$ revêt aussi une importance particulière car cela permet d'éviter un excès de phosphine par rapport au cobalt dans le milieu réactionnel pouvant réduire l'activité du catalyseur. Les phosphines bidentes se sont révélées moins efficaces, la meilleure dans cette série est le dppe qui conduit à la formation des cycloadduits avec des rendements modérés.

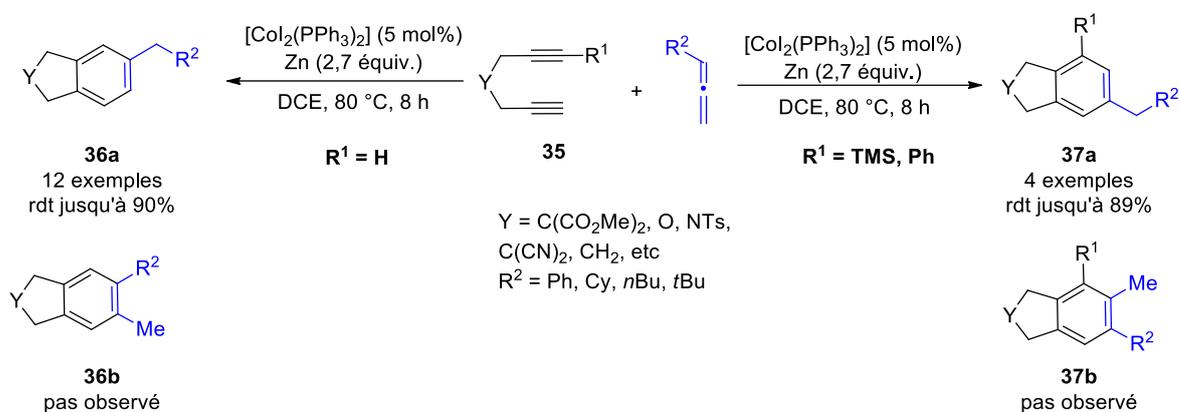


Schéma 18 Cycloaddition [2+2+2] chimio- et régiosélective catalysée au cobalt

En 2005, la même équipe a montré une application intéressante de ce système catalytique au cobalt pour la synthèse des benzolactones **39** ($Y = \text{O}$) par co-cyclotrimérisation d'alcools propargyliques **38** avec des acétyléniques activés (**Schéma 19**)⁴¹ Pour effectuer cette réaction, le même type de catalyseur a été utilisé sauf que PPh_3 a été remplacé par le dppe. Avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle (DMAD, $R^4 = \text{CO}_2\text{Me}$), la co-cyclotrimérisation suivit d'une transestérification intramoléculaire conduit à la formation des lactones **39** à 5 chaînons avec de bons rendements (77-91%). La réaction est applicable lorsque le nombre d'atomes de carbone entre la triple liaison et le groupement hydroxy est supérieur à 1 (**38** : $n = 1-2$). Une bonne régiosélectivité a été observée avec le propiolate de méthyle donnant des rendements satisfaisants (70-80%) à côté du produit d'homotrimérisation (5-20%). Les propargylamines ont été aussi testées dans ce type de transformation pour donner des lactames à 5 chaînons avec des rendements satisfaisants.

⁴¹ Chang, H. T. ; Jeganmohan, M. ; Cheng, C. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4955.

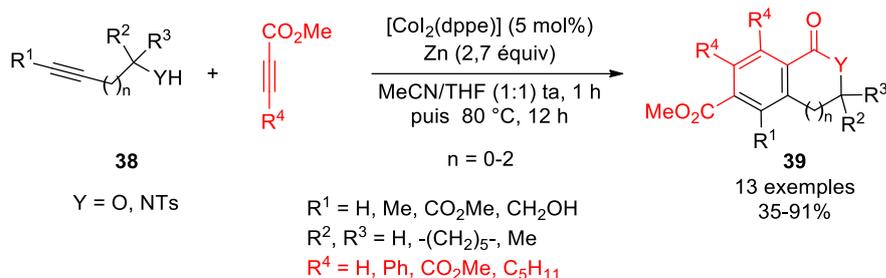


Schéma 19 Co-cyclotrimérisation d'ynoles avec le DMAD : synthèse de benzolactones

Afin de démontrer l'utilité en synthèse de ce type de système catalytique, l'équipe de Cheng a étudiée également la synthèse des pyridines polyfonctionnalisées par la cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire des nitrildiynes dans des conditions réactionnelles très similaires aux exemples précédemment décrits.⁴²

1.2.2 Cycloaddition [4+2] catalysée au cobalt

En parallèle des travaux de cycloaddition [2+2+2], le système catalytique Co(II)X₂, ligand phosphoré et réducteur a été testé pour la cycloaddition [4+2]. Hilt a montré qu'en utilisant [CoBr₂(dppe)], Zn et ZnI₂, la cycloaddition s'effectue avec une bonne régiosélectivité et après oxydation par le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), les produits aromatique **41** avec une *para* substitution ont été isolés (Schéma 20).³¹ Il est également possible de modifier la régiosélectivité favorisant la formation de produits de substitution *méta* en changeant la nature du ligand coordonné au cobalt. En effet, lorsque la diphosphine est remplacée par une diimine, la formation des produits **42** est observée avec une bonne sélectivité.⁴³ Avec les ligands azotés contenant des fonctions imine ou un noyau pyridine, non seulement de bons rendements sont obtenus, mais en plus une bonne tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels sensibles (alcool, amine) est observée. Le rôle du mélange zinc/fer comme réducteur, qui influencerait la régiosélectivité de la réaction, reste indéterminé. Néanmoins, l'élimination de l'un de ces deux composants conduit à la diminution considérable de la régiosélectivité. Sur la base de calculs théoriques DFT (DFT = *angl.* « Density Functional Theory »), la même équipe a montré que la conformation des intermédiaires avec L = dppe est cinétiquement favorable pour la formation des produits **41** alors qu'avec L = Py-imine la régiosélectivité *méta* est cinétiquement favorisée.⁴⁴ Plus tard des résultats similaires ont été obtenus pour les divers alkylalcyne-silanes.⁴⁵ L'application de cycloadduits issus de la réaction de Diels-Alder intermoléculaire à la préparation des iodobenzènes polyfonctionnalisés s'est révélée utile pour différents types de couplages palladocatalysés (Suzuki, Sonogashira etc).⁴⁶

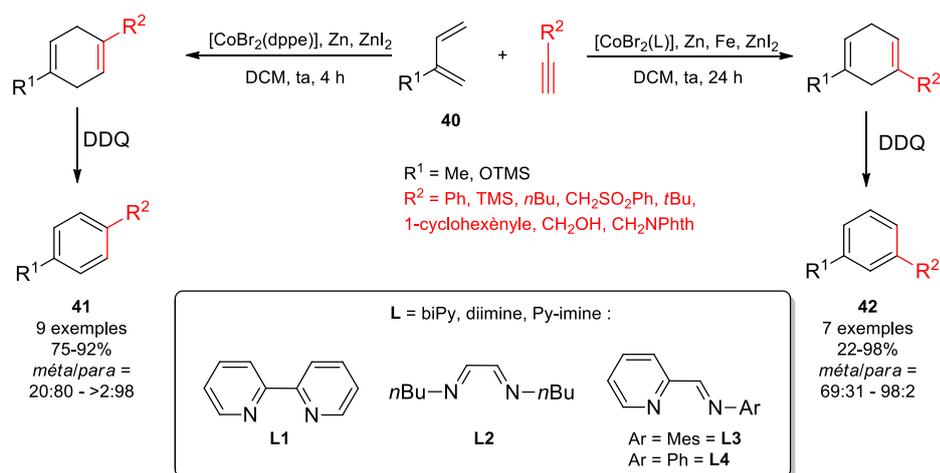
⁴² Chang, H. T. ; Jeganmohan, M. ; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 505.

⁴³ a) Hilt, G. ; Janikowski, J. ; Hess, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5204. b) Hess, W. ; Treutwein, J. ; Hilt, G. *Synthesis* **2008**, 22, 3537.

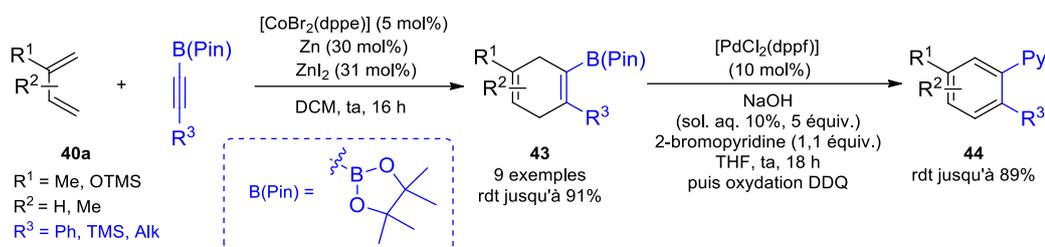
⁴⁴ Mörschel, P. ; Janikowski, J. ; Hilt, G. ; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8952.

⁴⁵ Hilt, G. ; Janikowski, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 773

⁴⁶ Möckel, R. ; Hilt, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1644.


Schéma 20 Réaction de Diels-Alder régiosélective catalysée au cobalt

Dans le but d'étendre le champ d'application de cette transformation, Hilt a étudié d'autres partenaires 2π , par exemple des alcynes avec une fonction ester boronique (**Schéma 21**).⁴⁷ Malgré la faible réactivité des esters alcynylboroniques, la réaction de Diels-Alder catalysée au cobalt avec des dérivés de l'isoprène **40a** a lieu dans des conditions douces. Les cycloadduits **43** présentant une fonction vinylboronique établi comme étant un fragment synthétique très utile, ont été directement engagés dans des réactions de couplage palladocatalysé. Pour effectuer la cycloaddition [4+2], le complexe $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$ a été utilisé ce qui a conduit à la formation des dérivés cyclodiène borés avec de bons rendements et une bonne sélectivité en faveur de la substitution *méta* (relation entre R^1 et B(Pin), ratio *méta/para* = >95:5). Le couplage de Suzuki en présence d'un catalyseur de Pd avec la 2-bromopyridine, suivie par l'oxydation avec du DDQ, conduit à la formation des biaryles **44** avec des rendements compris entre 80 et 90%.


Schéma 21 Réaction de Diels-Alder avec des ester alcynylboroniques suivie par un couplage de Suzuki

Le système $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$, Zn et ZnI_2 est également efficace en présence de substrats soufrés, ce qui n'est généralement pas le cas des métaux de transition pour lesquels l'atome de soufre peut se révéler être un poison lors de réactions catalytiques. Comme montré dans le **Schéma 22**, avec des alcynylthioethers d'aryles **45**, il a été possible d'obtenir des thioethers diaryliques avec de très bons rendements et sans avoir recours à des conditions de réactions drastiques.⁴⁸ Par contre, des charges élevées en catalyseur sont nécessaires dans certains cas. L'encombrement stérique est à l'origine de la régiosélectivité de la réaction avec des diènes dissymétriques **40b** : dans le cas de thioethers encombrés (Ar = triisopropylphényle ou mésityle) les produits sont isolés avec de meilleurs ratios **46/47** (de 80:20 à

⁴⁷ Hilt, G. ; Smolko, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2795.

⁴⁸ Hilt, G. ; Lüers, S. ; Harms, K. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 624.

98:2). Une bonne sélectivité a été également observée pour les thioéthers dans lesquels un groupement ester est porté sur le noyau aromatique (ratio **46/47** jusqu'à 97:3). Les études préliminaires indiquent que ce type de cycloaddition est faisable avec des alcynylsulfoxydes ou des alcynylsulfones en utilisant le même système catalytique avec cependant des rendements moyens ou modestes.

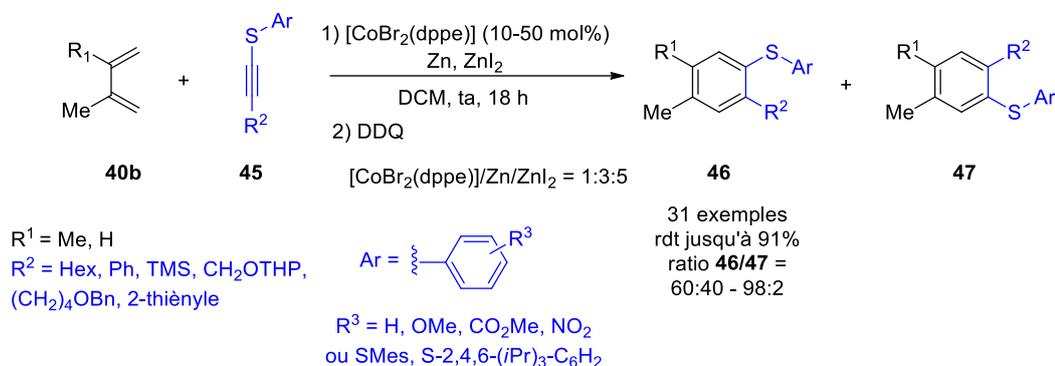
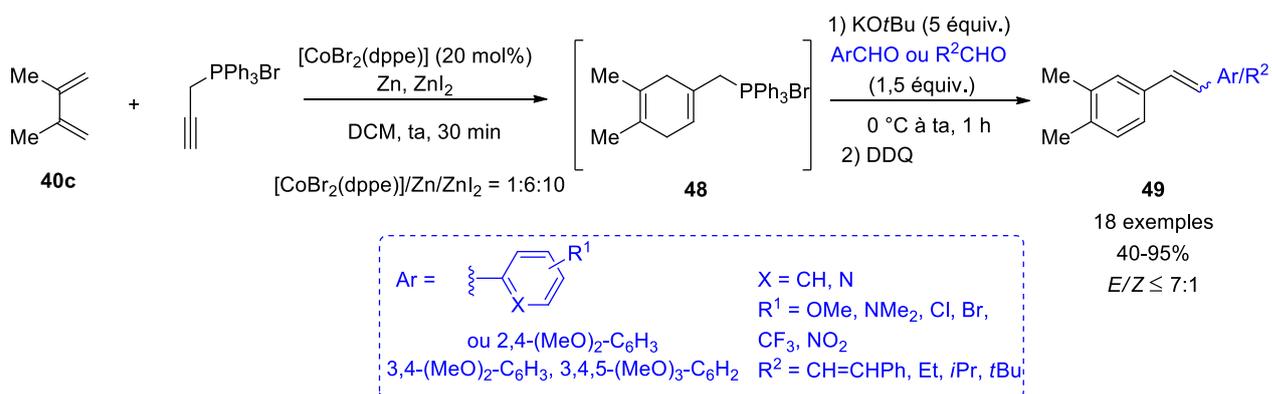


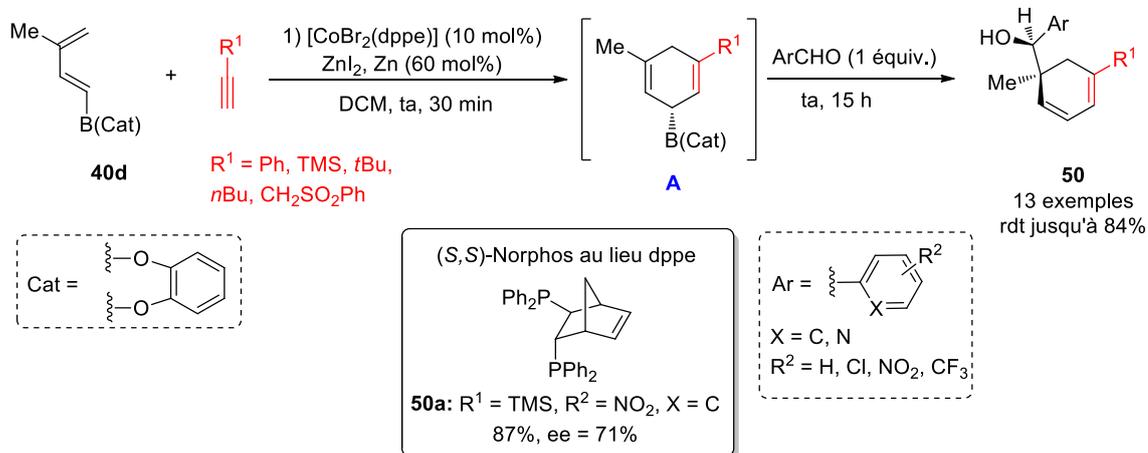
Schéma 22 Préparation de sulfures de diaryles catalysée au cobalt

La réaction de Diels-Alder intermoléculaire catalysée au cobalt entre diènes-1,3 et des sels de phosphonium propargyliques a été développée en 2007.⁴⁹ Les cycloadduits sont alors des dérivés de sels de phosphonium dihydroaromatiques **48** qui peuvent être engagés directement dans une réaction de Wittig avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques suivie d'une oxydation au DDQ pour former des styrènes **49** hautement fonctionnalisés (**Schéma 23**). Le cycloadduit dihydroaromatique intermédiaire **48** étant un sel, l'étape de purification s'avère souvent délicate. Utilisé directement dans la transformation suivante sans isolement en ajoutant la base et un aldéhyde dans le milieu réactionnel, les alcènes **49** ont été formés de manière efficace. Dans la plupart des cas, la géométrie *E* de la double liaison formée par la réaction de Wittig indique que la réactivité de l'ylure phosphoré intermédiaire est analogue à celle d'un ylure stabilisé. Le meilleur ratio de stéréoisomères *E/Z* a été obtenu dans le cas des aldéhydes di- ou trisubstitués sur le cycle aromatique ou avec la trifluorométhylphényl cétone. Les aldéhydes aliphatiques conduisent à la formation des produits désirés avec des rendements moyens (40-60%) ou modestes (<22%). L'application à des diènes dissymétriques soulève des problèmes de régio- et stéréosélectivité même si un stéréoisomère est obtenu majoritairement par rapport aux trois autres.

⁴⁹ Hilt, G. ; Hengst, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7337.


Schéma 23 Synthèse mono-pot de styrènes fonctionnalisés par catalyse au cobalt

Des bis(allyle)boronates peuvent être également synthétisés par cycloaddition [4+2] catalysée au cobalt entre un dérivé 1,3-diényle boré **40d** et un alcyne (**Schéma 24**).⁵⁰ La formation d'un intermédiaire boronate bisallylique **A** permet son utilisation directe dans des réactions d'allylboration de différents aldéhydes pour préparer des alcools **50**. La réaction est diastéréosélective et procède avec des bons rendements avec le triméthylsilylacétylène comme le diénophile. Les autres alcynes testés sont nettement moins réactifs. La formation d'un boronate bisallylique **A** s'effectue avec une *mé*ta substitution (relation entre le bore et le substituant R¹ de l'alcyne) qui réagit avec des aldéhydes pour donner préférentiellement le produit d'allylation par addition impliquant la face la moins encombrée. Malgré certaines limitations comme la stabilité relative du diène de départ ou certains alcynes, les alcools secondaires **50** ont été isolés avec des rendements allant jusqu'à 84%. En présence de (*S,S*)-Norphos comme ligand chiral, les alcools homoallyliques sont obtenus avec un excès énantiomérique encourageant de 71%.


Schéma 24 Tandem cycloaddition [4+2]/ allylboration d'aldéhydes

La formation du boronate bisallylique **A** s'effectue selon un mécanisme similaire à celui décrit précédemment pour les cycloadditions [2+2+2] avec le système catalytique CoX₂, ligand, Zn et éventuellement ZnI₂. L'allylboration de l'aldéhyde régio- et stéréosélective selon un état de transition à 6 centres **B** minimisant les interactions stériques et justifiant l'issue de la réaction (**Schéma 25**). L'hydrolyse du borate intermédiaire **C** donne accès à l'alcool correspondant **50**.

⁵⁰ Hilt, G. ; Hess, W. ; Harms, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3287.

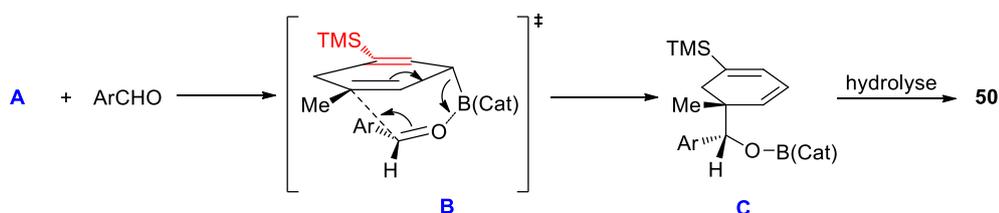


Schéma 25 Régio- et stéréosélectivité de l'allylboration de **A** avec les aldéhydes

1.2.3 Cycloaddition [2+2]

Un des premiers exemples de construction de cyclobutènes catalysé au cobalt a été publié par Cheng en 2001.⁵¹ Il a montré que des alcènes bicycliques pouvaient être engagés dans une réaction de cycloaddition [2+2] avec des alcynes terminaux ou internes en présence de $[\text{Co}(\text{PPh}_3)_2\text{I}_2]$, PPh_3 et Zn (**Schéma 26**). La réaction est stéréosélective et procède avec formation des dérivés *exo*-cyclobutènes **52** comme produit majoritaire dans la plupart des cas. Un sous-produit **53** peut être aussi formé au cours de cette cycloaddition, il s'agit du dimère de l'alcène bicyclique **51** qui possède un motif cyclobutane. Pour réaliser cette cycloaddition [2+2], le système catalytique nécessite un large excès de PPh_3 pour éviter la décomposition rapide du complexe de $\text{Co}(\text{I})$ dans les conditions de la réaction. En général, la réaction conduit à la formation d'un seul cycloadduit, mais dans le cas d'alcènes bicycliques ou d'alcynes dissymétriques, il devient difficile de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Les dialkylacétylènes ont montré une plus faible réactivité par rapport aux autres acétyléniques testés. Dans ce cas, les cyclobutènes **52** se forment avec des rendements modestes (15-50%) et sont souvent accompagnés de sous-produits **53** en quantité importante (ratio **52/53** jusqu'à 1:1).

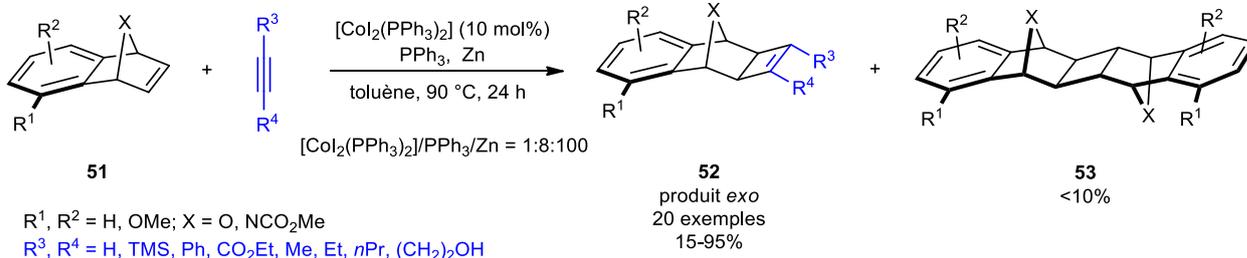


Schéma 26 Cycloaddition [2+2] catalysée au cobalt entre des alcènes bicycliques et des alcynes

Chaque composant du système catalytique influence directement le résultat final de la réaction comme l'a montré l'équipe de Hilt en 2010, où la nature du ligand diphosphine associé au cobalt oriente à la fois la régio- et la chimiosélectivité (**Schéma 27**).⁵² La réaction entre le cyclopentène et des alcynes internes conduit à la formation du produit de réaction Alder-ène **54** avec le *dppe* alors le cycloadduit [2+2] **55** est obtenu avec le *dppp* (bis(diphénylphosphino)propane). Pour expliquer cette chimiodivergence, il a été proposé que la différence d'angle de morsure entre le *dppe* (86°) et le *dppp* (91°) se traduise une légère modification de la géométrie du complexe de cobalt. Ainsi, le cobaltacycle **A** quand il contient le *dppe* subit une β -H élimination conduisant à la formation d'intermédiaire **B** précurseur de **54** alors qu'avec le *dppp* l'étape d'élimination réductrice est favorisée pour conduire à **55**. Il est intéressant aussi de voir que certains groupements fonctionnels sur l'alcyne sont aussi capables de changer la chimiosélectivité et dans

⁵¹ Chao, K. C. ; Rayabarapu, K. ; Wang, C. C. ; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8804.

⁵² Hilt, G. ; Paul, A. ; Treutwein, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1536.

le cas général, les groupements de type σ -donneur augmentent la proportion du produit **54** dans le mélange réactionnel contrairement aux exemples avec ceux présentant des caractéristiques les π -donneurs. Ces résultats soulignent l'influence de la géométrie du complexe métallique ainsi que la nature des substituants de l'alcyne sur le cours de la réaction.

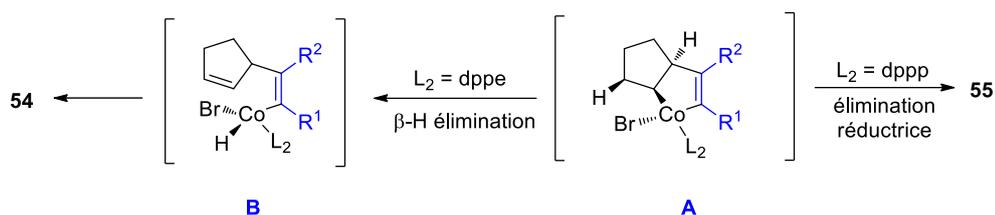
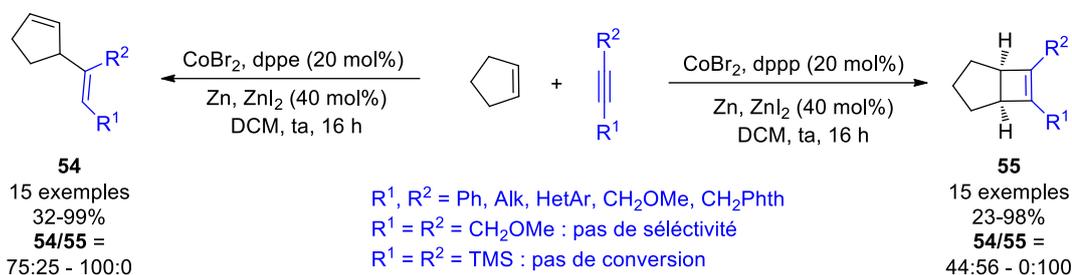


Schéma 27 Influence du ligand dans la catalyse au cobalt : réaction Alder-ène versus cycloaddition [2+2]

1.2.4 Cycloaddition [3+2]

Le système catalytique au cobalt présenté ci-dessus a été également utilisé avec succès pour la formation de cycles à 5 chaînons. En 2007, une cycloaddition [3+2] catalysée au cobalt entre des allènes et des énonés conjugués a été décrite par Cheng (**Schéma 28**).⁵³ Au lieu d'un couplage réducteur intermoléculaire comme observé dans le cas des alcynes⁵⁴, les allènes et les énonés conjugués réagissent pour former des motifs cyclopentanols **56** avec une bonne diastérosélectivité. Les produits cycliques sont formés avec le même système catalytique que précédemment et nécessite la présence d'eau comme source de proton. La réaction procède avec une excellente chimio- et régiosélectivité. En effet, la double liaison la plus substituée de l'allène est impliquée pour donner **56** possédant une double liaison exocyclique en position 3. Différents substrats ont été étudiés pour cette cycloaddition formelle tels que des allènes contenant des cycles aromatiques substitués avec un groupement soit donneur soit attracteur, des allènes aliphatiques ou des allènes contenant un hétérocycle. Il est intéressant de noter que lors de l'application

⁵³ Chang, H. T. ; Jayanth, T. T. ; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4166.

⁵⁴ Chang, H. T. ; Jayanth, T. T. ; Wang, C. C. ; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12032.

de cette réaction à un substrat 2-allényl benzoate, la transformation ne s'arrête pas à la formation du cyclopentanol **56** mais s'en suit une transestérification pour donner un dérivé de benzopyranone.

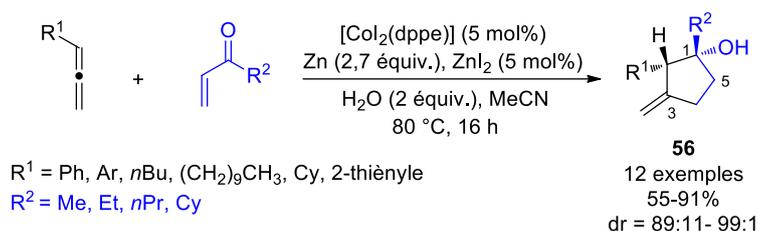


Schéma 28 Cycloaddition [3+2] entre des allènes et des énones

Une expérience de marquage isotopique avec D₂O montre une deutériation en position 5 ainsi que de fonction l'alcool du cyclopentanol **56**, ce qui permet de postuler un mécanisme via un cobaltacycle (**Schéma 29**). Le cycle catalytique commence par la réduction du pré-catalyseur et la formation des espèces de Co(I) **A**. Une cycloméallation oxydante donnerait l'intermédiaire **B** de manière chimiosélective lequel serait en équilibre avec la forme O-énolate **C**. La protonation sélective de cet énolate conduirait à la formation de **D** puis **E** après allylation intramoléculaire du carbonyle. La dernière étape d'hydrolyse de l'alcolate de cobalt libère le cyclopentanol **56** et régénère l'espèce active **A** à partir du Co(III) **F** par réduction avec Zn et ZnI₂.

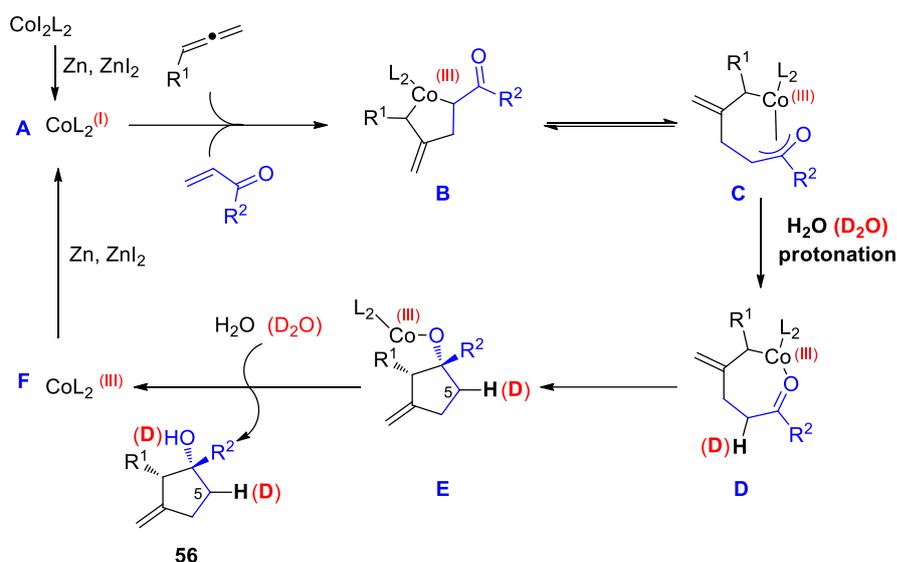


Schéma 29 Mécanisme de la formation du cyclopentanol catalysée au cobalt

Cette étude a été par la suite étendue à des énones cycliques qui se sont avérées être réactives (**Schéma 30**).⁵⁵ Avec le système catalytique CoI₂, ligand, Zn et ZnI₂, un couplage réducteur intermoléculaire entre l'alcyne et double liaison activée a été observé.^{55a} En utilisant le (*R*)-BINAP, cette transformation a même pu être réalisée de manière énantiosélective et les produits **58** ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. En revanche, en modifiant à la fois la source de Co(II) (CoBr₂), le ligand (dppe), l'agent réducteur (Mn) et l'acide de Lewis (ZnCl₂), il est possible de réaliser une cycloaddition [3+2] régio- et énantiosélective quand le DuanPhos est utilisé comme ligand chiral. La compétition entre ces deux

⁵⁵ a) Wei, C. H. ; Mannathan, S. ; Cheng, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6942. b) Wei, C. H. ; Mannathan, S. ; Cheng, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10592.

réactions a été étudiée en détails ce qui a permis de mettre en évidence le rôle important du solvant ainsi que de la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel.^{55b}

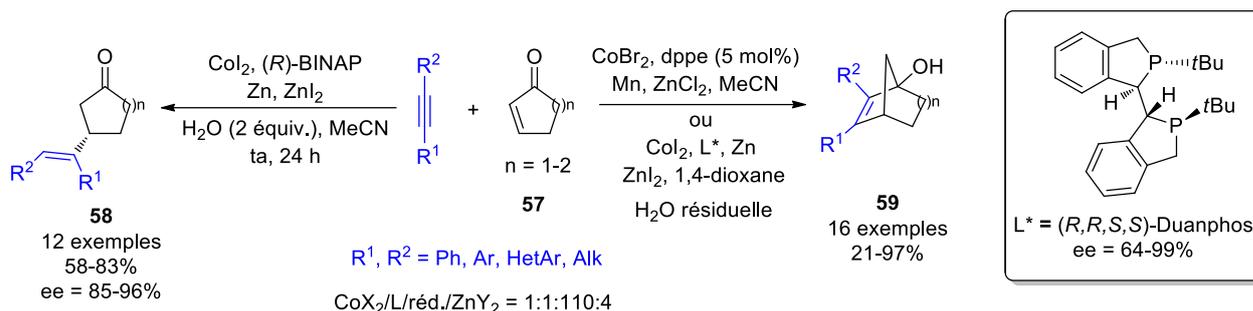


Schéma 30 Cycloaddition [3+2] versus couplage réducteur entre des énones cycliques et des alcynes

1.2.5 Cycloadditions d'ordre élevé catalysées au cobalt

Dans notre laboratoire des travaux sur les cycloadditions catalysées au cobalt principalement focalisés sur les cycloadditions d'ordre élevé ont été développés en utilisant le système catalytique Co(II), ligand, Zn et ZnI₂. Les premiers exemples de cycloaddition [6+2] entre le cycloheptatriène **60** et des alcynes terminaux utilisant un système catalytique au cobalt ont été décrits par notre laboratoire (**Schéma 31**).⁵⁶ En présence de l'iodure de cobalt(II), de dppe, zinc métallique et iodure de zinc(II), des bons rendements en cycloadduits **61** ont été obtenus. Une version énantiosélective a aussi été étudiée et de manière surprenante au vu des travaux présentés ci-avant, les diphosphines chirales n'ont donné que de faibles excès énantiomériques. Les ligands chiraux qui ont permis d'atteindre de bonnes inductions chirales (jusqu'à 90%) sont des phosphoramidites possédant un motif binaphthyle avec une chiralité axiale.

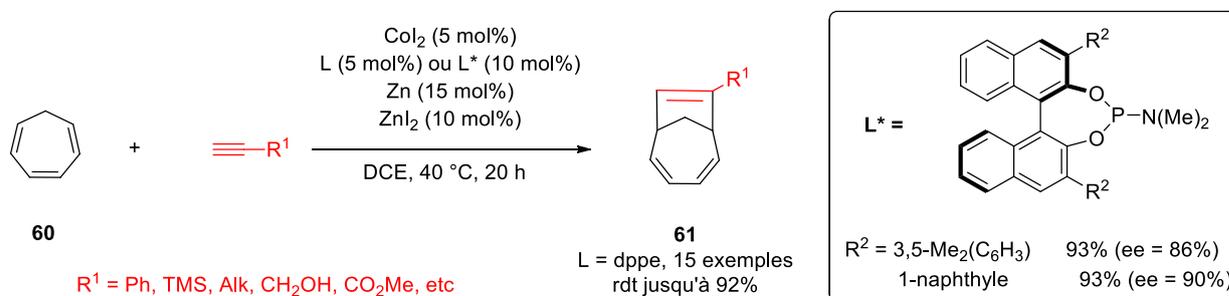


Schéma 31 Cycloaddition [6+2] entre cycloheptatriène et les alcynes catalysée au cobalt

En 2011, cette cycloaddition [6+2] a été étendue aux allènes comme partenaires 2 π (**Schéma 32**).⁵⁷ L'étape d'optimisation des conditions réactionnelles a montré le rôle crucial du ligand phosphoré puisque seul le dppe permet d'atteindre de bons rendements et cela pour divers allènes y compris des alcools alléniques non protégés. La cycloaddition [6+2] dans ces conditions est régiosélective avec un bon contrôle de sélectivité *E/Z* puisque seul l'isomère *E* a été isolé ce qui n'est pas le cas avec les réactions similaires réalisées de façon stœchiométrique.⁵⁸

⁵⁶ a) Achard, M. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2353. b) Toselli, N. ; Martin, D. ; Achard, M. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 280.

⁵⁷ Clavier, H. ; Le Jeune, K. ; De Riggi, I. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 308.

⁵⁸ Rigby, J. H. ; Laurent, S. B. ; Kamal, Z. ; Heeg, M. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5609.

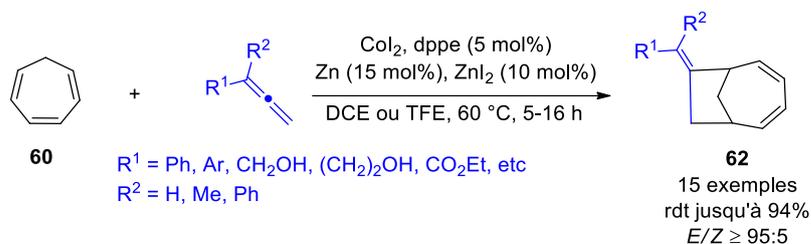


Schéma 32 Cycloaddition [6+2] catalysée au cobalt entre cycloheptatriène et des allènes

Parallèlement, une autre cycloaddition [6+2] utilisant le cyclooctatétraène **63** comme partenaire 6π (**Schéma 33**) avec le système catalytique composé de $[\text{Co}_2(\text{dppe})]$, Zn et ZnI_2 a été également développée dans le dichloroéthane (DCE) à 40°C avec un rendement maximal de 94%.⁵⁹ Ce système a montré une bonne tolérance vis-à-vis d'alcynes fonctionnalisés avec des groupements hydroxyle, ester, nitrile ou phthalimide.

Récemment, D'yakonov a publié le même type de cycloaddition et exploité les cycloadduits pour la synthèse de composés bicyclo[4.3.1]deca-2,4,8-triène-7,10-diols **65/66** (**Schéma 33**).⁶⁰ L'utilisation d'un sel de cobalt disponible commercialement et moins hygroscopique que les CoX_2 comme $\text{Co}(\text{acac})_2$, permet d'améliorer légèrement le rendement de la cycloaddition. Quand les cycloadduits **64** ont été engagés dans une réaction d'oxydation avec l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (MCPBA), les diols **65** et **66** correspondants ont été isolés. Quand $\text{R} = \text{Ph}$, la réaction conduit à la formation d'un seul régioisomère **65**. Pour les autres cycloadduits **64**, deux diols bicycliques se sont formés avec un ratio 1:1.

Buono 2006



D'yakonov 2017

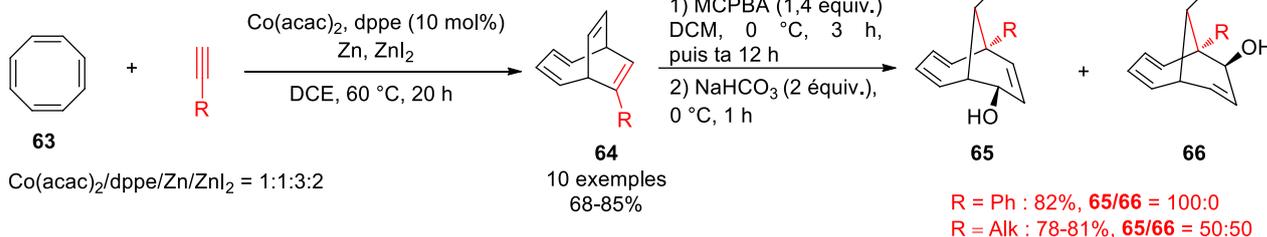


Schéma 33 Cycloaddition [6+2] entre les cyclooctatétraènes et des alcynes ; application pour la préparation de diols

Une autre version de formation de cycle à 8 chaînons a été rapportée par Hilt en 2008 en modifiant légèrement les conditions de la réaction comme précédemment pour la réaction de Diels-Alder entre

⁵⁹ Achard, M. ; Morsin, M. ; Tenaglia, A. ; Buono, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2907.

⁶⁰ D'yakonov, V. A. ; Kadikova, G. N. ; Dzhemileva, L. U. ; Gazizullina, G. F. ; Ramazanov, I. R. ; Dzhemilev, U. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 471.

l'isoprène et des alcynes (**Schéma 34**).⁶¹ En présence du ligand diimine **L4**, il est possible de réaliser une deuxième insertion d'alcyne dans le cobaltacycle et ainsi former le cyclooctatri-1,3,6-ène **67** comme produit majoritaire dans la plupart des cas. Les alcynes activés comme le propiolate de méthyle sont mieux adaptés pour cette réaction. Cependant, les auteurs n'ont pas d'explications satisfaisantes sur la compétition entre la réaction de Diels-Alder et la cycloaddition [4+2+2]. Sur la base de ces résultats, il est juste possible de supposer qu'un substituant aliphatique relativement peu encombrant est nécessaire sur l'atome d'azote du ligand pour que la formation du cycle à 8 chaînons soit favorisée.

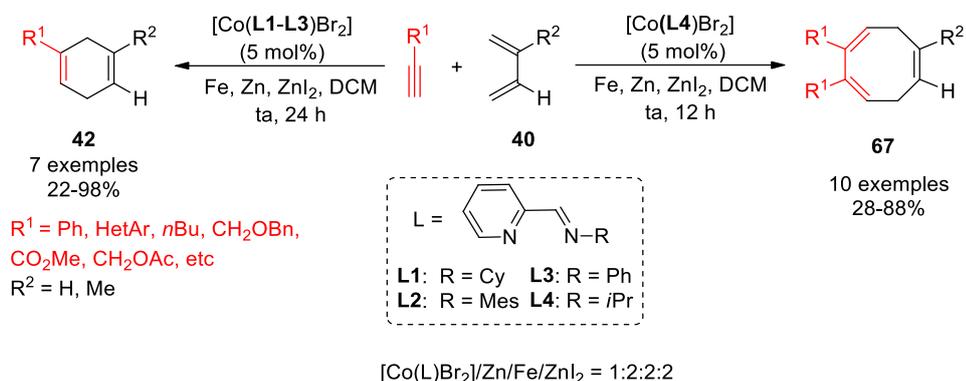


Schéma 34 Cycloaddition [4+2+2] versus réaction de Diels-Alder

La divergence de sélectivité de la réaction reposerait sur la différence de constantes cinétiques des différentes étapes élémentaires (**Schéma 35**). Si la constante de vitesse de l'élimination réductrice est réduite du fait de la stabilisation du cobaltacycle **B**, le cobalt est alors susceptible de coordiner une deuxième molécule d'alcyne suivie de son insertion pour former le cobaltacycle **C**. Après élimination réductrice, le carbocycle à 8 chaînons est alors obtenu.

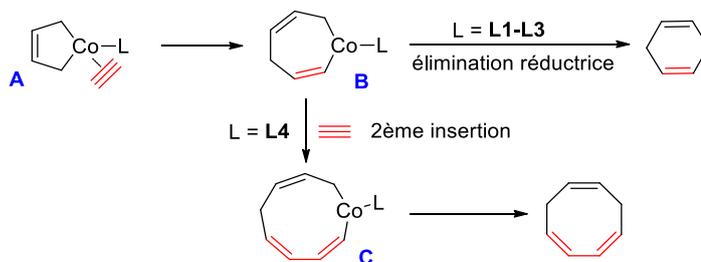


Schéma 35 Influence du ligand dans l'étape élémentaire déterminant la sélectivité de la réaction

1.2.6 Autres types de formation de cycles catalysée au cobalt : annélation et couplage carbone-carbone

En 2003, Cheng a décrit une carbocyclisation des *ortho*-iodophényl cétones ou aldéhydes **68** avec des alcynes en présence de [Co]₂(dppe)] et Zn pour former les dérivés indénols **69** (**Schéma 36**).⁶² Les produits de cyclisation peuvent être isolés avec des rendements presque quantitatifs et pour les alcynes dissymétriques avec une bonne régiosélectivité. La réaction procède généralement avec formation d'un seul régioisomère mais pour certains composés acétyléniques un isomère minoritaire a également été isolé. Deux paramètres principaux déterminent la sélectivité de cyclisation. Tout d'abord, pour les alcynes

⁶¹ Hilt, G. ; Janikowski, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5243.

⁶² Chang, K. J. ; Rayabarapu, D. K. ; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3963.

possédant deux substituants alkyle ou silane différents, l'effet stérique prédomine pour favoriser la formation d'un des deux isomères possibles. Avec le groupement TMS ou de longues chaînes alkyles, ceux-ci se trouvent éloignés de l'hydroxyle dans le produit cyclique **69**, tandis que le groupement phényle planaire dans la plupart des exemples est plus proche de l'hydroxyle. La formation de l'isomère minoritaire devient compétitive lorsque le 1-phénylprop-1-yne est utilisé. Avec des alcynes de type propiolate, l'effet électronique dévient déterminant et un produit majoritaire, résultant d'une addition de Michael est isolé.



Schéma 36 Carbocyclisation catalysée au cobalt des *o*-iodobenzène carbonyles avec des alcynes

Le mécanisme de cette réaction (**Schéma 37**), débute par la réduction du Co(II) en Co(I). L'activation de liaison C(sp^2)-X (X = halogénure) par le Co(I) est connue grâce aux travaux de l'équipe de Gosmini dans lesquels il a été montré que la préparation d'arylzinciques à partir des bromures d'aryles est possible dans des conditions douces.⁶³ L'étape suivante est une addition oxydante de l'iodure d'aryle **68** avec formation de l'intermédiaire Co(III) **A**. La coordination de l'alcyne suivie de son insertion permet de générer le vinylcobalt **B**. Ce dernier va interagir avec le groupement carbonyle et après vinylation du carbonyle forme l'alcoolate de Co(III) **C**. La réduction en **D** puis transmétallation avec le zinc régénère l'espèce active de Co(I). L'hydrolyse de l'alcoolate de zinc **E** permet d'obtenir l'indénol **69**. Ce type de cyclisation a été également testé avec des alcènes activés par un groupement attracteur. Dans ce cas, des indènes ont été obtenus après déshydratation du cyclopenténole intermédiaire formé par l'annélation catalysée au cobalt.⁶⁴ La cyclisation des iodobenzaldimines avec des alcynes en utilisant le même système catalytique permet de synthétiser sélectivement des indénamines ou indénimines.⁶⁵

⁶³ a) Fillon, H. ; Gosmini, C. ; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867. b) Gomes, P. ; Gosmini, C. ; Périchon, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1043. c) Amatore, M. ; Gosmini, C. *Chem. Commun.* **2008**, 5019. d) Benischke, A. D. ; Knoll, I. ; Rérat, A. ; Gosmini, C. ; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3171. e) Sallio, R. ; Corpet, M. ; Habert, L. ; Durandetti, M. ; Gosmini, C. ; Gillaizeau, I. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1254.

⁶⁴ Chang, K. J. ; Rayabarapu, D. K. ; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4781.

⁶⁵ Liu, C. C. ; Korivi, R. P. ; Cheng, C. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9503.

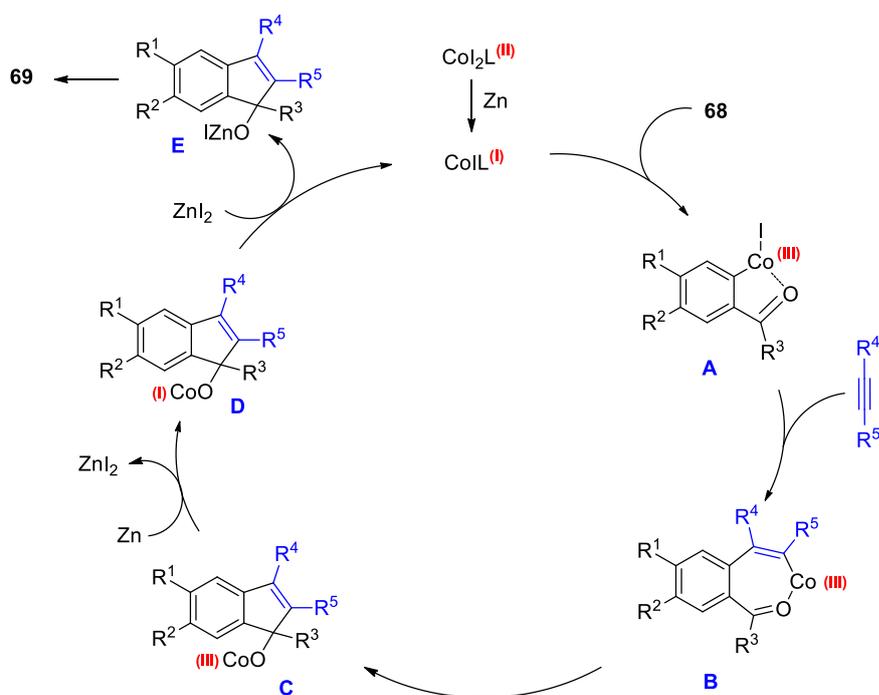


Schéma 37 Mécanisme de carbocyclisation et formation du cyclopenténol catalysée au cobalt

Le même concept a été appliqué à la synthèse de lactones, du type phthalide **71**, à partir d'*ortho*-iodobenzoates et d'aldéhydes **70** (**Schéma 38**).⁶⁶ La réaction de cyclisation a lieu avec des aldéhydes aromatiques mais également aliphatiques quoique moins réactifs. Il est intéressant de noter que la réaction procède efficacement avec le cinnamaldéhyde sans insertion de la double liaison carbone-carbone. Etant donné l'intérêt synthétique de cette transformation, une version énantiosélective a été testée avec succès. L'utilisation de ligands chiraux tels que le (*S,S*)-DIPAMP permet de réaliser la réaction catalytique avec de bonnes énantiosélectivités ainsi que de bons rendements en général.

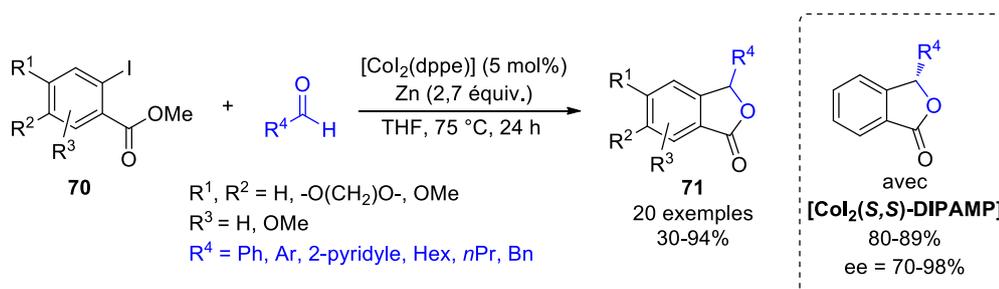


Schéma 38 Cyclisation des *ortho*-iodobenzoates avec les aldéhydes pour la synthèse des phthalides chiraux

La préparation de phthalides **71** peut se faire selon un autre type de cyclisation catalysée au cobalt à partir de l'*ortho*-phthalaldéhyde **72** et des acides boroniques **73** (**Schéma 39**).⁶⁷ Il a été montré que le complexe formé de CoI₂ et de dppe est capable de former l'arylcobalt à partir d'un acide arylboronique. L'addition de cette espèce catalytique active sur **72** conduit à la formation de 3-arylphtalide **71**. La réaction a été testée avec une variété d'arylborationiques et reste assez tolérante vis-à-vis de groupements

⁶⁶ Chang, H. T. ; Jeganmohan, M. ; Cheng, C. H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4356.

⁶⁷ Karthikeyan, J. ; Parthasarathy, K. ; Cheng, C. H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10461.

fonctionnels du groupe aryle. Enfin, il est intéressant de voir que l'acide vinylboronique a montré également la bonne réactivité et conduit à la formation de produit **71** avec un rendement de 76%.

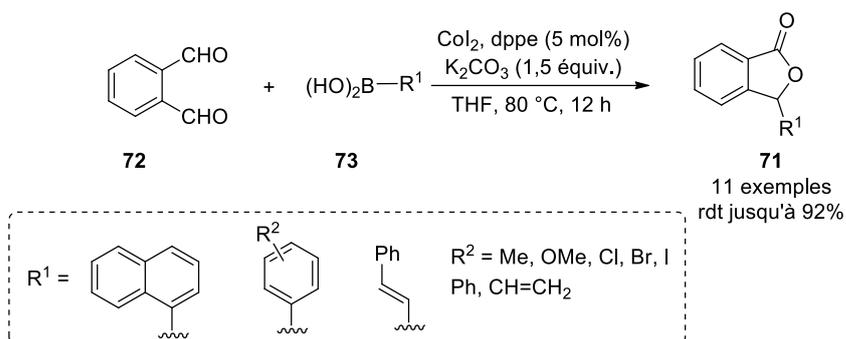


Schéma 39 Cyclisation de phthalaldéhyde avec des acide boroniques catalysée au cobalt

Le mécanisme de cette réaction est décrit dans le **Schéma 40** dans lequel selon les auteurs, le cycle catalytique commence par la formation de l'arylcobalt **A'** par transmétallation de **A** en présence de l'acide boronique activé dans le milieu basique. En présence du substrat **72**, **A'** va s'additionner sur l'électrophile pour former l'alcoolate de cobalt **C**. L'attaque de l'alcoolate sur groupement carbonyle voisin permet de former l'alcoolate de cobalt cyclique **D**. La formation de la lactone **71** est possible par la β -H élimination de **D** et génération de l'hydruire de cobalt **E**. La nature de cette espèce intermédiaire a été mise en évidence lors de la réaction avec les acides vinylboroniques. Par exemple, les aldéhydes aromatiques en présence d'acide β -phénylvinylboronique forment principalement les aryl(1-(2-phényléthyl))cétones avec la double liaison carbone-carbone réduite dans ces conditions réactionnelles. Par contre, il est intéressant de voir que le même type du substrat boronique peut être utilisé pour le phtaldéhyde **72** sans perdre la fonction alcène pour donner la lactone finale avec un rendement raisonnable. En présence d'oxygène de l'air cet hydruire serait détruit permettant ainsi de régénérer l'arylcobalt **A'**.

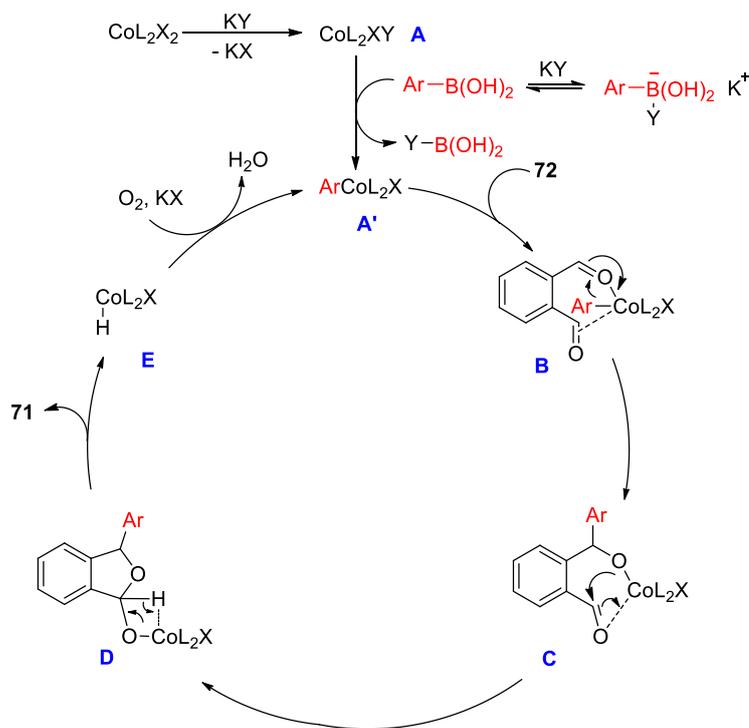


Schéma 40 Mécanisme de la cyclisation catalysée au cobalt du phthaldéhyde avec des acides boroniques

En 2010, l'équipe de Le Gall a présenté une réaction multi-composants de type mono pot catalysée au cobalt pour la préparation de γ -butyrolactones **76** (**Schéma 41**)⁶⁸. Avantagement, cette lactonisation peut être appliquée à une large gamme de substrats tels que des bromures d'aryles, des cétones ou des aldéhydes aromatiques. La réaction procède avec de bons rendements quand elle est réalisée avec un excès d'accepteur de Michael et de zinc. Ce dernier doit être préalablement activé en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) et de 1,2-dibromoéthane ou de chlorure d'allyle. La cyclisation est plus efficace quand elle est réalisée selon les conditions de type Barbier (conditions mono pot où tous les réactifs sont ajoutés simultanément au milieu réactionnel).



Schéma 41 Synthèse de γ -butyrolactones **76** par une réaction à trois composants catalysée au cobalt

Cette transformation comprend tout d'abord la génération *in situ* d'un réactif organométallique à partir de l'halogénure d'aryle **75** en utilisant un catalyseur au cobalt et du zinc (**Schéma 42**). Le cobalt joue un rôle important dans cette transformation pour réaliser la transmétallation avec l'espèce arylzincique. Ce prérequis s'explique par le fait que la réactivité des dérivés organozinciques vis-à-vis des accepteurs de Michael est faible. Néanmoins, il est également possible que le zinc métallique joue le rôle du réducteur de

⁶⁸ Le Floch, C. ; Le Gall, E. ; Léonel, E. ; Koubaa, J. ; Martens, T. ; Retailleau, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279.

Co(II) en Co(I) ou Co(0) qui serait l'espèce active pour former l'arylcobalt.⁶⁹ Cet intermédiaire organocobalt peut s'additionner sur un accepteur de Michael pour former l'énolate correspondant **A**. Puis, ce dernier peut intercepter le composé carbonylé de manière intermoléculaire selon un état de transition cyclique à 6 chaînons **B** et ainsi conduire à l'alcoolate de cobalt **C** qui subit une transestérification intramoléculaire formant le produit **76**. Malheureusement, cette réaction n'est pas diastéréosélective, du fait que l'énolate **A** n'a pas de géométrie privilégiée *Z* ou *E*.

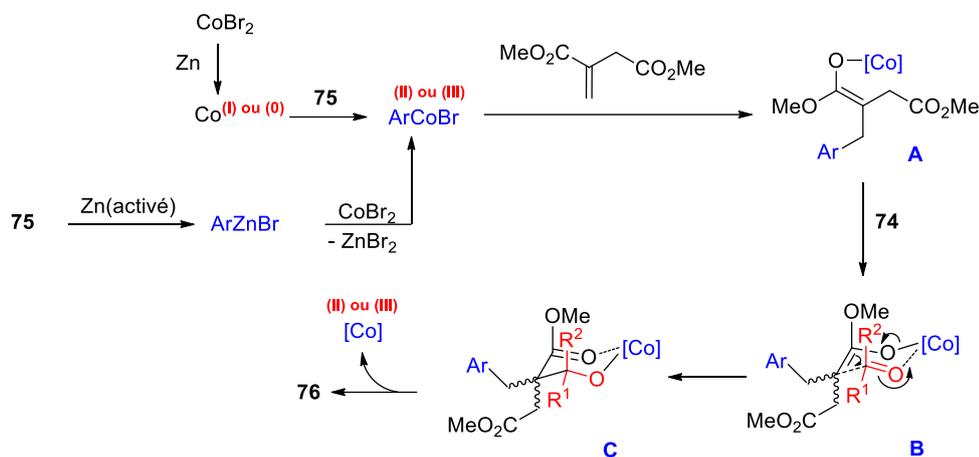


Schéma 42 Mécanisme de la lactonisation tricomposante catalysée au cobalt

La formation de cycle à 5 chaînons peut être aussi effectuée par une réaction de couplage réducteur intramoléculaire entre des alcynes et des alcènes activés par un groupement électroattracteur tels qu'ester, nitrile ou sulfone (**Schéma 43**).^{54,70} Pour le couplage réducteur entre les énales-1,4 ou énonés-1,4 et des alcynes, le rôle de l'acide de Lewis est crucial. L'iodure de zinc s'est avéré être le plus efficace dans cette transformation. Les auteurs ont fait deux hypothèses concernant son rôle dans la réaction. La première hypothèse est que le ZnI_2 promeut l'élimination d'iodure dans le complexe réduit $[Co(L)]$ et forme des espèces ioniques de type $[Co(L)]^+$ et ZnI_3^- . En même temps la présence de l'acide de Lewis accélère la réduction monoélectronique du pré-catalyseur $[Co_2(L)]$ par le zinc. Pour la deuxième hypothèse, le ZnI_2 pourrait jouer le rôle d'un acide de Lewis pour activer le groupement carbonyle. Des versions intra- et intermoléculaires ont été développées permettant la synthèse des différentes cétones ou aldéhydes

⁶⁹ Amatore, M. ; Gosmini, C. ; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130.

⁷⁰ Gandeepan, P. ; Cheng, C. H. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1194.

fonctionnalisés. Par exemple, en version intramoléculaire, les énonés-1,4 **77** sont transformées en un cycle à 5 chaînons **78** contenant une double liaison exocyclique.

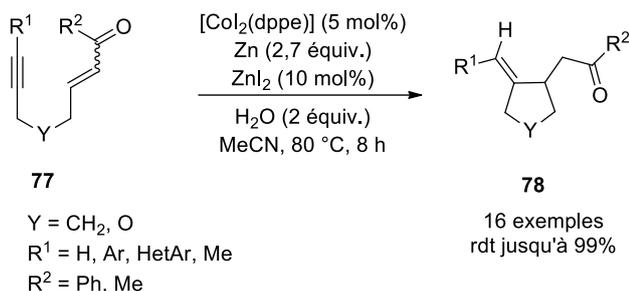


Schéma 43 Cyclisation intramoléculaire entre des énonés-1,4 et des alcynes catalysée au cobalt

I.3 Utilisations de l'acétate de cobalt(II) en catalyse

I.3.1 Réactions d'hydroalcynylation

Consécutivement aux travaux sur le système CoX₂, ligand et Zn, l'équipe de Hayashi a développé l'addition de dérivés silylacétylènes sur des cétones α,β-insaturées utilisant de l'acétate de cobalt(II) en présence de zinc métallique pour générer des espèces catalytiques de Co(I) (**Schéma 44**).⁷¹ Cette espèce coordonnée par des ligands diphosphines catalyse efficacement la formation de β-alcynylcétones **80** à partir d'énonés **79** et de trialkylsilylacétylènes. Malgré de très bons rendements, cette réaction possède certaines limitations telles que la nécessité d'utiliser le DMSO comme le solvant (dans le DMF ou l'acétonitrile les rendements sont compris entre 8 et 20%), ou seuls des dérivés silylacétylènes peuvent être additionnés. Avec le phénylacétylène ou le 1-octyne, il est observé la formation d'oligomères au détriment des produits d'addition attendus.

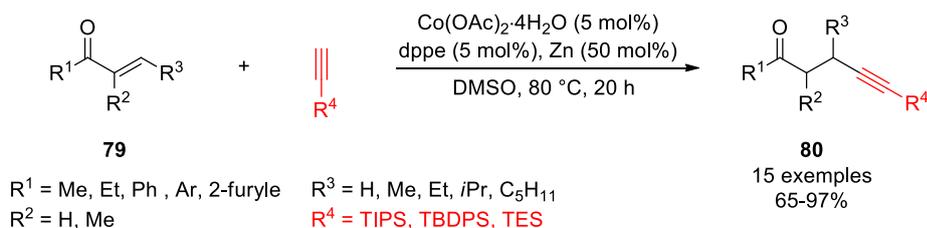


Schéma 44 Hydroalcynylation d'énonés catalysée au cobalt

Pour initier le cycle catalytique (**Schéma 45**), les auteurs proposent la formation de l'espèce réduite de Co(I) **A**, qui en présence de trialkylsilylacétylène formerait l'acétylure de cobalt **B**. Ce dernier s'additionne sélectivement en position 4 de l'énoné conjuguée (**C**) formant une nouvelle liaison C-C dans l'énolate intermédiaire **D**. La cétone **80** peut être générée par protonolyse (alcyne ou AcOH) concomitante avec la régénération de l'espèce catalytique de départ. Des études préliminaires ont aussi montré qu'en employant des diphosphines chirales, des produits énantiomériques peuvent être obtenus. Le (*S,S*)-bdpp est le ligand chiral qui a donné les meilleurs excès énantiomériques pour hydroalcynylation (jusqu'à 91%).

⁷¹ Nishimura, T. ; Sawano, T. ; Ou, K. ; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10142.

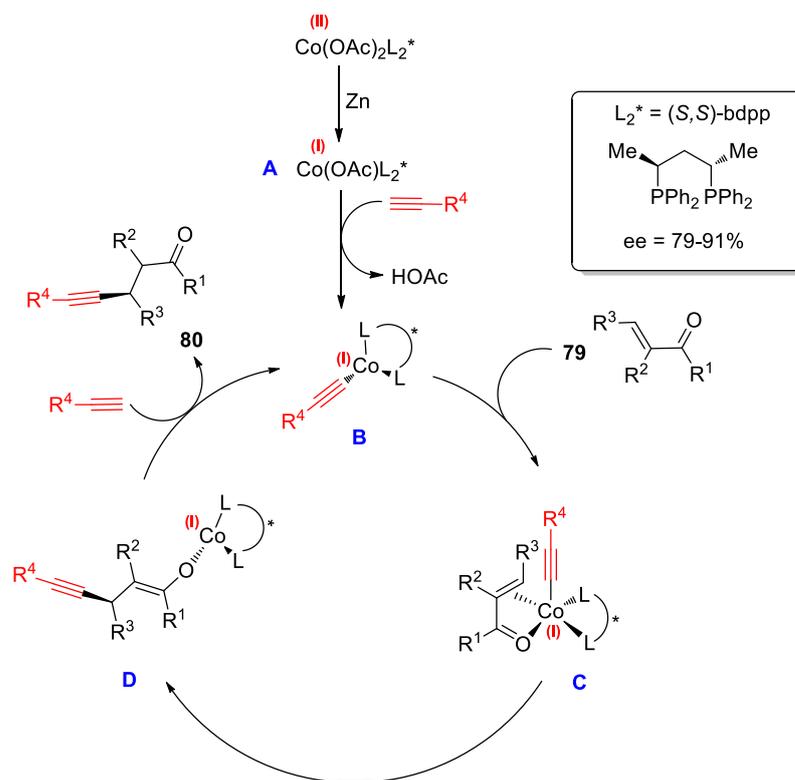


Schéma 45 Mécanisme de l'hydroalcylation des énones-1,4 catalysée par de l'acétate de cobalt(II)

En 2012, la même équipe a publié l'addition asymétrique de silylacétylènes sur les oxa- et azanorbornadiènes **81** utilisant le même système catalytique (**Schéma 46**).⁷² Il s'agit du premier exemple d'hydroalcylation de dérivés de norbornadiènes catalysée au cobalt sans ouverture de la structure bicyclique. Parmi une grande variété de ligands bidentes chiraux qui ont été testés tels que le (S,S)-Chiraphos, le (R)-BINAP, la (R,R)-DIPAMP, le (S,S)-Me-Duphos, celui qui a donné la meilleure induction chirale est le ligand *P*-stéréogénique (R,R)-QuinoxP* (ee jusqu'à 99%). Le mécanisme proposé est similaire à celui décrit ci-dessus où l'intermédiaire clé est un acétylure de cobalt(I). L'obtention sélective de produit de *syn* addition est établie par l'approche de l'acétylure de cobalt sur la face *exo* de l'oxanorbornadiène. Ceci a été confirmé par des expériences de marquage isotopique avec un silylacétylène deutéré qui a montré 97% de deutériation en position 3-*exo* de norbornadiène. Probablement, cette addition sur l'alcène **81** est suivie par la protonation-démétallation de l'intermédiaire correspondant en présence de l'alcyne terminal ou AcOH pour former le produit **82**.

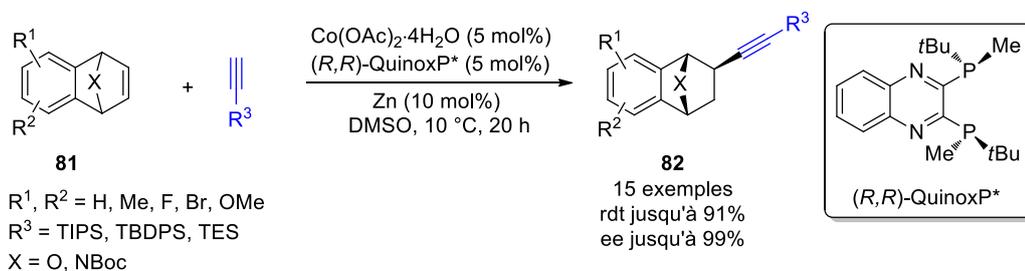


Schéma 46 Hydroalcylation asymétrique d'oxa- et azanorbornadiènes avec des dérivés silylacétylènes

⁷² Sawano, T. ; Ou, K. ; Nishimura, T. ; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6106.

Ce travail a été ensuite étendu aux esters et amides $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés **83** avec une excellente sélectivité en faveur des produits d'addition-1,6 **84** (Schéma 47)⁷³. Le système catalytique utilise des ligands de type Duphos qui permettent d'obtenir de bons à excellents excès énantiomériques. L'addition d'alcool *tert*-amylique (TAA) comme co-solvant permet d'améliorer le rendement de la réaction.

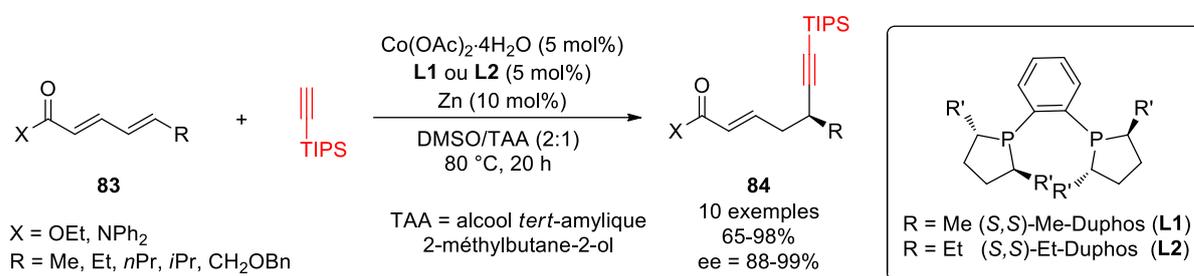


Schéma 47 Addition 1,6 asymétrique de TIPS-acétylène avec des carbonyles $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés

La géométrie des doubles liaisons des diénoates ou diénamides **83** n'influe pas que sur la réactivité mais aussi sur la stéréochimie des produits de la réaction et en particulier sur la configuration absolue (Schéma 48). Quand l'ester (*2E,4Z*) **83b** a été engagé dans la réaction dans les conditions réactionnelles optimisées, le produit d'addition **84b** a été isolé avec un ee de 97% et identifié comme étant l'énantiomère *R*. De manière surprenante, dans le cas de l'ester (*2E,4E*) **83a**, l'énantiomère de configuration opposée *S* a été isolé avec 97% ee. L'ester (*2Z,4E*) **83c** conduit à un mélange de stéréoisomères *E* **84a** et *Z* **84a'** avec un ratio 2:1. Sur la base de ces résultats, une isomérisation *cis-trans* d'un intermédiaire π -allylcobalt au cours du cycle catalytique est probable et donne préférentiellement l'isomère *trans* le plus stable. Finalement, la réactivité diminue considérablement quand ester (*2Z,4Z*) **83d** est engagé. Dans ce cas, des conversions faibles, de l'ordre de 5%, ont été observées et la formation du produit **84b** est observée à l'état de traces avec un faible ee. Cette réactivité réduite peut expliquer la nécessité de la conformation cissoïde du diène pour former un intermédiaire de cobalt η^4 -coordiné.

⁷³ Sawano, T. ; Ashouri, A. ; Nishimura, T. ; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18936.

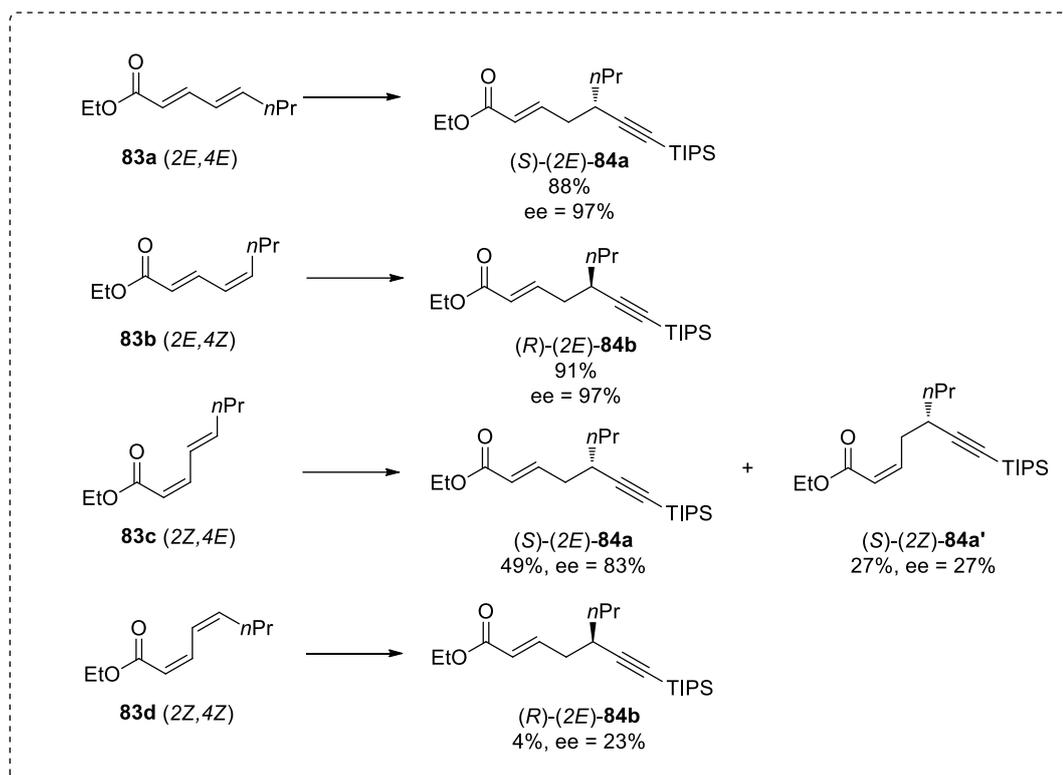


Schéma 48 Influence de la géométrie des diénoates dans la réaction de hydroalcynylation catalysée au cobalt

Sur la base de ces études, le cycle catalytique proposé par les auteurs (**Schéma 49**) ferait intervenir un intermédiaire η^4 -coordiné **B** avec une conformation cissoïde du diène. Ce mode de coordination permet d'effectuer sélectivement l'addition d'acétylure en position δ d'ester résultant avec la formation du π -allylcobalt **C**. La protonation de ce dernier va générer le produit d'hydroalcynylation **84** avec la régio- et énantiosélectivité expérimentalement observées.

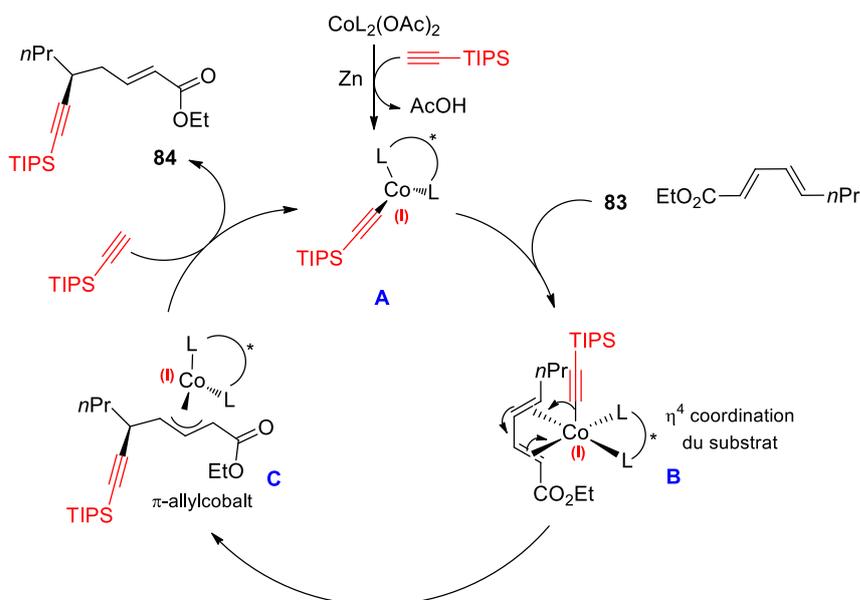


Schéma 49 Cycle catalytique pour l'addition 1,6 de TIPS-acétylène sur un diénoate

En 2013, La réaction d'hydroalcynylation a été appliquée aux allènes 3,3-disubstitués **85** (Schéma 50).⁷⁴ Le système catalytique et les conditions réactionnelles ne subissent pas de changements majeurs par rapport aux précédentes études. Par contre, pour la version asymétrique, les ligands chiraux testés précédemment se sont montrés peu efficaces. Après un criblage d'autres ligands, un ligand de type Josiphos possédant une chiralité planaire a permis d'atteindre des excès énantiomériques jusqu'à 99% après une étape d'optimisation des substituants sur les atomes de phosphore. La meilleure pureté optique a été obtenue avec une phosphinoférocène comportant des substituants 3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényles sur d'un des atomes de phosphore et pour l'autre des cyclohexyles.

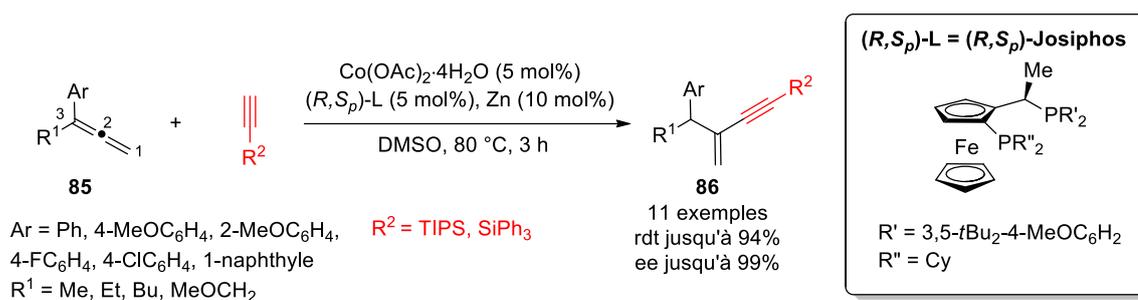


Schéma 50 Addition asymétrique de silylacétylènes sur des allènes

Dans presque tous les cas, il a été observé la formation d'un produit minoritaire, une ényne *endo* résultant de l'hydroalcynylation sur la double liaison carbone-carbone 1,2 de l'allène pouvant atteindre 10% de rendement. Les allènes avec un substituant aromatique donnent de bons rendements pour les énynes **86** avec une bonne énantiosélectivité. Par contre, avec des substituants cyclohexyles ou diméthylphénylsilyles à la place d'aryle, la réactivité diminue significativement puisque seules des traces de produit ont été observées. Ceci serait dû à des répulsions stériques trop importantes car en utilisant le dppe ces substrats ont montré une bonne réactivité (80-90% de rendement). Avec un ligand chiral de type

⁷⁴ Sawano, T. ; Ou, K. ; Nishimura, T. ; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8986.

Josiphos moins encombrant, le rendement est amélioré (88%) au détriment de l'induction chirale (58% ee). La présence de plusieurs sous-produits dans chaque expérience semblerait indiquer que le mécanisme de la réaction ferait intervenir un intermédiaire π -allylcobalt. Il est intéressant de noter qu'un effet isotopique positif ($k_H/k_D = 2.4$) a été observé lorsque la réaction a été réalisée avec une quantité équimolaire d'alcyne non marqué et deutéré. Cet effet pourrait signifier que l'addition de silylacétylène sur allène serait l'étape cinétiquement déterminante. Le cycle catalytique est en tout point similaire à celui présenté pour l'addition sur les diénoates et diénamides (**Schéma 49**). Après sa formation, l'acétylure de Co(I) va s'additionner sur la liaison la plus riche de l'allène pour donner un π -allylcobalt. Une étape de protonolyse permet d'obtenir l'ényne **86** et régénérer l'espèce catalytique active.

1.3.2 Réactions d'activation et de fonctionnalisation de liaison C-H

L'activation et la fonctionnalisation de liaison C(sp^2)-H représente le domaine où l'acétate de cobalt(II) a trouvé une importance toute particulière ces dernières années afin de créer de nouvelles liaisons C-C, C-N, C-O, etc. Consécutivement à l'utilisation de l'acétate de palladium(II) pour d'activer différentes liaisons C-H,⁷⁵ la communauté des chimistes à investiguer d'autres acétates métalliques pour effectuer ce type de transformation. L'acétate de cobalt(II) a fourni des résultats particulièrement encourageants et compte tenu de son caractère peu onéreux, lié à son abondance dans la croûte terrestre, a conduit à un certain nombre de développements.

1.3.2.a Activation et fonctionnalisation de liaison C(sp^2)-H pour la formation de cycles

Le premier exemple d'alcénylation de liaison C(sp^2)-H conduisant à la formation de produits cycliques catalysée par l'acétate de cobalt(II) a été publié en 2014 par l'équipe de Daugulis (**Schéma 51**).⁷⁶ Cette transformation nécessite la présence d'aminoquinoline (Q) ou de picolinamide comme groupement directeur qui présente l'intérêt d'être facilement retiré par un traitement basique ou oxydant. Avec $\text{Co}(\text{OAc})_2$ tétrahydrate comme catalyseur, l'amide dérivé de l'aminoquinoline **24a** réagit avec des alcyne (terminaux ou internes) pour donner les isoquinolin-1(2H)-ones **87** avec de bons rendements. L'utilisation d'alcyne internes dissymétriques n'empêche pas d'obtenir des produits avec une bonne régiosélectivité (jusqu'à 14:1). Cette réaction requiert un agent oxydant acétate de manganèse(II), co-oxydant oxygène de l'air et du pivalate de sodium en quantités stœchiométriques. Le rôle du groupement directeur est de stabiliser

⁷⁵ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts : Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons : New York, 1997.

⁷⁶ Grigorjeva, L. ; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10209.

des intermédiaires métalliques à haut degré d'oxydation tel que Co(III) qui se forme par oxydation du Co(OAc)₂.



Schéma 51 Alcénylation de liaison C-H avec des alcynes

Suite à ces travaux pionniers, l'activation et la fonctionnalisation de liaison C(sp²)-H furent l'objet d'une recherche intense où différents paramètres ont été évalués comme la variation du groupement directeur, la nature du réactif de fonctionnalisation mais aussi des modifications du système catalytique.⁷⁷

En 2015, Ackermann utilise des acrylates pour la fonctionnalisation (**Schéma 52**).⁷⁸ Dans ce cas, des isoindolinones **88** sont isolées avec très bons rendements.

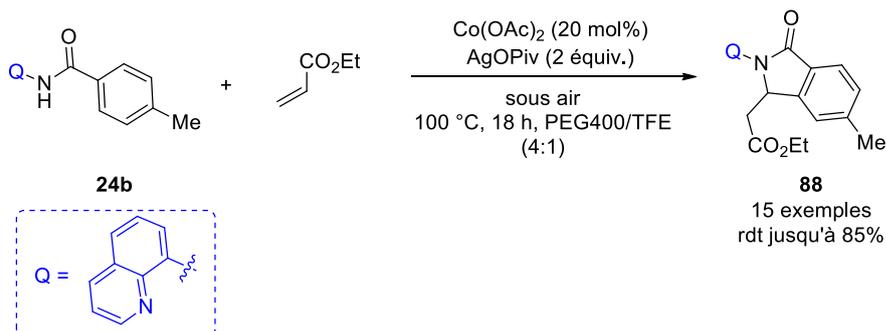


Schéma 52 C(sp²)-H fonctionnalisation avec des acrylates conduisant à des isoindolines

Le mécanisme proposé (**Schéma 53**) diffère du précédent car après insertion de l'oléfine activée dans le cobaltacycle **B**, une β-H élimination d'intermédiaire **C** serait cinétiquement favorisée par rapport à l'élimination réductrice. Le produit **D** alors obtenu subirait une hydroamidation intramoléculaire de la double liaison pour former l'isoindolinone **88**. L'espèce active **A** serait régénérée par oxydation en présence de pivalate d'argent à partir du Co(I) **E**, formé après l'élimination réductrice.

⁷⁷ a) Kalsi, D. ; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6118. b) Planas, O. ; Whiteoak, C. J. ; Company, A. ; Ribas, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4003. c) d) Martínez, A. M. ; Rodríguez, N. ; Gómez-Arrayás, R. ; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11669. d) Zhai, S. ; Qiu, S. ; Chen, X. ; Wu, J. ; Zhao, H. ; Tao, C. ; Li, Y. ; Cheng, B. ; Wang, H. ; Zhai, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 98.

⁷⁸ Ma, W. ; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2822.

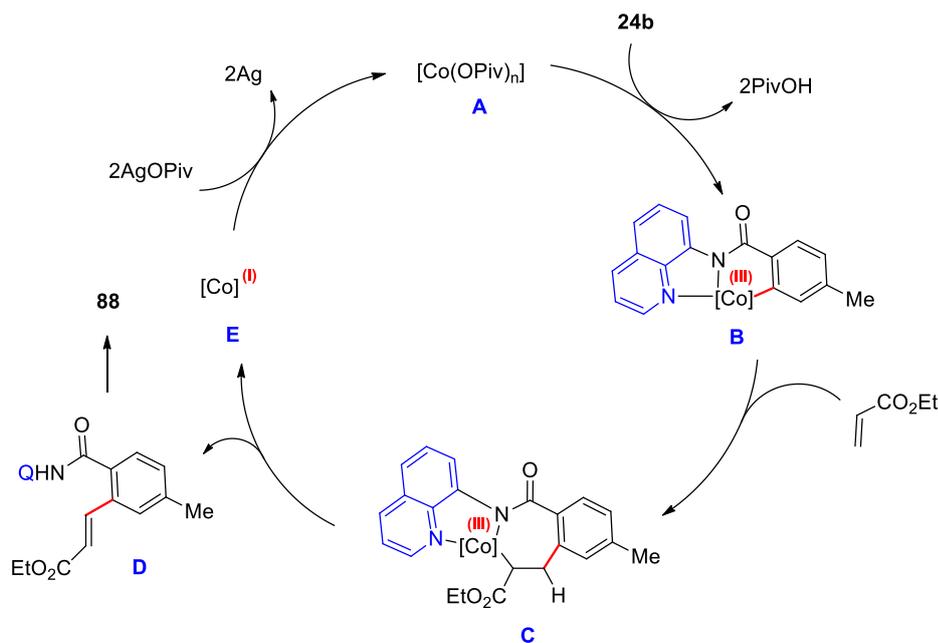


Schéma 53 Mécanisme de formation d'isoindoline par $C(sp^2)-H$ fonctionnalisation

Chatani a élargi le domaine d'application de l'alcénylation de liaison $C(sp^2)-H$ à des alcènes non-activés, ce qui permet une préparation simple d'allylbenzamide **89** (Schéma 54).⁷⁹ Comme ci-dessus la réaction procède via une activation de liaison $C(sp^2)-H$ (A), insertion de l'alcène (B) puis β -H élimination (C). Selon l'explication proposée par les auteurs, la β -H élimination avec le proton benzylique H_a pour former des dérivés du styrène est défavorisée dans ce cas à cause de la formation d'un cobaltacycle rigide à 7 chaînons. Par contre, le proton H_b plus accessible du fait de la libre rotation du substituant CH_2R^2 permet d'effectuer une *syn* l'élimination coplanaire pour donner les composés allyliques **89** avec une sélectivité *E* de la double liaison C-C.

⁷⁹ Yamaguchi, T. ; Komagalla, Y. ; Aihara, Y. ; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10129.

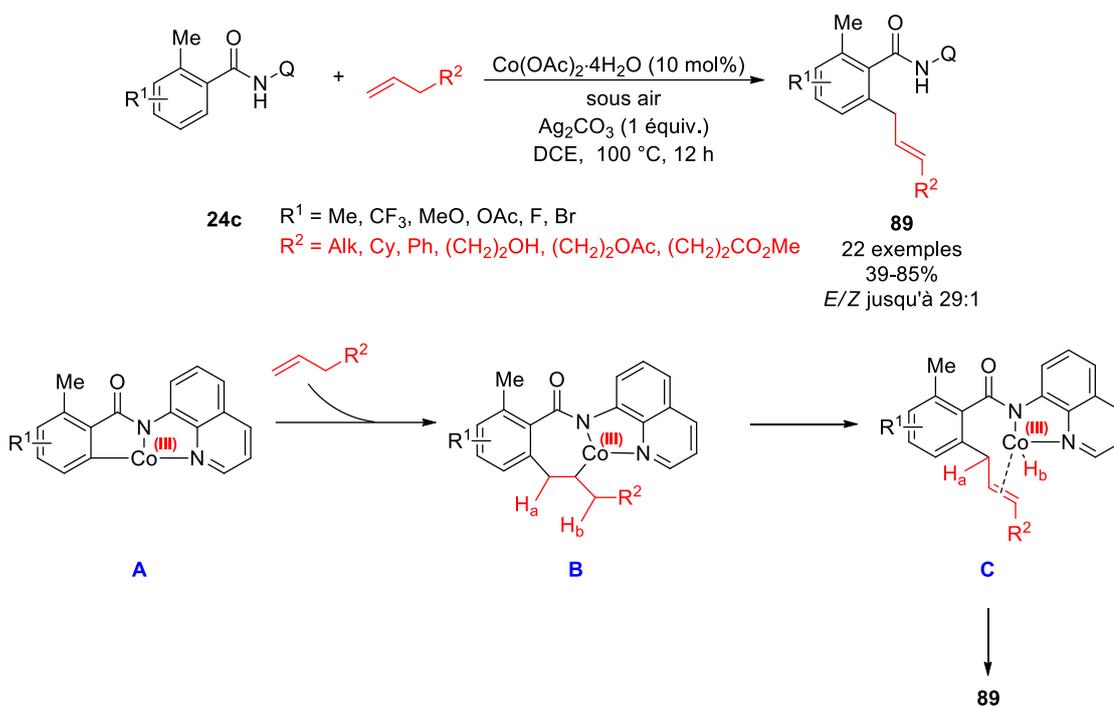


Schéma 54 C-H allylation avec des alcènes non-activés catalysée au cobalt

Un autre exemple élégant de cette réaction a été rapporté par Cheng en 2016 avec des alcènes bicycliques comme partenaire pour donner les composés pentacycliques **90** (Schéma 55).⁸⁰

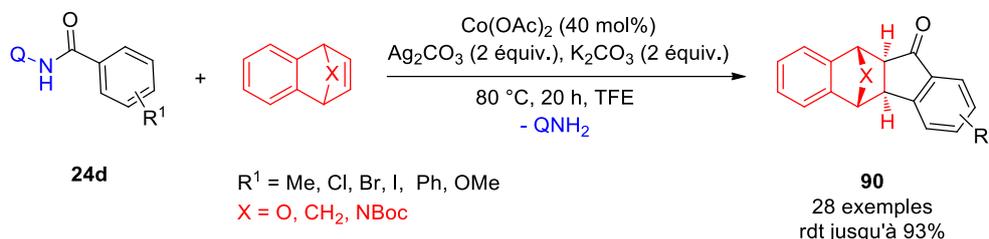


Schéma 55 C-H fonctionnalisation avec des alcènes bicycliques catalysée au cobalt

Il est intéressant de noter que dans le cycle catalytique proposé (Schéma 56) après l'insertion d'alcène bicyclique dans l'intermédiaire **A** et la formation du cobaltacycle à 7 chaînons **B**, la β -H élimination est exclue pour des raisons de géométrie. L'encombrement stérique du groupement directeur (Q) ainsi que celui l'alcène bicyclique empêche également une élimination réductrice. Dans ce cas, l'addition nucléophile d'alkylcobalt sur le groupement carbonyle de l'amide (**C**) est possible et suivie d'une protodémétallation pour former la cétone cyclique **90** avec l'élimination de 8-aminoquinoline.

⁸⁰ Gandeepan, P. ; Rajamalli, P. ; Cheng, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4308.

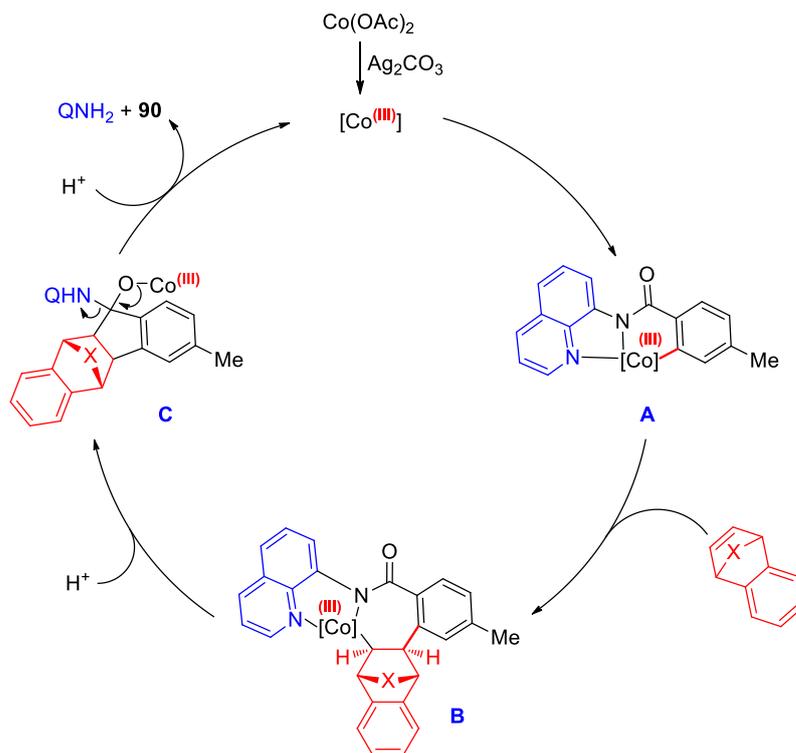
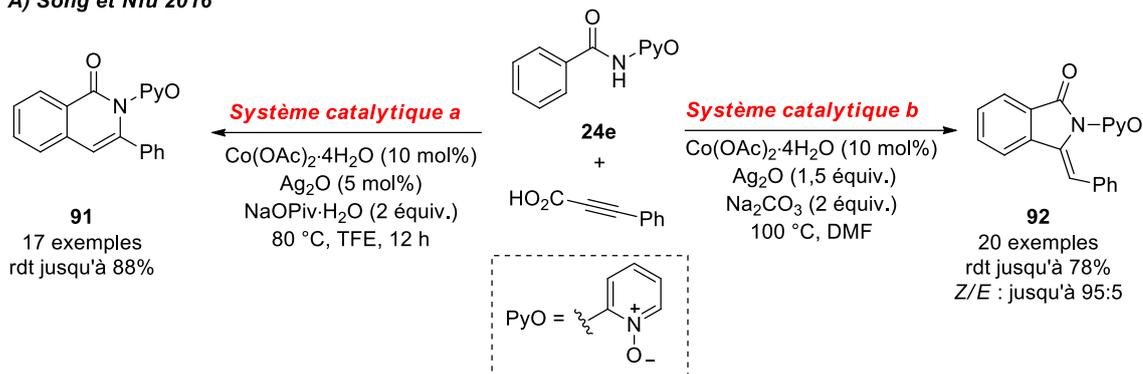
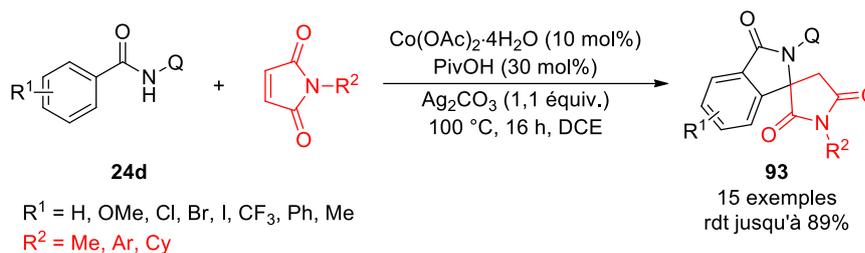


Schéma 56 Cycle catalytique pour la C(sp²)-H fonctionnalisation avec des alcènes bicycliques

Une grande variété d'hétérocycles accessible par ce type de C-H activation a été développée plus tard, comme la synthèse des dérivés d'isoquinolones **91** et d'isoindolones **92** qui contient une étape de décarboxylation de l'acide 3-phényl-2-propynoïque décrite par l'équipe de Song et Niu en 2016 (**Schéma 57 A**)^{81a} ou la synthèse des isoindolones **93** possédants un carbone spiro par cyclisation oxydante des benzamides substitués par Jeganmohan en 2017 (**Schéma 57 B**).^{81b}

⁸¹ a) Hao, X. Q. ; Du, C. ; Zhu, X. ; Li, P. X. ; Zhang, J. H. ; Niu, J. L. ; Song, M. P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3610. B) Manoharan, R. ; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5884.

A) Song et Niu 2016

B) Jeganmohan 2017

Schéma 57 Formation de différents hétérocycles par C-H fonctionnalisation catalysée au cobalt

En 2013, Ji et Wang décrivent la formation des benzo imida-, oxa- ou thiazoles **95** à partir d'isonitriles et d'anilines **94** possédant un substituant hydroxy, thio ou amino en position *ortho* (**Schéma 58**).⁸² Pour cette réaction, le système catalytique se compose de Co(OAc)₂, d'un oxydant et d'une base. Il est à souligner que sans catalyseur ou avec d'autres sels de cobalt, l'insertion de l'isonitrile n'a lieu qu'avec de faibles conversions. La cyclisation montre également des bons résultats avec des substituants variés sur le cycle aromatique tels que des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons. Dans le cas des anilines tosylés, les produits de cyclisation ont été isolés avec des rendements moyens par rapport aux anilines non substituées ou *N*-alkylées. Plus probablement, cet effet pourrait s'expliquer par le caractère nucléophile réduit de l'aniline tosylée. Les auteurs ne proposent pas de mécanisme de réaction, mais il est probable qu'il soit similaire à celui suggéré pour la même réaction catalysée avec Pd(OAc)₂.⁸³ Le cycle catalytique commencerait par une étape d'oxydation du Co(II) en Co(III) qui réagirait avec la diamine ou l'aminothiolo pour donner un cobaltacycle hétérocyclique. L'échange d'un des acétates par un isonitrile permet ensuite d'effectuer l'insertion et créer la liaison C-hétéroatome. Une élimination réductrice forme un hétérocycle et génère également les espèces de Co(I). L'excès d'oxydant permet la réoxydation pour régénérer l'espèce active ainsi que l'oxydation du produit cyclique et conduire au produit aromatique **95**.

⁸² a) Zhu, T. H. ; Wang, S. Y. ; Wang, G. N. ; Ji, S. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5850. b) Gu, Z. Y. ; Liu, C. G. ; Wang, S. Y. ; Ji, S. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2223.

⁸³ Vlaar, T. ; Cioc, R. C. ; Mampuy, P. ; Maes, B. U. W. ; Orru, R. V. A. ; Ruijter, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13058.

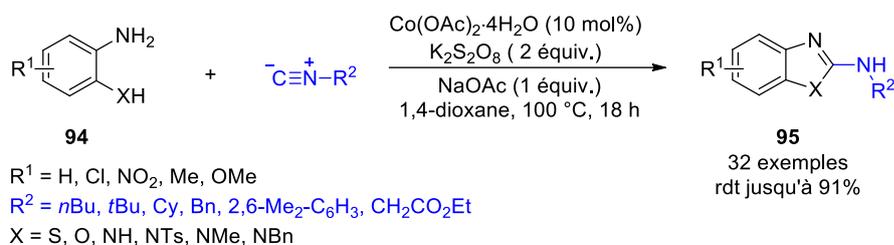


Schéma 58 Insertion d'isonitrile catalysée au cobalt pour la préparation d'hétérocycles

Récemment, la même équipe a développé ce type d'insertion d'isonitrile sur les cobaltacycles générés par activation C-H des dérivés quinolines **24d** (Schéma 59)^{82b}. Les dérivés 3-iminoisoindolinones **96** ont été préparés avec de bons rendements en utilisant le système Co(OAc)₂, TBPB (TBPB = *tert*-butylperbenzoate) et Na₂CO₃. Cette transformation est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels et ainsi peut être appliquée à une large gamme des substrats comprenant des arylamides, des hétéroarylamides et des dérivés d'acrylamides. La cyclisation reste envisageable de manière régiosélective avec les arylamides **24d** qui sont fonctionnalisés en *para* position avec des *N*-hétérocycles.

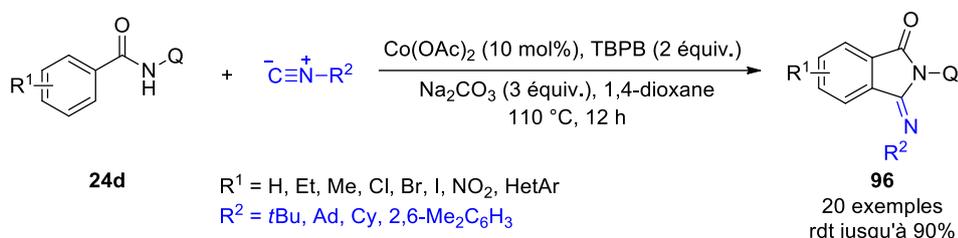
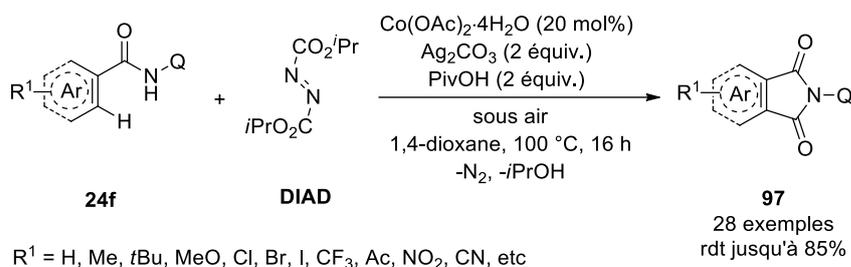


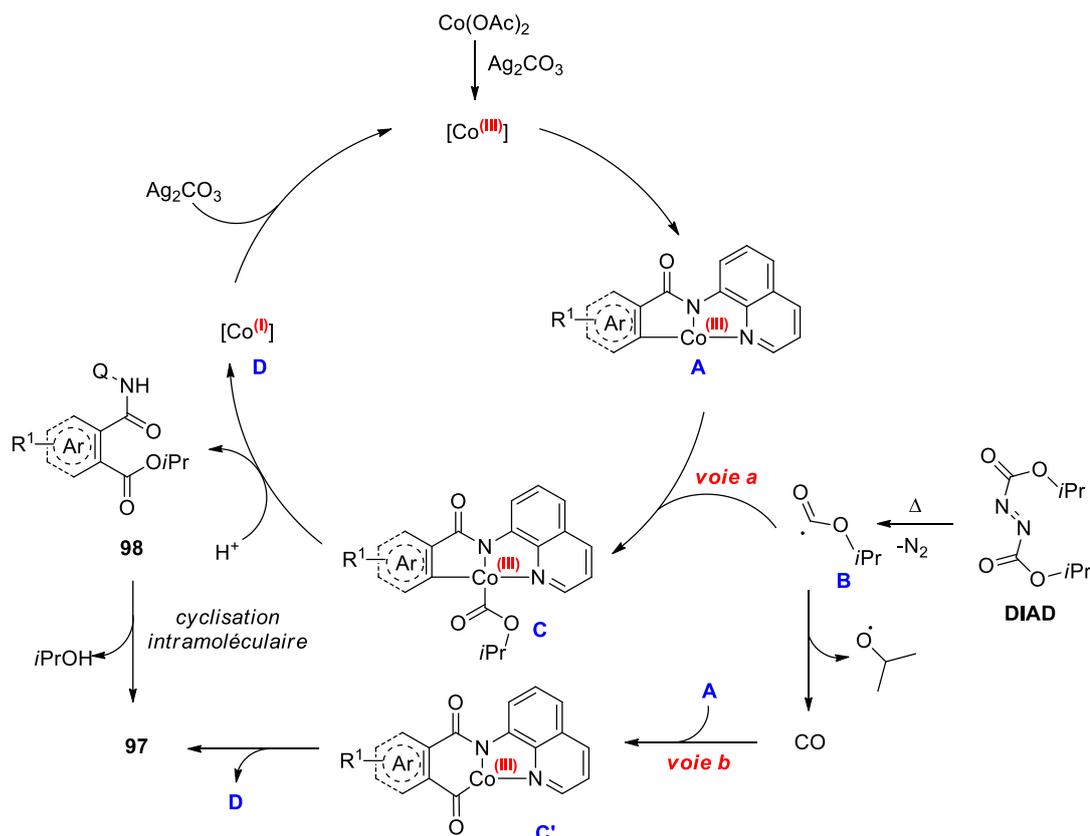
Schéma 59 Activation C-H catalysée au cobalt et fonctionnalisation avec des isonitriles

Un autre exemple intéressant de cyclisation des benzamides a été développé par l'équipe de Zhang en 2016 (Schéma 60)⁸⁴. Ils ont montré que l'activation d'une liaison C(sp²)-H pouvait être suivie d'une carbonylation avec le même type de système catalytique utilisant du Co(OAc)₂. Cela fait suite aux travaux de Daugulis utilisant Co(acac)₂ comme le catalyseur sous atmosphère de monoxyde de carbone.²⁴ Dans ce nouvel exemple, le CO est formé *in situ* par la décomposition d'un produit moins toxique : le DIAD (DIAD = diazodicarboxylate d'isopropyle). Les amides aromatiques substitués en différentes positions avec des groupements donneurs ou des attracteurs d'électrons sont parfaitement tolérés et ainsi une gamme variée de dérivés phthalimides **97** a été synthétisée. Par contre, il faut remarquer que la réaction devient moins régiosélective dans le cas de certaines arylamides avec une *mé*ta substitution. Par cet effet, un régioisomère majoritaire d'*ortho*-fonctionnalisation a été isolé avec des ratios compris entre 2:1 et 6:1. Dans le cas d'arènes disubstitués, l'activation C(sp²)-H catalysée par le cobalt suivie de carbonylation a lieu sur la position *ortho* la moins encombrée. Les acrylamides ou cynamamides peuvent être également envisagés dans cette transformation et ils ont montré une bonne réactivité avec un rendement maximal de 78% pour le produit **97**.

⁸⁴ Ni, J. ; Li, J. ; Fan, Z. ; Zhang, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5960.


Schéma 60 Carbonylation de liaisons C(sp²)-H avec l'azodicarboxylate de diisopropyle

Les auteurs ont proposé un mécanisme similaire à celui décrit dans les exemples précédents (**Schéma 61**). Mais dans ce cas, il est intéressant de se focaliser sur l'étape de carbonylation consécutive à la formation de l'intermédiaire de Co(III) **C(C')** à partir du cobaltacycle **A**. Deux chemins réactionnels plausibles sont proposés. Soit le radical alcoxycarbonyl **B** formé par décomposition du DIAD se coordine sur le métal pour donner l'intermédiaire **C** qui après élimination réductrice et en présence de la source de proton donnerait **98**. Ce dernier subirait une transamidation intramoléculaire pour aboutir à **97** (**voie a**). Soit l'espèce **B** se fragmente pour donner un radical alcoxy et du CO qui peut être inséré dans le cobaltacycle **A** pour donner **C'** (**voie b**). La formation de l'intermédiaire **C** semble plausible étant donné que les auteurs ont isolé **98** en tant que sous-produit avec un rendement de 4%.


Schéma 61 Cycle catalytique pour la formation de dérivés du phthalimide par C(sp²)-H carbonylation

1.3.2.b Activation et fonctionnalisation de liaison C(sp²)-H pour la formation de produits acycliques

En 2016, l'équipe de You a publié le premier exemple de couplage oxydant C(sp²)-H/C(sp²)-H entre deux hétéroarènes tels que **99** et **100** en utilisant Co(OAc)₂ (**Schéma 62**).⁸⁵ Le système catalytique permettant de réaliser la réaction de couplage est similaire à celui utilisé pour l'alcénylation et l'annélation de liaison C(sp²)-H : acétate de cobalt(II), carbonate d'argent comme oxydant et acide pivalique. Cette réaction a été exemplifiée avec une large gamme de substrats aromatiques tels qu'un arène ou hétéroarène au lieu du thiophène **99**. Un autre prérequis est que l'hétéroarène **100** doit posséder un proton relativement acide. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour des dérivées d'oxazole (pK_a = 24,4) et de thiazole (pK_a ≈ 27) mais avec les substrats *N*-méthylimidazoles, caractérisés par un proton moins acide (pK_a = 32,5) des rendements moyens sont observés.

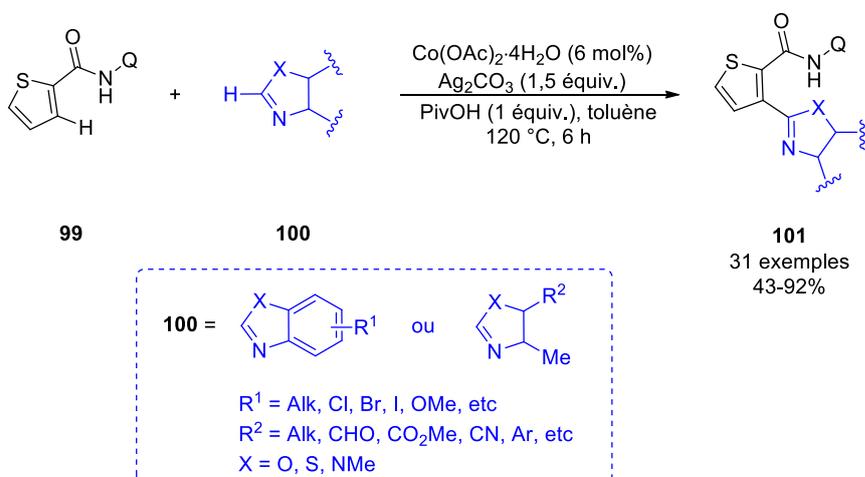


Schéma 62 Couplage oxydant entre deux hétéroarènes catalysé au cobalt

Concernant le mécanisme de la réaction, les auteurs supposent qu'il y aurait formation d'intermédiaires radicalaires. Les études avec des pièges de radicaux et des études par RPE confirment la présence de ce type d'intermédiaire. Quand le *N*-oxy-5,5-diméthyl-1-pyrroline (DMPO) est introduit dans le milieu réactionnel, une analyse par HRMS a montré la formation d'un adduit entre DMPO et le thiophène **99**. Il a été aussi remarqué qu'un signal RPE est observé avec [Cp*Co(CO)I₂] et pas avec Co(II), ce que confirme que l'acétate de cobalt(II) doit d'abord être oxydé pour former des espèces catalytiques actives. En plus, le signal RPE est apparu uniquement lorsque le substrat **99** a été mélangé avec le catalyseur au Co(III) contrairement à la même expérience effectuée avec **100** où aucun signal n'a été observé. Très certainement, le cycle catalytique comprend un transfert monoélectronique : le noyau aromatique de **99** transfère un électron vers le cobalt et forme un radical-cation qui sert probablement à la réduction Co(III)/Co(II). Dans ce cas-là, le mécanisme devient plus complexe et les études préliminaires n'expliquent pas complètement comment évolue la réaction. Le radical-cation initialement formé probablement faciliterait la génération du cobaltocycle nécessaire au couplage entre deux hétéroarènes.

Parmi les différentes réactions d'activation et fonctionnalisation de liaison C(sp²)-H catalysées par l'acétate de cobalt(II), la formation de nouvelles liaisons C-N, C-O et C-halogène revêt un intérêt

⁸⁵ Tan, G. ; He, S. ; Huang, X. ; Liao, X. ; Cheng, Y. ; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10414.

synthétique certain. Un exemple d'amination d'oxa- ou thiazoles **102** a été publié par Chang en 2010 dans lequel le Co(II) est utilisé avec un peroxyde d'alkyle pour générer des espèces organiques radicalaires possédant une bonne réactivité en tant qu'agent oxydant (**Schéma 63**).⁸⁶ Les substrats possédant le motif azole **102** sont utilisés dans une réaction d'amination en présence de T-HYDRO® (tBuOOH 70% massique dans l'eau) comme oxydant, d'acétate de cobalt(II) comme catalyseur et d'acide acétique. Seules des amines secondaires peuvent être utilisées dans cette réaction, qu'elles soient cycliques comme la morpholine ou la pipéridine, benzyliques, ou substituées par des groupements alkyles. Pour des amines primaires, l'acétate de manganèse(II) doit être utilisé. Des études préliminaires permettent de supposer que le mécanisme de réaction nécessite en premier lieu la protonation d'un atome d'azote de l'hétérocycle **102** grâce à l'acide acétique. Ainsi le cation azolium, va pouvoir subir une addition nucléophile de l'amine sur le carbone sp^2 entre deux hétéroatomes. Les espèces radicalaires générées avec le catalyseur au cobalt servent à oxyder l'oxazolidine formée pour obtenir l'oxazole **103**.



Schéma 63 Amination oxydante d'azoles catalysée au cobalt

Un autre type d'amination avec formation de nouvelles liaisons C-N a été publié par Song et Niu en 2017.⁸⁷ Cette approche utilisant l'acétate de cobalt(II) comme le catalyseur, l'oxygène de l'air comme oxydant, Cp₂Fe comme co-oxydant et CsOAc comme base permet de préparer des triarylamines **105** (**Schéma 64**). La transformation a lieu de manière efficace quand le milieu réactionnel est un solvant protique fortement polaire comme l'hexafluoro-*iso*-propanol (HFIP). Cette réaction a pu être exemplifiée à différents arylamides **24d** contenant le groupement directeur quinoline et à diverses anilines **104**.

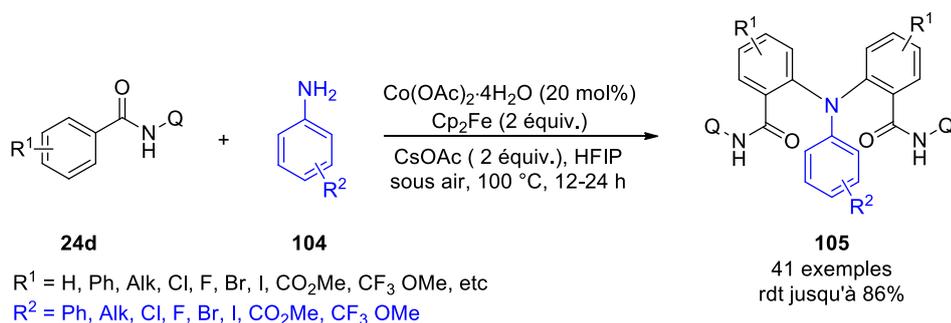


Schéma 64 Couplage C(sp^2)-H/N-H catalysé au cobalt pour la préparation de triarylamines

Les exemples de C(sp^2)-H fonctionnalisation précédemment présentés et des études mécanistiques complémentaires permettent de supposer que le mécanisme de la réaction (**Schéma 65**) fait intervenir une étape d'oxydation du Co(II) en Co(III) **A**. L'activation de la liaison C-H en position *ortho*

⁸⁶ Kim, J. Y. ; Cho, S. H. ; Joseph, J. ; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9899.

⁸⁷ Du, C. ; Li, P. X. ; Zhu, X. ; Han, J. N. ; Niu, J. L. ; Song, M. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2810.

du benzamide **24d** va former le cobaltacycle **B**, celui-ci peut coordonner l'aniline (**C**) et subir une déhalogénération (D). L'élimination réductrice de **D** génère (**E**), la première amination serait ainsi effectuée. La diarylamine **E** n'a jamais été détectée en raison d'une forte chélation avec le cobalt, celle-ci resté liée au centre métallique et subit une deuxième réaction similaire d'activation et fonctionnalisation avec une autre molécule de benzamide (**F**) en conduisant à la formation de la triarylamine **105**. Les auteurs décrivent cette étape dans le cycle catalytique sur la base des résultats obtenus pendant la préparation du complexe au cobalt(III) avec le ligand **L** ($L = ortho\text{-}(N\text{-phénylamino})\text{benzamide}$), similaire à **F**. Ce complexe a été isolé et caractérisé et son traitement dans le milieu basique ou acide conduit à la formation du dimère de **L** qui en effet possède une structure similaire au produit **105**. Il faudrait noter que l'étape cinétiquement déterminant dans cette réaction consiste dans la deuxième amination. Cette conclusion est basée sur des valeurs différentes des KIE ($KIE = \text{angl. « kinetic isotopic effect »}$) dans les deux expériences au marquage de deutérium avec une aniline et un $ortho\text{-}(N\text{-phénylamino})\text{benzamide}$.

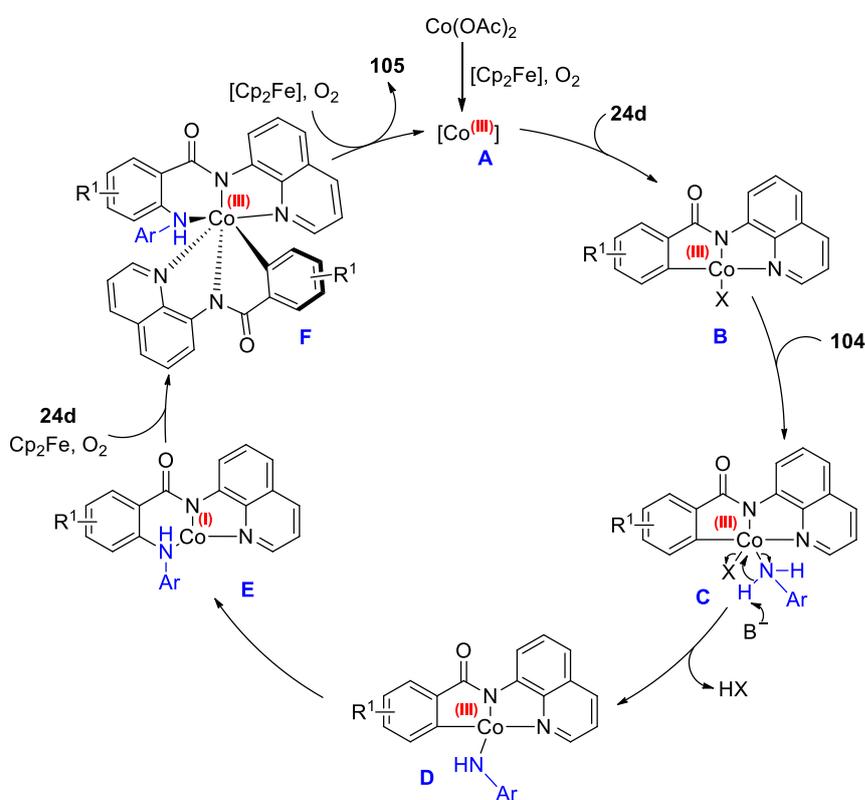


Schéma 65 Cycle catalytique de formation de triarylamines par couplage $\text{C(sp}^2\text{)-H/N-H}$ catalysé au cobalt

L'acétate de cobalt(II) a été aussi utilisé pour créer des nouvelles liaisons C-N avec les sels de diazonium. Par exemple, Sun a montré que des N -arylpyrazoles **108** pouvaient être synthétisés en utilisant des diazoester de vinyle **107** et des sels d'aryldiazonium **106** (**Schéma 66**).⁸⁸ La réaction s'effectue dans les conditions douces : DCE à température ambiante. Parmi les différents sels métalliques testés pour cette transformation, l'acétate de cobalt(II) s'est avéré être le catalyseur le plus efficace. L'importance du catalyseur a été confirmée par une expérience de contrôle sans Co(OAc)_2 qui ne conduit qu'à de faibles rendements du produit souhaité **108**. Toutefois, les rendements de la réaction avoisinent 60% avec la plupart des substrats testés. Quand le sel de diazonium du p -chlorophényle a été utilisé, les rendements

⁸⁸ Guo, H. ; Zhang, D. ; Zhu, C. ; Li, J. ; Xu, G. ; Sun, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3110.

sont bien meilleurs, jusqu'à 82%. Les deux atomes d'azotes dans l'hétérocycle final proviennent du diazoester. En effet, il a été montré que le sel de diazonium en présence du catalyseur se décompose avec libération d'azote moléculaire. Contrairement au $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, le diazoester en présence de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ne génère aucun dégagement du gaz dans les conditions réactionnelles. En présence de TEMPO, seules des traces de produit piégé par un radical aryle ont été observées. Par contre, dans ces conditions, l'oxydation de diazoester conduit à la formation du cétoester correspondant. Sur la base de ces études, les auteurs proposent que la première étape du mécanisme est la décomposition du sel de diazonium **106** pour donner le cation correspondant qui se lie au cobalt pour donner l'intermédiaire **A**. Celui subit un échange de ligand entre un groupement acétate et le diazoester (**B**) qui va déclencher une cyclisation pour former le motif pyrazole (**C**). Après tautomérie et déprotonation, le complexe de cobalt intermédiaire **D** va évoluer pour donner le *N*-arylpirazole **108** avec régénération de l'acétate de cobalt. Il est important de noter que le cobalt pendant cette transformation ne change pas son degré d'oxydation car il n'y a ni réducteur ni oxydant dans le milieu réactionnel. Probablement, dans ce cas le sel métallique peut être utile pour le transfert des charges de deux molécules hyperactives.

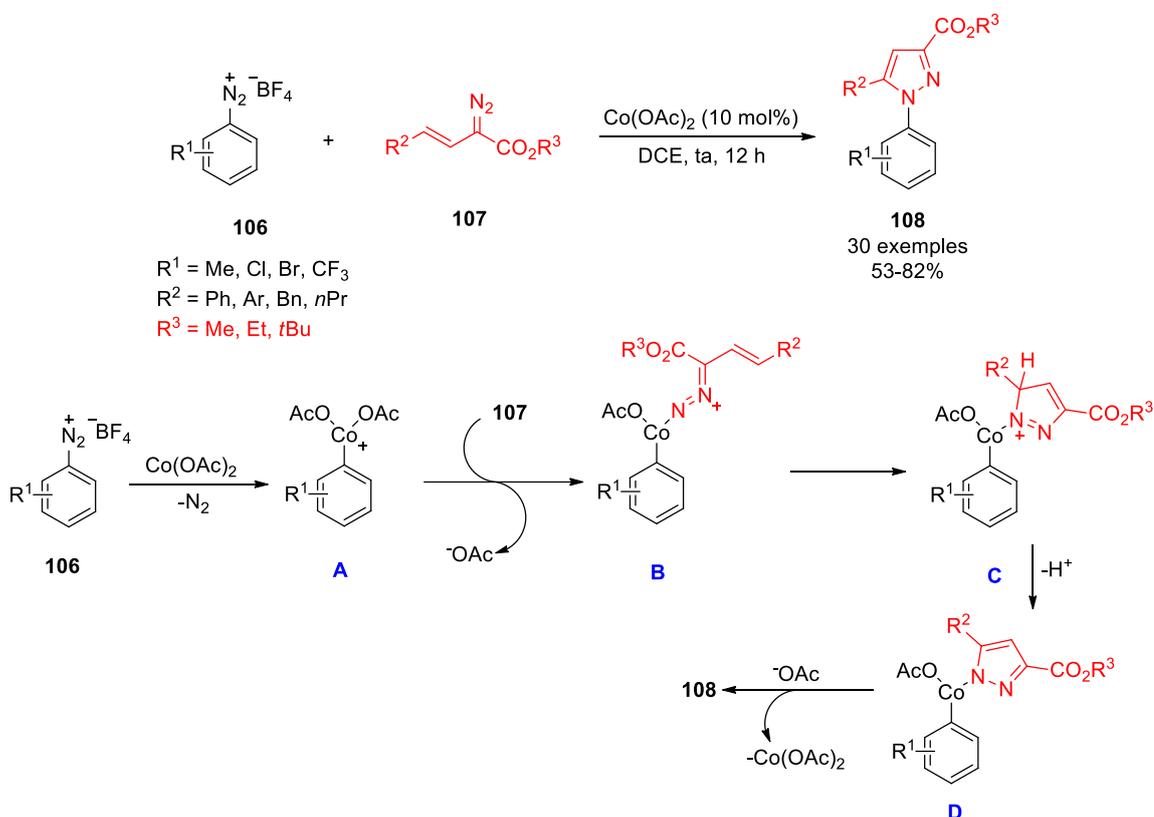


Schéma 66 Formation de *N*-arylpirazoles entre diazoacétates et sels de diazonium

Récemment, la formation de liaison C(sp^2)-I a été publiée par l'équipe de Chatani⁸⁹. L'utilisation du système catalytique similaire : $\text{Co}(\text{OAc})_2$, oxydant et base permet de réaliser l'iodation de benzamides **24g** possédant un groupement directeur quinoline (**Schéma 67**). Par contre, la réaction étant réalisée en présence d'un excès iode, des produits de mono- et diiodation ont été observés sans aucune sélectivité. Ce problème peut être contourné par l'utilisation de benzamides possédant déjà un substituant sur une des

⁸⁹ Kommagalla, Y. ; Yamazaki, K. ; Yamaguchi, T. ; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1359.

positions *ortho*. Il faut noter que le groupement directeur 5-chloroquinoline est plus efficace dans cette transformation car une réaction secondaire d'iodation est possible sur la position 5 de la quinoline quand celle-ci n'est pas substituée. Malheureusement, peu d'exemples sont décrits avec des rendements supérieurs à 70%. Les auteurs proposent un mécanisme comprenant une étape de transfert monoélectronique.



Schéma 67 Ortho iodation d'amides aromatiques catalysée au cobalt

L'acétate de cobalt(II) a été aussi utilisé pour la formation de liaisons C-O via un processus d'activation de liaison C(sp^2)-H suivit une alcoxylation. En 2014, l'équipe de Song et Niu a publié le premier exemple de formation d'une liaison C(sp^2)-O basée sur la C-H activation décrite dans la partie précédente (**Schéma 68**).⁹⁰ L'utilité de cette réaction utilisant un système catalytique Co(II), oxydant, base pour la synthèse d'éthers d'aryle fonctionnalisés **110** a été démontré. Par ailleurs, la réaction n'est pas limitée uniquement aux substrats aromatiques. Quand d'autres carboxamides oléfiniques ont été engagés dans la réaction, les β -alcoxyamides α,β -insaturés correspondants ont été isolés avec de bons rendements. L'utilisation du groupement *N*-oxyypyridyl est essentielle sans quoi des conversions faibles sont observées comme c'est le cas avec le groupement directeur quinol-8-yl. Des études mécanistiques utilisant la RPE et des pièges aux radicaux comme le TEMPO (TEMPO = 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-*N*-oxyde) indiquent que le mécanisme impliquerait une étape de transfert monoélectronique. Plus tard, en 2017 Ackermann a développé la version électrochimique de cette réaction dans laquelle l'oxydation a été réalisée en utilisant une anode CVR (carbone vitreux) à la place d'un oxydant comme Ag_2O .⁹¹



Schéma 68 Activation de liaison C(sp^2)-H et alcoxylation catalysée au cobalt

Un autre exemple de O-fonctionnalisation consécutive à une activation C(sp^2)-H a été développée par l'équipe de Zeng en 2017 (**Schéma 69**).⁹² Avec un système catalytique similaire, il a été réalisé une acyloxylation directe d'arènes **111** avec des acides aromatiques et aliphatiques. Le groupement 2-

⁹⁰ Zhang, L. B. ; Hao, X. Q. ; Zhang, S. K. ; Liu, Z. J. ; Zheng, X. X. ; Gong, J. F. ; Niu, J. L. ; Song, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 272.

⁹¹ Sauermann, N. ; Meyer, T. H. ; Tian, C. ; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18452.

⁹² Lan, J. ; Xie, H. ; Lu, X. ; Deng, Y. ; Jiang, H. ; Zeng, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4279.

pyridylcarbonyl a été établi comme le meilleur groupement directeur. L'addition des pièges des radicaux n'a pas significativement affectée le rendement de la réaction, ce qui semble indiquer qu'il n'y aurait pas le transfert monélectronique.

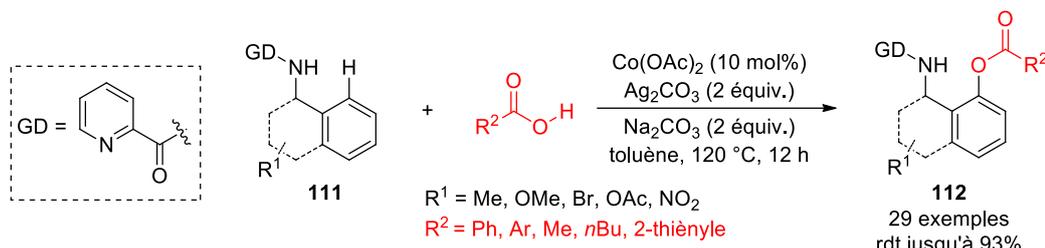


Schéma 69 Acyloxylation avec des acides carboxyliques catalysée au cobalt

En modifiant certains paramètres de la réaction, le groupe de Zhang a réussi à réaliser l'acyloxylation de différents arènes contenant un groupement quinoline qui assiste la chélation du cobalt.⁹³ Avec ce système catalytique, le champ d'application de la réaction peut être étendu aux substrats oléfiniques ce qui permet de diversifier les produits d'acyloxylation. Les acrylamides ont montré également des bons résultats comme dans l'exemple d'alcoxylation de Song et Niu (**Schéma 68**).

1.3.2.c Activation de liaisons C(sp³)-H

Bien qu'une grande partie des travaux sur l'activation de liaison C-H catalysée au cobalt s'est focalisée sur les liaisons C(sp²)-H, il existe un certain nombre d'exemples d'activation de liaison C(sp³)-H. Par exemple, en 2015 Zhang a décrit une réaction de cyclisation entre des amides aliphatiques **113** et des alcynes terminaux (**Schéma 70**).⁹⁴ Dans cette réaction, en plus du catalyseur et de l'oxydant, deux types de base doivent être employées, dont l'une doit posséder des aptitudes de coordination vis-à-vis du métal. Parmi la diversité des solvants utilisés, seul le trifluorométhylbenzène s'est révélé efficace pour réaliser cette réaction.

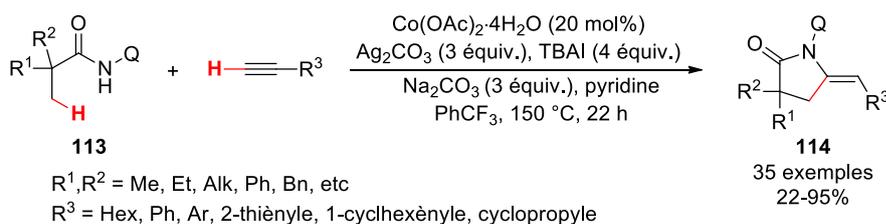


Schéma 70 C(sp³)-H activation au cobalt pour la cyclisation d'amides aliphatiques

Le mécanisme proposé présente des similitudes avec ceux postulés pour l'activation de liaison C(sp²)-H (**Schéma 71**). Pour se faire, le groupement directeur doit être de type quinolyne afin de coordonner le Co(III) et d'activer la liaison C(sp³)-H en position β de l'amide **113**. Le cobaltacycle intermédiaire **A** qui est stabilisé par les molécules du solvant ou de base (L) a été identifié par la spectroscopie de masse. Le rôle du sel d'argent serait double, en plus d'oxyder l'acétate de cobalt(II), il réagirait avec l'alcyne pour former un acétylure d'argent **B** qui peut subir une transmétallation pour former l'acétylure de Co(III) **C**. Il

⁹³ Lin, C. ; Chen, Z. ; Liu, Z. ; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 519.

⁹⁴ Zhang, J. ; Chen, H. ; Lin, C. ; Liu, Z. ; Wang, C. ; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12990.

est à souligner que l'utilisation d'acétylure d'argent et de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ sans co-oxydant ne conduit pas la formation du produit attendu. Ce résultat suggère que l'espèce active intègre le cobalt au degré d'oxydation +3. Après formation de l'intermédiaire **C**, l'élimination réductrice est possible et conduit à la formation du produit **D** avec la libération du $\text{Co}(\text{I})$ **E** qui après réoxydation réinitie le cycle catalytique. En présence du Ag_2CO_3 et TBAI, **D** subit une cyclisation pour donner le dérivé pyrrolidone **114**.

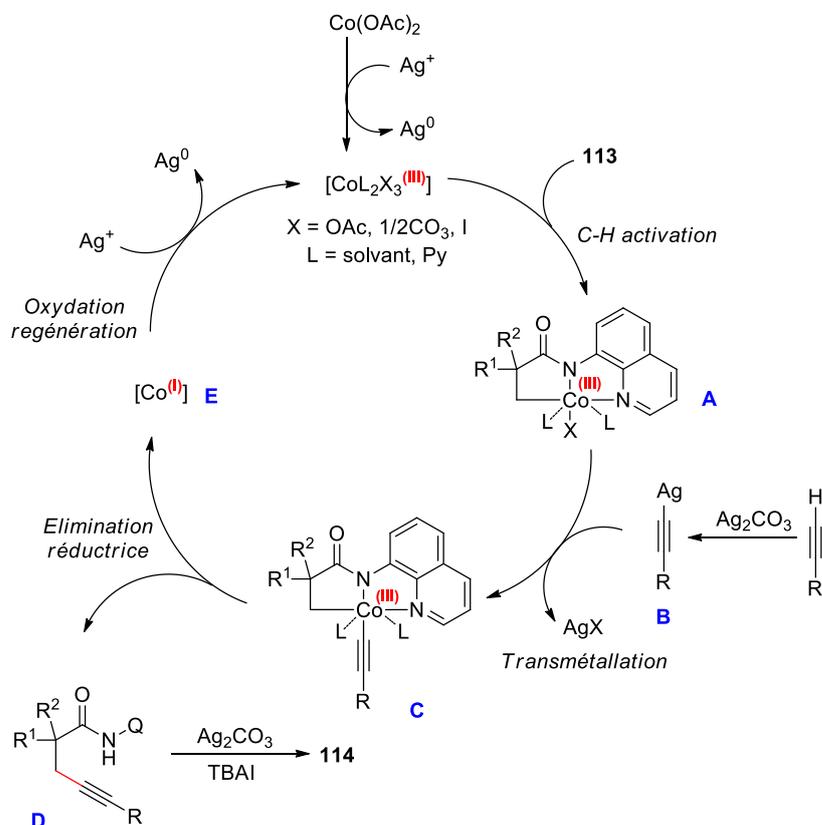


Schéma 71 Mécanisme de formation des dérivés pyrrolidones par l'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ catalysée au cobalt

Peu après, Shi a rapporté une cyclisation intramoléculaire impliquant une étape d'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ pour la synthèse de bicyclo[$n.1.0$]alkanes **116** (**Schéma 72**).⁹⁵ Cette réaction utilisant un système catalytique similaire doit être réalisée dans un solvant apolaire comme le *n*-hexane. Le sel d'ammonium TOAB (TOAB = bromure de tétraoctylammonium) ajouté dans le milieu réactionnel joue le rôle d'agent de transfert de phase et augmente la solubilité des réactifs dans le solvant apolaire. Pour améliorer la conversion de la réaction, une base et un accepteur de protons sont également nécessaires pour favoriser l'étape d'activation d'une liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ du méthyle en position β de l'amide **115**. Les composés bicyclo[3.1.0]hexanes et bicyclo[4.1.0]heptanes **116** sont ainsi accessibles avec une bonne tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels tels que des halogénures, méthoxy ou arènes. La formation des cycles à 5 et 6 chaînons constitue une limitation majeure pour cette transformation. Le mécanisme de ce processus comprendrait l'oxydation de pré-catalyseur $\text{Co}(\text{II})$ en $\text{Co}(\text{III})$ et la coordination de ce dernier avec le groupement quinoline pour former le complexe intermédiaire **A**. Après l'activation de la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ du méthyle (**B**), l'insertion de la double liaison terminale peut former le premier cycle (**C**). Puis, une deuxième activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ se produit pour former l'intermédiaire **D**. L'élimination

⁹⁵ Zhang, Z. Z. ; Han, Y. Q. ; Zhan, B. B. ; Wang, S. ; Shi, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13145.

réductrice conduit aux bicycles **116** avec génération d'espèces de Co(I) qui doivent être réoxydées pour renouveler le cycle catalytique.

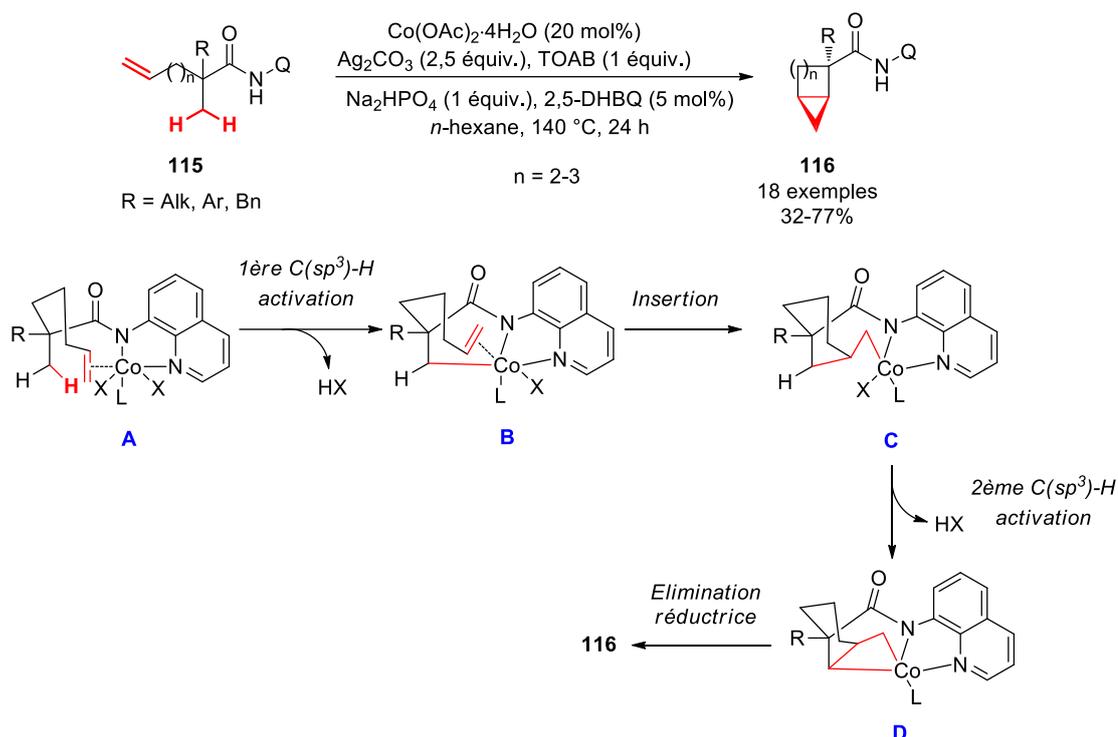


Schéma 72 Synthèse des bicycloalkanes par C(sp³)-H activation au cobalt

1.3.3 Acétoxylation décarboxylante catalysée au cobalt

L'acétoxylation décarboxylante est une transformation synthétiquement importante car elle permet de créer de nouvelles liaisons C-O. En 2015, Tan et Xu ont développé une méthode d'acétoxylation d'acides carboxyliques aromatiques en utilisant un système catalytique à base de Co(OAc)₂ et du (diacétoxyiodo)benzène comme réactif (**Schéma 73**).⁹⁶ Pour accomplir efficacement cette transformation, la fonction amine doit être protégée sous forme de *N*-phthalimide **117**. En présence d'une quantité catalytique de Co(OAc)₂, la réaction dans le DCE nécessite une température de 100 à 120 °C pour atteindre de bons rendements. La formation du produit d'acétoxylation **118** est complètement inhibé quand 1 équivalent de TEMPO est ajouté dans le milieu réactionnel. Sur la base de cette expérience de contrôle, les auteurs proposent un mécanisme qui commence par un échange entre l'acétate et le carboxylate dérivé de **117** (**A**). Après oxydation du Co(II) en Co(III) avec le (diacétoxyiodo)benzène, un intermédiaire radicalaire **B** peut être formé et évoluer en libérant CO₂. Le radical alkyle **C** issu de la décarboxylation peut réduire Co(III) en Co(II) pour régénérer le catalyseur actif et former le carbocation stabilisé **D** qui est intercepté par un groupement acétate du milieu pour former le **118**. Cette approche permet la formation d'une liaison C-O dans les conditions douces (absence de base) mais à haute température avec l'utilisation d'un catalyseur facilement disponible.

⁹⁶ Xu, K. ; Wang, Z. ; Zhang, J. ; Yu, L. ; Tan, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4476.

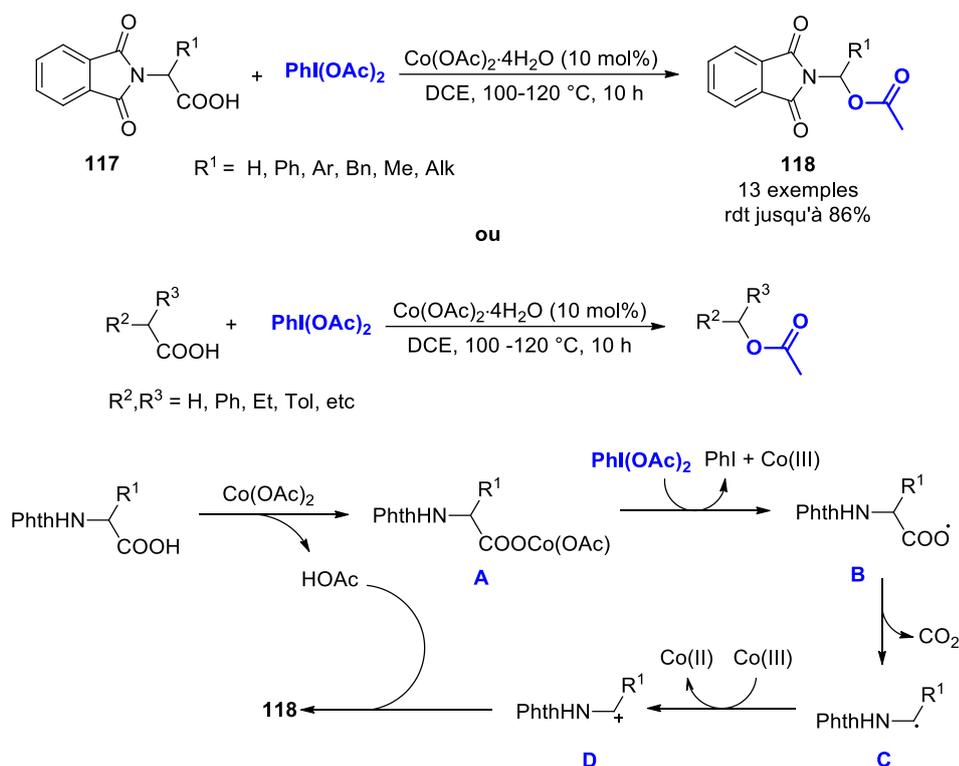
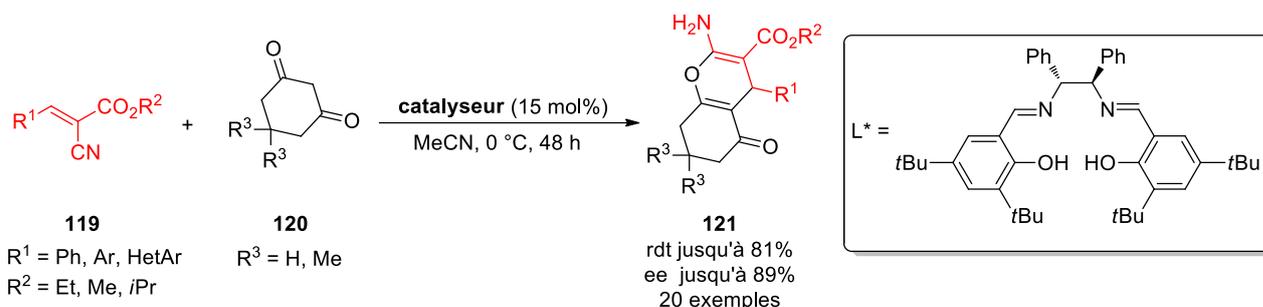


Schéma 73 Acétoxylation décarbonylative d'acides aminés et autres acides carboxyliques

1.3.4 L'acétate de cobalt(II) comme catalyseur pour l'addition de Michael cyclisante

En 2011, la synthèse énantiosélective de dérivés 4*H*-chromènes **121** a été développée par Feng. L'utilisation de l'acétate de cobalt(II) associé à des ligands de type salen chiraux a permis d'effectuer la réaction tandem addition de Michael/cyclisation (**Schéma 74**)⁹⁷. L'étape clé dans cette réaction est la déprotonation-réprotonation avec l'acétate qui joue le rôle de base molle. Selon l'interprétation des auteurs, l'excès du catalyseur au cobalt permet d'effectuer le déprotonation pour former l'énolate de la 1,3-dione **120**. Ce dernier coordiné au complexe du [Co(II)(salen)] réagit avec 2-cyanoacrylate **119** pour donner le produit d'addition de Michael. La cyclisation par *O*-alkylation du groupement cyano s'effectue rapidement pour donner l'hétérocycle à 6 chaînons. La reprotonation de cet intermédiaire permet de libérer le catalyseur chiral ainsi que le produit **121** qui se forme après tautomérie imino-énamine.

⁹⁷ Dong, Z. ; Liu, X. ; Feng, J. ; Wang, M. ; Lin, L. ; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 137.



catalyseur: Co(OAc)₂·4H₂O/L*/acide 3,5-dinitrosalicylique = 2:1:1.5

Schéma 74 Synthèse asymétrique de dérivés 4H-chromènes utilisant un complexe cobalt(II)-salen

1.3.5 Hydrosilylation catalysée par de l'acétate de cobalt

Une dernière application de l'acétate de cobalt en catalyse concerne l'hydrosilylation de cétones et de liaisons multiple carbone-carbone. Pour se faire l'acétate de cobalt(II) est associé à des ligands azotés ou phosphorés. Les premiers travaux d'hydrosilylation asymétrique catalysée au cobalt ont été publiés par l'équipe de Nishiyama en 2010.⁹⁸ Suite à leurs travaux utilisant comme catalyseur Fe(OAc)₂, ils ont montré que des complexes de cobalt avec des ligands Bopa (Bopa = bis(oxazolinylphényl)amines) peuvent catalyser efficacement l'hydrosilylation de cétones **122** en présence de (EtO)₂MeSiH comme source d'hydrure (**Schéma 75**). Les différents tests menés ont montré que Co(OAc)₂ et Fe(OAc)₂ donnaient les meilleurs résultats alors que les sels de Ni(II) ou Cu(II) sont inefficaces pour la réaction. De même, d'autres agents réducteurs comme, PhMe₂SiH, Ph₂MeSiH, Ph₂SiH₂ ou NaBH₄ se sont montrés inactifs. Avec Co(OAc)₂, il est possible d'atteindre de bonnes énantiosélectivités (généralement supérieurs à 90%) ; les excès énantiomériques sont plus mitigés avec Fe(OAc)₂.

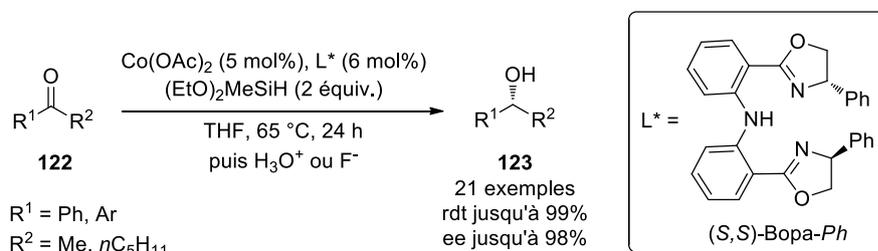


Schéma 75 Hydrosilylation asymétrique catalysée au cobalt

Encouragés par ces résultats, les auteurs ont aussi essayé d'utiliser ce système catalytique pour la réduction sélective d'étones conjuguées. Seuls les produits d'hydrosilylation-1,4 ont été isolés avec des rendements quasi quantitatifs. Par contre en utilisant le même type de ligand, la pureté optique est plus modérée (ee < 75%). Peu après, Chan et Wu ont testés des ligands bis(phosphines).⁹⁹ Une dipyridylphosphine présentant une chiralité axiale a donné une bonne induction chirale lorsque les conditions réactionnelles sont légèrement modifiées. Avec ce système catalytique, seul l'agent de réduction PhSiH₃ permet d'effectuer l'hydrosilylation. Différentes alkylarylcétones ont été testées et des rendements

⁹⁸ Inagaki, T. ; Phong, L. T. ; Furuta, A. ; Ito, J. Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3090.

⁹⁹ Yu, F. ; Zhang, X. C. ; Wu, F. F. ; Zhou, J. N. ; Fang, W. ; Wu, J. ; Chan, A. S. C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5652.

élevés ont été obtenus (jusqu'à quantitatif) avec une bonne énantiosélectivité pour les arènes substitués en *mé*ta ou en *para* par divers groupements électroattracteurs.

Le catalyseur généré *in situ* avec $\text{Co}(\text{OAc})_2$ et un ligand de type 2,6-diiminepyridine est capable de promouvoir l'hydrosilylation d'alcynes terminaux. En 2017, l'équipe de Ge a développé une méthode pour la préparation de vinylsilanes **125** par la réduction *Z*-sélective de triples liaisons carbone-carbone (**Schéma 76**).¹⁰⁰ Une bonne réactivité et surtout une excellente sélectivité ont été obtenues quand le complexe de cobalt contenant un ligand diiminepyridine (L_3) a été utilisé avec du phénol comme additif. La réaction est compatible avec différents arènes contenant des groupements fonctionnels tels que l'ester, halogène, amide, hydroxy et amine. L'emploi des ligands 2,5-diiminepyridines, possédant donc une substitution différente du cycle benzylique, permet de modifier la régiosélectivité afin de former soit le (*E*)-vinylsilane soit le produit d'addition *anti*-Markovnikov. La géométrie *Z* de double liaison se forme favorablement au cours de l'hydrosilylation, la sélectivité *E/Z* peut diminuer à cause de l'aptitude du (*Z*)-vinylsilane à s'isomériser en (*E*)-vinylsilane thermodynamiquement plus stable lorsque le temps de réaction est accru. Il est important de noter, que la présence du phénol dans milieu réactionnel augmente considérablement la sélectivité, par contre son rôle exact reste encore inconnu. Finalement, d'autres types d'alcynes ont été envisagés dans cette transformation. De bons rendements ont été obtenus avec des alcynes aliphatiques ou cycloaliphatiques.

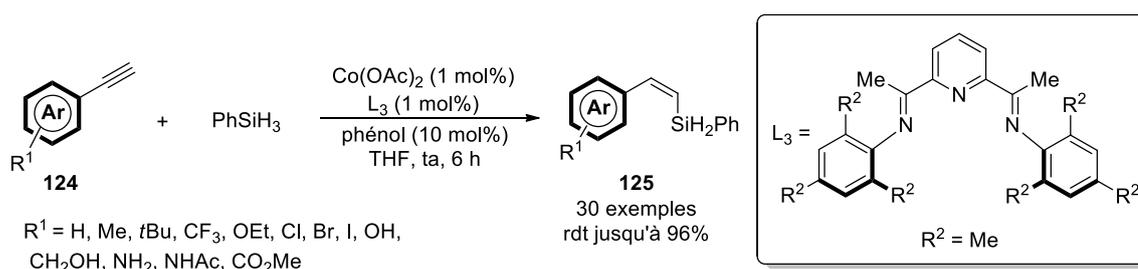


Schéma 76 Hydrosilylation *Z*-sélective d'alcynes catalysée au cobalt

Le mécanisme proposé débute par une étape de réduction du cobalt et formation d'espèces silyl-Co(I) **A** (**Schéma 77**). L'insertion de l'alcyne dans la liaison Co-Si permet de générer l'espèce vinylcobalt **B** de géométrie *Z*. Cet intermédiaire subit ensuite une isomérisation en isomère *E* via un intermédiaire zwitterion ou métallocyclopropène (**C**). Le (*E*)-vinylcobalt **D** réagit avec PhSiH_3 pour former sélectivement le (*Z*)-vinylsilane **125**. Des expériences complémentaires ont permis de préciser le rôle du phénol. Les auteurs supposent qu'il pourrait limiter la concentration d'espèces Co-H générées après la consommation complète de l'alcyne. Un complexe de cobalt avec le ligand 4-méthoxyphénolate a été préparé, et son utilisation en hydrosilylation dans les mêmes conditions réactionnelles fournit le produit **125** avec d'excellents rendement (95%) et sélectivité *Z/E* (99:1).

¹⁰⁰ Teo, W. J. ; Wang, C. ; Tan, Y. W. ; Ge, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4328.

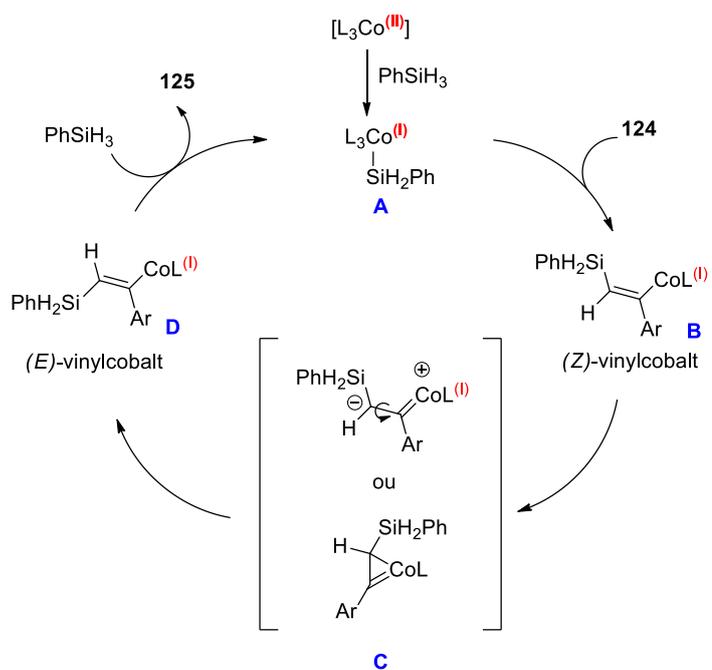


Schéma 77 Mécanisme d'hydrosilylation Z-sélective des alcynes terminaux catalysée au cobalt

Conclusion

Ce chapitre bibliographique met en évidence la diversité des transformations catalytiques qui peuvent réalisées avec du cobalt. Etant donné que ce dernier possède différents degrés d'oxydation, sa gamme d'utilisation reste très large. Ainsi, il est possible de concevoir des systèmes catalytiques efficaces soit en utilisant le cobalt à un bas degré d'oxydation Co(I) principalement pour des cycles catalytiques impliquant une addition oxydante et une élimination réductrice, soit à un haut degré d'oxydation Co(III) pour des réactions sans changement de degré d'oxydation du métal ou utilisant un co-oxydant. Le cobalt au degré d'oxydation +2 est également intéressant, non seulement comme précurseur de Co(I) ou Co(III) mais aussi pour catalyser des réactions, par exemple impliquant des transferts monoélectroniques.

Dans un premier temps, le cobalt a été utilisé comme promoteur efficace, puis comme le catalyseur, sous forme de dicobalt octacarbonyle pour effectuer des cycloadditions [2+2+1] telles que la réaction de Pauson-Khand. Parallèlement, des complexes de Co(I) ont montré de bonnes activités pour des cycloadditions [2+2+2] qui offre un accès rapide et efficace à la préparation de cycles à 6 chaînons et plus particulièrement d'arènes hautement fonctionnalisés.

Outre ces systèmes catalytiques bien documentés, la combinaison d'un halogénure de cobalt(II), en présence d'un ligand (généralement une diphosphine) et d'un réducteur, plus éventuellement l'acide Lewis (diiodure de zinc) permet de catalyser un certain de nombre de réactions permettant la construction de motifs cycliques ou polycycliques à partir de synthons acycliques faciles d'accès. De plus, ce système permet d'adresser dans la plupart des cas les problèmes liés à la chimio-, régio- et stéréosélectivité. L'importance et le rôle de chaque composant dans ce système catalytique a été précisé par plusieurs études.

Le système catalytique utilisant Co(OAc)₂ en association avec la bis(phosphine) dppe et du zinc métallique comme réducteur est extrêmement performant pour catalyser des réactions d'hydroalcynylation et accéder à divers alcynes terminaux ou internes fonctionnalisés. Avec ce protocole, les espèces de Co(I) générés après la réduction formeraient un acétylure de cobalt qui peut réagir avec divers partenaires électrophiles insaturés. De plus avec un ligand chiral approprié, il est possible d'effectuer cette réaction de manière énantiosélective. Même si elle a été moins étudiée, l'association Co(OAc)₂ avec un ligand bi-, tridentate phosphoré ou azoté s'est avérée être active dans l'hydrosilylation de cétones ou des alcynes. En plus d'un bon contrôle de la sélectivité *E/Z*, l'utilisation de ligands chiraux permet d'atteindre de bonnes inductions chirales.

Les espèces de Co(III), que ce soit [Cp*Co(CO)I₂] ou générées par combinaison de Co(OAc)₂ ou Co(acac)₂ avec un oxydant ont montré leur importance ces dernières années dans une multitude de réactions d'activation de liaisons C-H et leurs fonctionnalisations consécutives. Pour ces transformations, un des facteurs clé est la nature du groupement fonctionnel qui assiste à l'activation de la liaison C(sp²)- ou C(sp³)-H. Ainsi, de nouvelles liaisons C-C, C-O, C-N, C-halogène, etc peuvent être formées que ce soit pour des produits cycliques ou acycliques.

Chapitre II : Cycloisomérisation de diénynes catalysée au cobalt

II.1 Contexte du projet

Une cycloisomérisation est une transformation permettant de synthétiser des molécules polycycliques à partir de substrats acycliques polyinsaturés et au cours de laquelle au moins un degré d'insaturation a été consommé pour former un cycle.¹⁰¹ Cette réaction fait partie des réactions à économie d'atomes qui est l'un des principes de la chimie verte proposés par P. Anastas et J. Warner.¹⁰² De manière générale, une cycloisomérisation s'effectue selon un processus intramoléculaire pouvant être initié par activation thermique ou promue par des catalyseurs métalliques ou des acides de Lewis.

Le but de notre projet est d'étudier des systèmes catalytiques à base de cobalt pour effectuer des réactions de cycloisomérisation. En effet, la plupart des catalyseurs efficaces dans ce type de transformation sont à base de métaux nobles et donc onéreux. Les diénynes **126** sont des substrats intéressants pour effectuer des cycloisomérisations car les composés cycliques **127** obtenus formellement par cycloaddition [4+2] intramoléculaire, possèdent une structure bicyclique qui se retrouve dans les dérivés d'isoindole, d'isobenzofurane ou d'indanes (**Schéma 78**). Ces hétérobicycles sont utiles en synthèse organique et sont présents dans les structures complexes de nombreux produits naturels. De plus, ces systèmes conjugués peuvent être appliqués à la conception de matériaux conducteurs organiques que l'on retrouve dans des dispositifs photovoltaïques.¹⁰³ En effet, ces structures hautement chromophores ont des propriétés de luminescences intéressantes.¹⁰⁴

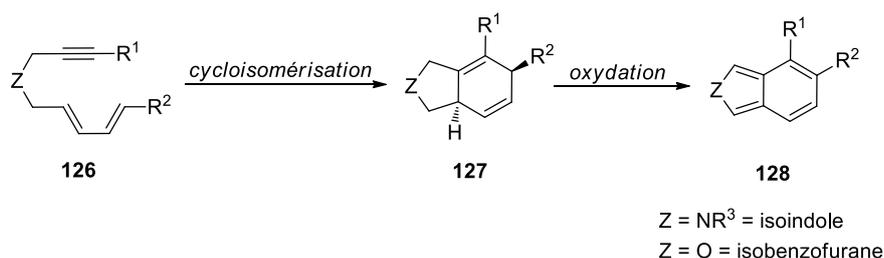


Schéma 78 Les diénynes dans la réaction de cycloisomérisation

Le substrat **126** possède une partie diène et une autre diénoophile (alcyne), ainsi ce type de cycloisomérisation s'apparente à la cycloaddition [4+2] intramoléculaire aussi appelée réaction de Diels-Alder. Dans le chapitre précédent, il a été montré que certains systèmes catalytiques à base de cobalt possédaient une bonne activité catalytique dans diverses réactions de cycloaddition. Il a même été publié une cycloaddition [4+2] intermoléculaire catalysée par du cobalt(I) (§ I.2.2),^{31,43-50} par contre, à notre connaissance, ce type de réaction appliquée aux diénynes, n'a été rapportée dans la littérature.¹⁰⁵

¹⁰¹ a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208. b) Marinetti, A. ; Jullien, H. ; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4884. c) Fensterbank, L. ; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 953.

¹⁰² Anastas, P. ; Warner, J. *Green Chemistry : Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 2000.

¹⁰³ a) Tao, R. ; Umeyama, T. ; Higashino, T. ; Koganezawa, T. ; Imahori, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, 7, 16676. b) Spanò, V. ; Pennati, M. ; Parrino, B. ; Carbone, A. ; Montalbano, A. ; Cilibrasi, V. ; Zuco, V. ; Lopercolo, A. ; Cominetti, D. ; Diana, P. ; Cirrincione, G. ; Barraja, P. ; Zaffaroni, N. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 7223.

¹⁰⁴ a) Hanson, K. ; Patel, N. ; Whited, M. T. ; Djurovich, P. I. ; Thompson, M. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1598. b) Yu, C. ; Wu, Q. ; Wang, J. ; Wei, Y. ; Hao, E. ; Jiao, L. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3761.

¹⁰⁵ Yoo, W. J. ; Allen, A. ; Villeneuve, K. ; Tam, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5853.

Toutefois, la formation de cycloadduits¹⁰⁶ [4+2] a été observée comme produits secondaires lors de réactions de Pauson-Khand intramoléculaires avec des diènynes catalysée par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.¹⁰⁷

En 1989, Wender fût le premier à étudier la réactivité des diènynes **126** pour des réactions de cycloisomérisation en utilisant des complexes de Ni(0) tels que le système $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{tri-ortho-biphényl phosphite}$.¹⁰⁸ Ces réactions peuvent s'effectuer dans les conditions douces (25 °C), par contre, la diastéroselectivité *cis/trans* reste faible dans la grande majorité des exemples décrits. Dans le cas d'un substrat possédant un lien oxygène (**126** : Z = O, R¹ = TMS), une excellente sélectivité (99:1) entre les diastéromères *cis/trans* a été observée.

Peu après, Livinghouse a montré que des complexes au Rh(I) tels que $[(\text{L})\text{RhCl}]$ (L = phosphine ou phosphite) permettent également de promouvoir la cycloisomérisation de diènynes **126** (**Schéma 79**).¹⁰⁹ Les cycloadduits **127** ont été isolés sous la forme d'un seul diastéromère avec des rendements jusqu'à quantitatifs. L'équipe de Gilbertson a continué l'étude de cette réaction avec le complexe cationique $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2]\text{SbF}_6$.^{110a} Il a également été montré que ce type de catalyseur en présence de bis(phosphines) chirales était efficace pour la version énantiosélective.^{110b} Le meilleur ligand dans ce cas est le (S,S)-MeDuphos qui a conduit à la formation de produits bicycliques **127** avec des bons rendements ainsi qu'avec des excès énantiomériques remarquables (91%). Dans la continuité de ces travaux, Mikami et Hayashi ont indépendamment développé la catalyse asymétrique au rhodium avec d'autres ligands chiraux.¹¹¹ L'objectif principal de ces travaux était de montrer la capacité de diènes chiraux (**L2-L3** : analogues de COD dans le complexe $[\text{RhCl}(\text{COD})]$) à induire une énantiosélectivité. Le système catalytique développé par Mikami nécessite l'utilisation de deux de ligands chiraux différents : le diène **L2** et le (R,R)-EtDuphos. Avec ces derniers, un bon effet « match » a été observé. Dans le dernier exemple, la meilleure induction chirale a été observée avec (S,S)-Ph-bicyclooctadiène **L3** qui a conduit à la formation énantiosélective de cycloadduits **127** avec des rendements quasi quantitatifs.

¹⁰⁶ *L'utilisation du terme « cycloaddition » est utilisée dans ce manuscrit par commodité et ne répond pas à un processus de cycloaddition

¹⁰⁷ a) Park, K. H. ; Choi, S. Y. ; Kim, S. Y. ; Chung, Y. K. *Synlett* **2006**, 527. b) Choi, S. Y. ; Lee, S. I. ; Park, K. H. ; Chung, Y. K. *Synlett* **2007**, 1857.

¹⁰⁸ Wender, P. A. ; Jenkins, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432.

¹⁰⁹ a) Jolly, R. S. ; Luedtke, G. ; Sheehan, D. ; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4965. b) McKinstry, L. ; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6145.

¹¹⁰ a) Gilbertson, S. R. ; Hoge, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2075. b) Gilbertson, S. R. ; Hoge, G. S. ; Genov, D. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10077.

¹¹¹ a) Aikawa, K. ; Akutagawa, S. ; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12648. b) Shintani, R. ; Sannobe, Y. ; Tsuji, T. ; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7277.

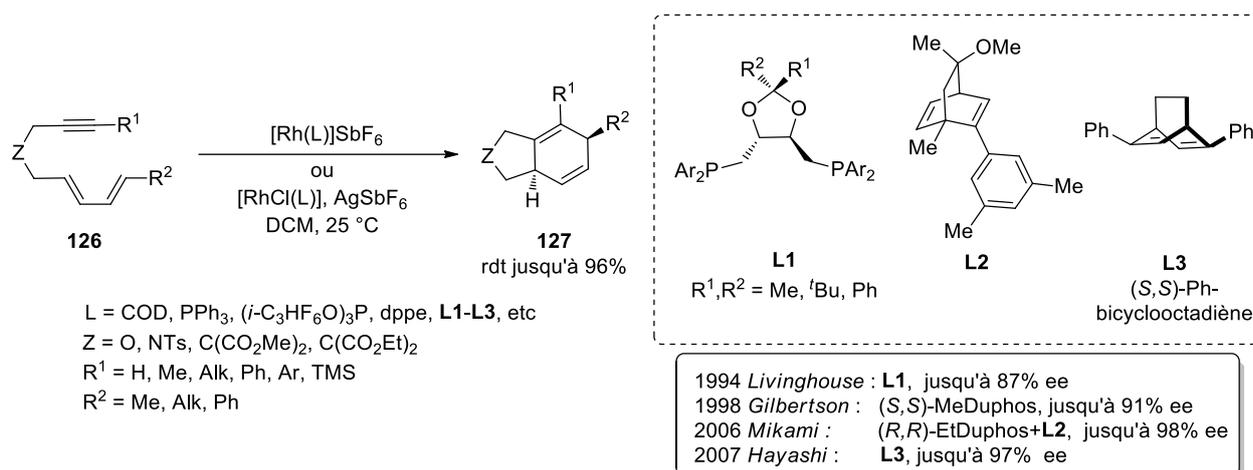


Schéma 79 Développements de la cycloisomérisation de diénynes catalysée au rhodium

Même si les catalyseurs au rhodium ont montré une excellente activité pour la réaction de diénynes **126**, des études ultérieures ont été menées pour tester des complexes à base d'autres métaux de transition. Par exemple, la cyclisation de diénynes catalysée au palladium a été développée par Jolly et Kumar.¹¹² L'association de Pd(OAc)₂ avec PPh₃ a montré une bonne activité en cycloisomérisation, même si seuls des résultats préliminaires ont été publiés. Cette réaction palladocatalysée nécessite une activation thermique (T = 50 °C) pouvant présenter un inconvénient dans la perspective du développement d'une version asymétrique.

En 2002, Shibata a décrit une version catalysée par des complexes d'iridium(I) en présence d'un ligand chiral comme le (*S,S*)-bdpp avec [IrCl(COD)]₂ qui permet d'obtenir les cycloadduits **127** de manière énantiosélective (ee = 94-98%) mais avec des rendement moyens (64-73%) (**Schéma 80**).¹¹³

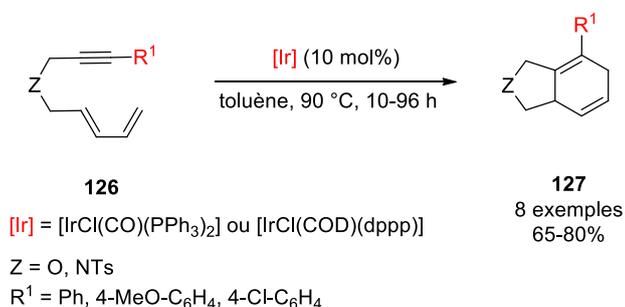


Schéma 80 Cycloisomérisation de diénynes catalysée à l'iridium

En 2007 Fürstner a publié une version catalysée à l'or (**Schéma 81**).^{114a} Le complexe cationique [(PPh₃)Au][SbF₆] a été généré *in situ* avec l'hexafluoroantimonate d'argent, cependant la cyclisation s'effectue uniquement avec des diénynes substitués en position terminale de l'alcyne. Un catalyseur au cuivre comme l'iodure de cuivre(I) a montré une meilleure activité catalytique pour les substrats inactifs

¹¹² Kumar, K. ; Jolly, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3047.

¹¹³ Shibata, T. ; Takasaku, Y. ; Takesue, Y. ; Hirata, N. ; Takagi, K. *Synlett* **2002**, 1681.

¹¹⁴ a) Fürstner, A. ; Stimson, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8845. b) Kim, S. M. ; Park, J. H. ; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6719.

testés durant la catalyse à l'or. Ceux-ci ont été étudiés avec une étape de réoptimisation des conditions réactionnelles.

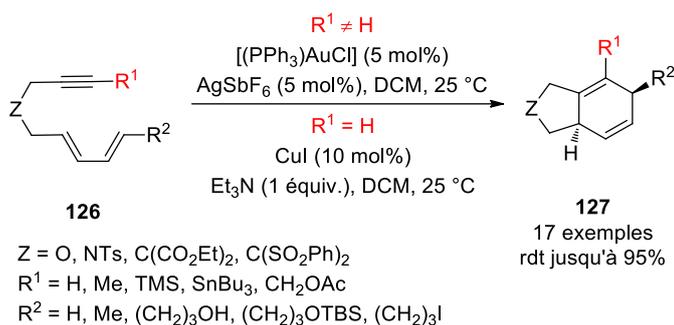


Schéma 81 Cycloisomérisations de diénynes catalysées à l'or et cuivre

Les auteurs expliquent cette différence de réactivité entre deux systèmes catalytiques par la capacité du catalyseur au cuivre à former un intermédiaire acétylure dans le milieu basique pouvant initier le cycle catalytique. En revanche, avec le catalyseur cationique d'or, le mécanisme de la réaction se ferait via des intermédiaires cationiques (**B-C**, **Schéma 82**) et la bonne réactivité s'expliquerait par le fait les alcynes utilisés sont riches en électrons. Ce mécanisme conduit à la formation d'un cycle à 6 chaînons **E** où la nature du cation est la mieux stabilisée.

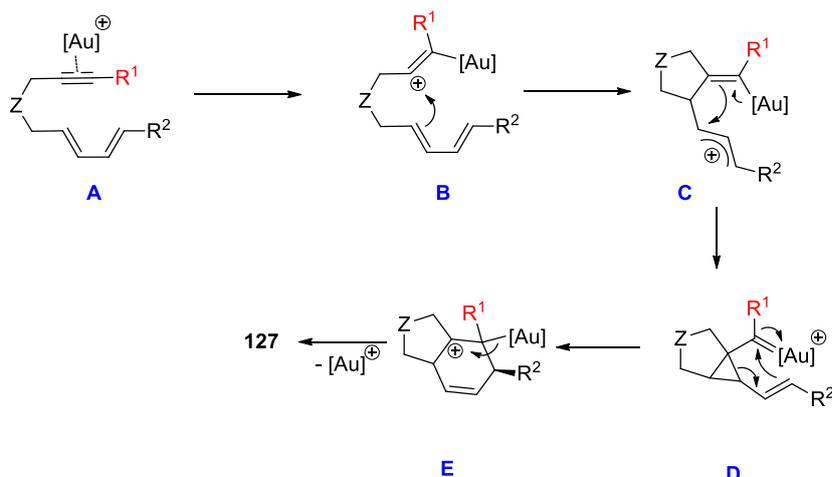


Schéma 82 Mécanisme de cycloisomérisation de diénynes en utilisant un catalyseur d'or cationique

Il est intéressant de noter que la réaction équivalente à une hétéro Diels-Alder peut être effectuée en utilisant un système catalytique au cuivre lorsque le motif diène est remplacé par un énone-1,4. Plus tard, en 2011 Chung a mis au point un catalyseur à l'or qui permet de réaliser des cycloisomérisations de diénynes **126** possédant un alcyne terminal ($R^1 = H$).^{114b} Le remplacement du contre ion dans le complexe cationique, PF_6^- à la place de SbF_6^- , améliore l'activité du catalyseur pour la synthèse des produits bicycliques **127**. L'utilisation d'un complexe bien défini avec comme anion $F_2(O)PO^-$, issu de l'hydrolyse de PF_6^- , s'est révélé plus efficace encore donnant d'excellents rendements.

II.2 Cycloisomérisation de diénynes possédants un alcyne terminal

II.2.1 Résultats préliminaires pour la cycloisomérisation de diénynes catalysée au cobalt

Tout d'abord, des substrats diénynes modèles ont été préparés à partir de l'alcool sorbique ou de son dérivé bromé et de dérivés propargyliques. Une simple réaction de substitution nucléophile réalisée en déprotonant l'alcool sorbique ou la propargylamine tosylée suivie de l'ajout du dérivé bromé adéquate permet d'obtenir le diényne oxygéné **126a** ou *N*-tosylé **126b** avec de bons rendements (**Schéma 83**).¹¹⁵

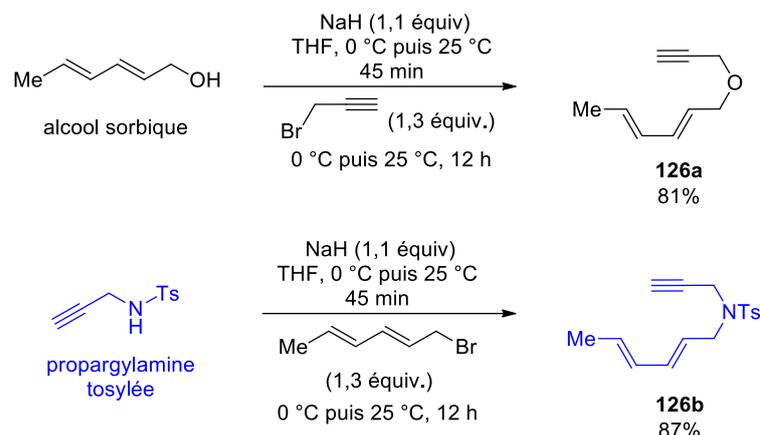


Schéma 83 Préparation des substrats de départ

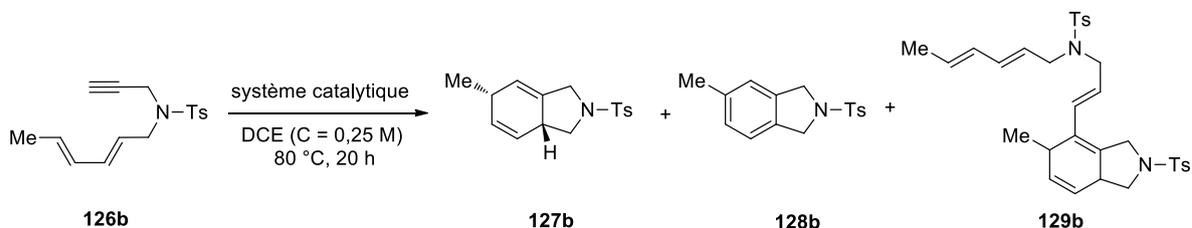
Le diényne **126b** contenant le lien azote a été préférentiellement choisi comme substrat modèle car l'éther **126a** s'est révélé être un composé relativement volatil. Premièrement, le substrat modèle **126b** a été testé avec le système catalytique au cobalt(I) utilisé dans les travaux précédemment développés dans le laboratoire pour les cycloadditions [6+2] avec les mêmes conditions opératoires.⁵⁶⁻⁵⁷ Celui-ci se compose de 5 mol% de CoI_2 , 5 mol% de dppe, 15 mol% de Zn et 10 mol% de ZnI_2 dans le DCE ($C = 0,25$ M) et le milieu réactionnel a été chauffé à 80 °C pendant 20 h (**Tableau 1**). Avec ces conditions, le produit bicyclique attendu **127b** a été obtenu avec un rendement de 34% ainsi qu'un ratio diastéréomérique de 15:1 (Entrée 1). Des produits secondaires ont été également formés au cours de la réaction. Seul le produit **128b** a pu être isolé avec un rendement de 10% et a été identifié comme étant le bicycle issu de l'oxydation de **127b**. Le deuxième sous-produit n'a pu être obtenu sous forme pure. Par contre, la nature « dimère » a été confirmée par spectroscopie de masse. Deux processus de dimérisation de diénynes-1,6,8 ont été observés lors de cycloisomérisation catalysée au rhodium.^{110b,116} Nous supposons que dans notre cas, le sous-produit **129b** possède la structure d'hétérobicyclic[4.3.0] selon l'analyse du spectre RMN du proton. La présence de ces trois produits ainsi que de substrat de départ rend problématique la purification du mélange réactionnel par chromatographie sur gel de silice. En effet, ces composés possèdent des rapports frontaux (R_f) proches. Un des objectifs de l'optimisation sera donc de minimiser la formation des produits secondaires. Dans un premier temps nous avons cherché à savoir si l'acide de Lewis ZnI_2 était nécessaire (Entrée 2). Sans ce dernier, le bicycle **127b** a été isolé avec une nette amélioration du rendement (60%) mais toujours avec formation des produits secondaires **128b** (10%) et **129b** à l'état de traces. Dans le but d'éviter la dimérisation du substrat de départ, le milieu réactionnel a été dilué (0,05 M au lieu 0,25 M), cependant des résultats équivalents ont obtenus : 60% de rendement pour **127b**, 10% de **128b** et le

¹¹⁵ Canlas, G. M. R. ; Gilbertson, S. R. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5007.

¹¹⁶ Gilbertson, S. R. ; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8784.

composé **129b** toujours présent dans le brut réactionnel (Entrée 3). La présence d'oxygène dissous dans le solvant pourrait expliquer la formation du composé aromatique **128b**, c'est pourquoi la réaction a été réalisée dans de DCE préalablement dégazé (Entrée 4). Ceci n'a pas permis d'améliorer le rendement en bicyclic **127b** mais **128b** n'est plus obtenu qu'à l'état de traces et le dimère **129b** n'est plus observé. Le solvant de la réaction sera donc préalablement dégazé pour toutes les expériences suivantes.

Tableau 1. Résultats préliminaires pour la cycloisomérisation du diényne 126b



Entrée	Système catalytique	127b Rdt (%) (dr)	128b Rdt (%)	129b Rdt (%)
1	CoI ₂ , dppe, Zn, ZnI ₂	34 (15:1)	10	traces
2	CoI ₂ , dppe, Zn	60 (14:1)	10	traces
3 ^a	CoI ₂ , dppe, Zn	60 (11:1)	9	traces
4 ^b	CoI ₂ , dppe, Zn	60 (16:1)	traces	-

CoI₂ (5 mol%), dppe (5 mol%), Zn (15 mol%), ZnI₂ (10 mol%)

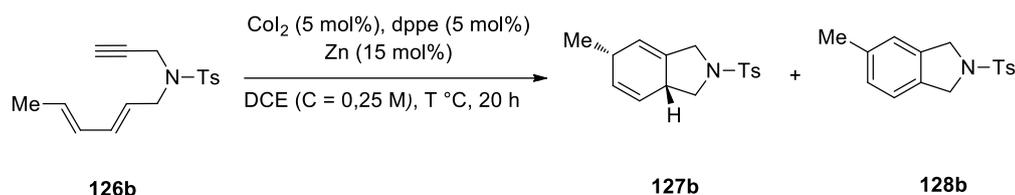
a: milieu réactionnel dilué C = 0,05 M

b: application de solvant dégazé dans la réaction

II.2.2 Influence de la température

Notre but étant de réaliser cette réaction de cycloisomérisation de manière énantiosélective, nous avons cherché à diminuer la température de réaction ce qui pourrait permettre d'obtenir une meilleure induction chirale lorsque des ligands chiraux seront testés (**Tableau 2**). À 25 et 40 °C, aucune réaction n'a été observée (Entrées 1 et 2). À 60 °C, un rendement modeste, 42%, en produit **127b** est obtenu et le ratio diastéréomérique n'a pas beaucoup changé (10:1) (Entrée 3). C'est pourquoi, 80 °C semble être donc une température optimale pour cette transformation (Entrée 4).

Tableau 2 Influence de la température pour la cycloisomérisation du diényne **126b**



Entrée	T (°C)	127b Rdt (%) (dr)	128b , Rdt (%)
1	25	NR	NR
2	40	NR	NR
3	60	42 (10:1)	traces
4	80	60 (16:1)	traces

NR = aucune réaction

II.2.3 L'effet du ligand dans le système catalytique

II.2.3.a Ligands chiraux

Comme présenté dans le chapitre bibliographique (Chapitre I), le cobalt peut être associé à des ligands chiraux pour donner des systèmes catalytiques efficaces en catalyse asymétrique. Nous avons donc voulu développer une version énantiosélective de cycloisomérisation de diénynes en remplaçant le dppe par un ligand chiral (**Tableau 3**). Nous avons donc testé différents ligands chiraux, que ce soit des diphosphines possédant une chiralité centrique, comme le (*S,S*)-Chiraphos (Entrée 1), le (*R,R*)-DIPAMP (Entrée 2) ayant une chiralité sur les atomes de phosphore ou une chiralité axiale tel que le (*S*)-BINAP (Entrée 3), mais aussi un phosphoramidite monodenté (Entrée 5) ou des ligands azotés bis(oxazoline) ou bis(imines) (Entrées 5 à 7). Tous ces ligands permet d'obtenir le cycloadduit [4+2] avec des rendements corrects, de 57% pour le (*S*)-BINAP à 79% pour (*R,R*)-DIPAMP. Le dérivé aromatique **128b** n'est présent qu'à l'état de traces sauf les deux cas d'utilisation des ligands bis-oxazoline ou imine durant lesquels le bicyclic aromatique a été formé avec un rendement supérieur à 10% (Entrées 5 et 6). Néanmoins, l'emploi de solvant dégazé permet d'éviter la formation du dimère **129b**. Quel que soit le ligand utilisé, **127b** est obtenu avec un ratio diastéréomérique supérieur à 10:1. De manière générale, ce ratio diastéréomérique varie peu au cours de cette étude, seule l'utilisation d'un substrat de moindre pureté fait chuter le dr jusqu'à 3:1. Malheureusement et à notre grande surprise, aucune induction chirale n'a été observée. Même avec

le phosphimidite (*R*)-Monophos, qui permet notamment d'obtenir de bons excès énantiomériques pour la cycloaddition [6+2] catalysée au cobalt,^{56b} **127b** a été obtenu sous forme racémique.

Tableau 3 Criblage de ligands chiraux

Entrée	Ligand (L*)	127b Rdt (%) (dr)	127b ee (%)	128b Rdt (%)
1	(<i>S,S</i>)-Chiraphos	70 (14:1)	0	traces
2	(<i>R,R</i>)-DIPAMP	79 (14:1)	0	traces
3	(<i>S</i>)-BINAP	57 (15:1)	0	traces
4 ^a	(<i>R</i>)-Monophos	58 (14:1)	0	traces
5	(<i>S,S</i>)-PhBOX BOX = bis(oxazoline)	59 (12:1)	0	16
6	(<i>S,S</i>)- <i>N,N'</i> -dibenzylidèncyclohexane-1,2-diamine	67 (12:1)	0	17
7	(<i>S,S</i>)- <i>N,N'</i> -bis((1-phenyléth-1-yl)éthane-1,2-diyldène)	58 (14:1)	0	traces

a : (*R*)-Monophos (10 mol%)

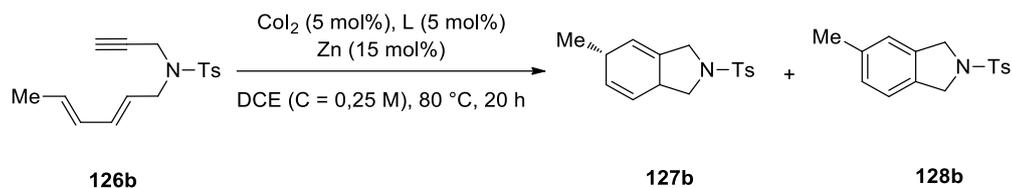
II.2.3.b Influence de ligands achiraux

L'absence d'induction chirale et le fait que les rendements de la réaction ne varient que faiblement en fonction du ligand utilisé, nous ont amené à reconsidérer le rôle du ligand dans le système catalytique. Pour tous les ligands, la formation du complexe du cobalt/ligand s'effectue *in situ* agitant la source de cobalt

et le ligand dans le DCE à 25 °C, le zinc métallique est alors ajouté pour générer les espèces de cobalt(I) actives en catalyse. Nous avons testé une large gamme de ligands, principalement des bis(phosphines) mais également la triphénylphosphine et la 1,10-phénanthroline (**Tableau 4**).

L'activité de chaque complexe au cobalt avec un ligand modifié par son angle de morsure, influence le cours de la réaction, notamment le rendement de la cycloisomérisation qui dépend de la quantité de ligand. Le dppm qui possède l'angle de morsure minimal (72 °) peut être à la fois un ligand monodente ou bidente. Le meilleur rendement de 65% pour le cycloadduit **127b** a été obtenu quand le dppm et CoI_2 sont utilisés en quantité équivalente (Entrée 1). L'utilisation d'un excès de dppm par rapport au sel de cobalt se traduit par une chute de rendement jusqu'à 49% (Entrée 2). Celui-ci pourrait s'expliquer par la coordination excessive non réversible du ligand avec le métal qui ne peut pas libérer les espèces catalytiques actives. En plus, l'activité de complexes au cobalt(I) diminue avec l'augmentation d'angle de morsure. Ainsi, le rendement minimal de 42% a été obtenu quand le dppb (98 °) a été engagée en catalyse (Entrées 3 à 5). Bien que le Xantphos possède un angle de morsure plus important (108 °), son application dans la catalyse conduit à la formation de **127b** avec un rendement similaire à celui observé avec la dppp (Entrée 6).

Un ligand monodente, en l'occurrence PPh_3 ($\text{L}/\text{CoI}_2 = 2:1$) est utilisable pour la réaction avec un rendement moyen (Entrée 7). Ce résultat est analogue à ceux observés avec la dppp et Xantphos (Entrées 4 et 6) et tend à montrer que le dppm interviendrait comme ligand monodente (Entrée 2). L'emploi d'un ligand bidente riche en électrons tel que le dcpe (Entrée 8) s'avère néfaste à la réaction. Son caractère σ -donneur plus important par rapport au dppe peut se traduire par la formation d'intermédiaires fortement stabilisés et moins enclins à réagir. Enfin, le ligand *N*-hétérocyclique aromatique 1,10-phénanthroline est utilisable pour la formation du bicyclic **127b** mais le rendement est déprécié par l'obtention du produit oxydé **128b** à hauteur de 19% (Entrée 9). Il est à noter que le produit **127b** est à chaque fois obtenu avec un dr allant de 10:1 avec PPh_3 à 28:1 pour le dppm.

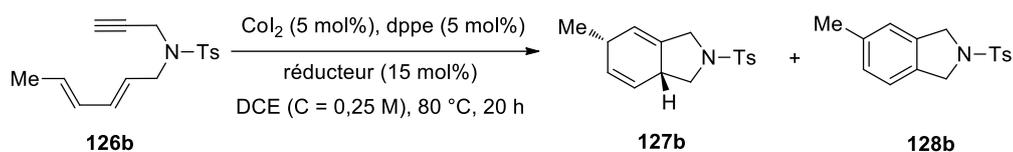
Tableau 4 Influence de ligands achiraux sur la cycloisomérisation de diényne **126b**

Entrée	Ligand (L)	Angle de morsure (α)	127b Rdt (%) (dr)	128b Rdt (%)	
1		dppm	72 °	65 (28:1)	5
2 ^a		dppm	72 °	49 (28:1)	traces
3		dppe	85 °	60 (16:1)	traces
4		dppp	91 °	50 (11:1)	7
5		dppb	98 °	42 (20:1)	traces
6		Xantphos	108 °	50 (19:1)	traces
7 ^a		Triphénylphosphine	-	49 (10:1)	traces
8		dcpe	-	37 (15:1)	traces
9		1,10-phénantroline	-	54 (20:1)	19

a : L (10 mol%)

II.2.4 Influence du réducteur

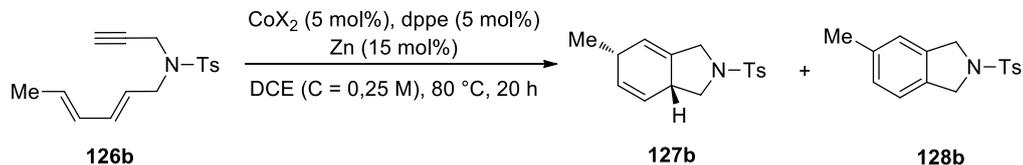
Pour l'étape de réduction avec le zinc métallique, l'agitation revêt une importance toute particulière. En effet, celle-ci doit être vigoureuse afin de disperser le zinc dans le milieu réactionnel pour améliorer son efficacité lors de la réduction. Pour anticiper d'éventuels soucis de reproductibilité, nous nous sommes demandé si un réducteur soluble pourrait être employé à la place du zinc métallique. Le borohydrure de tétrabutylamonium $n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ ayant été précédemment utilisé comme une alternative au zinc^{31a,56a} a été testé pour la réaction (**Tableau 5**). Malheureusement, cette modification se traduit par une chute drastique de rendement en produit bicyclique **127b** mais aussi de son dr (27%, 8:1, Entrée 2).

Tableau 5 Influence du réducteur

Entrée	Réducteur	127b Rdt (%) (dr)	128b, Rdt (%)
1	Zn	60 (16:1)	traces
2	$n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$	27 (8:1)	10

II.2.5 Influence de la source de cobalt

Nous avons poursuivi notre étude en examinant l'effet que peut avoir la source de cobalt (**Tableau 6**). Les bromure et chlorure de cobalt(I) ne présentent pas de meilleures activités par rapport CoI_2 bien que la sélectivité *trans/cis* soit légèrement améliorée (Entrées 1 à 3). L'acétate de cobalt(II) donne également des résultats comparables (Entrée 4). Cette source de cobalt n'a été que très peu employée en catalyse homogène, à l'exception des travaux récents sur les réactions d'activation-fonctionnalisation de liaisons C-H (Voir Chapitre I, § I.3).

Tableau 6 L'influence du sel de cobalt

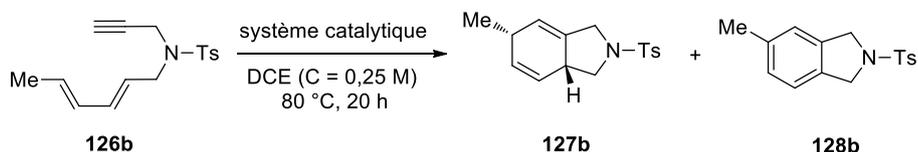
Entrée	CoX_2	127b Rdt (%) (dr)	128b Rdt (%)
1	CoI_2	60 (16:1)	traces
2	CoBr_2	60 (22:1)	traces
3	CoCl_2	53 (24:1)	8
4	Co(OAc)_2	53 (17:1)	10

II.2.6 Expériences de contrôle

À ce stade, l'examen des différents paramètres de la réaction (composants du système catalytique ou conditions réactionnelles) n'ayant permis d'identifier des éléments clés pour améliorer les rendements ou effectuer cette transformation de manière énantiosélective, nous avons décidé de réaliser un certain nombre d'expériences de contrôle. En premier lieu, nous nous sommes intéressé au ligand car le fait que le criblage d'un grand nombre des ligands, n'entraîne que de faibles, et probablement peu significatives, différences de rendements nous a interpellé. Nous avons donc réalisé des expériences en l'absence de dppe (**Tableau 7**). Avec CoI_2 comme source de cobalt, la suppression de la dppe entraîne une baisse

importante du rendement en composé bicyclique **127b** (Entrées 1 et 2). Toutefois, le fait que la réaction fonctionne sans dppe pourrait expliquer les faibles différences observées lors du criblage des ligands. De manière plus surprenante, avec l'acétate de cobalt(II), l'omission du dppe n'influence pas la réaction (Entrées 3 et 4) de manière significative. Par contre, dans les deux cas, la suppression du ligand dans le système catalytique favorise la formation du produit secondaire indésirable **128b**.

Tableau 7 L'influence de ligand dans le système catalytique au cobalt

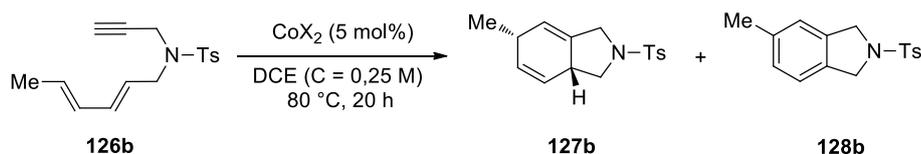


Entrée	Système catalytique ^a	127b Rdt (%) (dr)	128b Rdt (%)
1	CoI ₂ , dppe, Zn	60 (16:1)	traces
2	CoI ₂ , Zn	36 (17:1)	18
3	Co(OAc) ₂ , dppe, Zn	53 (17:1)	10
4	Co(OAc) ₂ , Zn	57 (20:1)	16

^a : CoX₂ (5 mol%), dppe (5 mol%), Zn (15 mol%)

Au vu de ces résultats, nous avons continué les expériences de contrôle en testant la réaction sans agent réducteur (**Tableau 8**). Le CoI₂ seul n'a donné alors qu'un faible rendement de 21% pour le composé **127b**, mais le produit aromatique **128b** devient majoritaire dans ce cas (Entrée 1). Néanmoins, les autres sels de cobalt(II) tels que CoF₂ ou Co(OAc)₂ sont également capables de promouvoir la cycloisomérisation avec des rendements corrects, respectivement de 57 et 68% (Entrées 2 et 3). Le Co(OAc)₂ tétrahydrate peut être également utilisé même si une chute de rendement d'environ 10% est observée (Entrée 4). Le benzoate de cobalt(II) possède aussi une activité catalytique suffisante pour obtenir le produit bicyclique **127b** avec un rendement de 59% (Entrée 5). Pour finir nous avons vérifié si la réaction de cyclisation du diényne **126b** pouvait s'effectuer par activation thermique à 80 °C. Le produit bicyclique **127b** a été alors isolé avec un rendement de 36% et un ratio diastéréomique de 17:1 (Entrée 6). Dans ces conditions, le produit aromatique **128b** devient le produit majoritaire avec un rendement de 41%. Ce résultat est aussi intéressant car les exemples de cycloaddition Diels-Alder intramoléculaire thermique, non catalysées, de substrats non activés nécessitent une élévation de température (> à 100 °C). Habituellement, la cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder s'effectue aisément avec une demande électronique inverse des partenaires de réaction (diène et diénophile).¹¹⁷

¹¹⁷ Brieger, G. ; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63.

Tableau 8 L'activité de Co(II) dans la cycloisomérisation de diényne **126b**

Entrée	CoX ₂	127b Rdt (%) (dr)	128b Rdt (%)	Global Rdt (%)
1	CoI ₂	21 (20:1)	31	52
2	CoF ₂	59 (19:1)	17	76
3	Co(OAc) ₂	68 (20:1)	10	78
4	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	57 (24:1)	12	69
5	Co(OBz) ₂	59 (20:1)	17	76
6	aucun catalyseur	36 (17:1)	41	77

Même si la réaction de cyclisation de diénynes est possible thermiquement, nous avons montré que l'utilisation d'un catalyseur au cobalt promouvait la réaction d'une façon plus sélective, notamment en réduisant la formation du sous-produit aromatique. L'acétate de cobalt(II) a notamment montré une bonne efficacité et nous avons décidé de voir si son utilisation pouvait s'étendre à d'autres substrats.

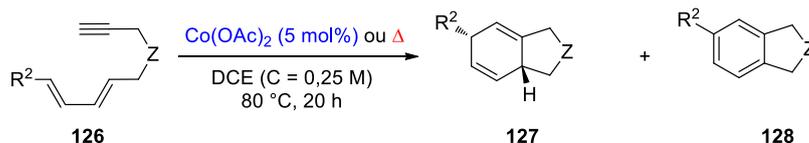
II.2.7 Cycloisomérisation catalytique versus cycloisomérisation thermique

Pour l'étude du champ d'application de cette réaction, nous avons décidé de comparer la réaction catalysée par Co(OAc)₂ à celle réalisée thermiquement. Les différents diénynes ont été préparés selon les protocoles analogues à ceux décrits pour le substrat modèle. Le substrat **126c** possédant le lien carboné a été préparé par substitution nucléophile séquentielle des bromures d'alkyles correspondants avec l'anion formé à partir du malonate de diméthyle. Pour résoudre les problèmes de volatilité du substrat oxygéné **126a** des analogues **126d** et **126f**, où le groupement méthyle a été remplacé par le *n*-propyle ou le phényle, respectivement, ont été synthétisés. Pour ces composés, les intermédiaires 2,4-dièn-1-ols ont été préparés par la réaction Horner–Wadsworth–Emmons des aldéhydes conjugués commerciaux suivie de réduction au DIBAL-H.

Les tests de cyclisation comparée de divers diénynes sont compilés dans le **Tableau 9**. Avec Co(OAc)₂ comme catalyseur, le dérivé **126c** conduit à la formation du cycloadduit **127c** avec le rendement de 27% et des faibles quantités du produit aromatique **128c** (Entrée 3). Même si le rendement est modeste, sans catalyseur il se forme encore moins du cycloadduit **127c**, par contre la quantité de **128c** est nettement plus importante (Entrée 4). La faible réactivité de ce substrat pourrait s'expliquer par la présence de fonctions esters chélatantes du cobalt. Avec le substrat **126d**, que ce soit avec le Co(OAc)₂ ou uniquement sous activation thermique, le produit majoritaire est le produit aromatique **128d**, 31 et 21% respectivement (Entrées 5 et 6). Il se forme également d'avantage de composé **127d** avec Co(OAc)₂ : 23%. Les substrats **126e** et **126f** possédant un groupement phényle en position terminale du diène, se sont révélés comme étant les diénynes les plus réactives en cycloisomérisation (Entrées 7 à 10). Cependant, que ce soit avec

ou sans catalyseur des rendements similaires en cycloadduits **127** mais aussi en produit d'aromatization **128** ont été obtenus. La sensibilité des dérivés cyclohexadiéniques **127e** et **127f** à l'air conduisant aux dérivés aromatiques **128e** et **128f** a été démontré. La quantité en produit oxydé **128** augmente une fois la réaction terminée au contact de l'air. L'évolution de cette oxydation a été suivie par spectroscopie RMN et après 48 à 72 h dans le chloroforme à 20 °C, le produit **128** est observé quantitativement. La présence du substituant phényle formant des systèmes biphényles étendant la π -conjugaison pourrait expliquer l'oxydation aisée dans des conditions douces. Pour finir, nous avons voulu étendre la cycloisomérisation à la formation de bicycles[4.4.0] à partir diènyne **126g**. Dans les deux cas, activation thermique ou catalytique, **126g** reste inchangé (Entrées 11 et 12). L'utilisation du système CoI_2 , dppe, Zn et ZnI_2 s'est également avérée infructueuse.

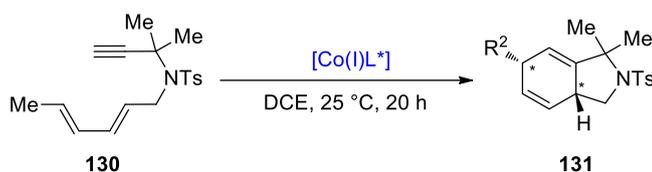
Enfin, il faut noter qu'avec tous les diènynes, la formation d'un diastéréomère majoritaire avec un ratio supérieur ou égal à 20:1 a été observée dans tous les cas de figure.

Tableau 9 Comparaison de la réaction de Diels-Alder de diénynes en version catalytique et thermique

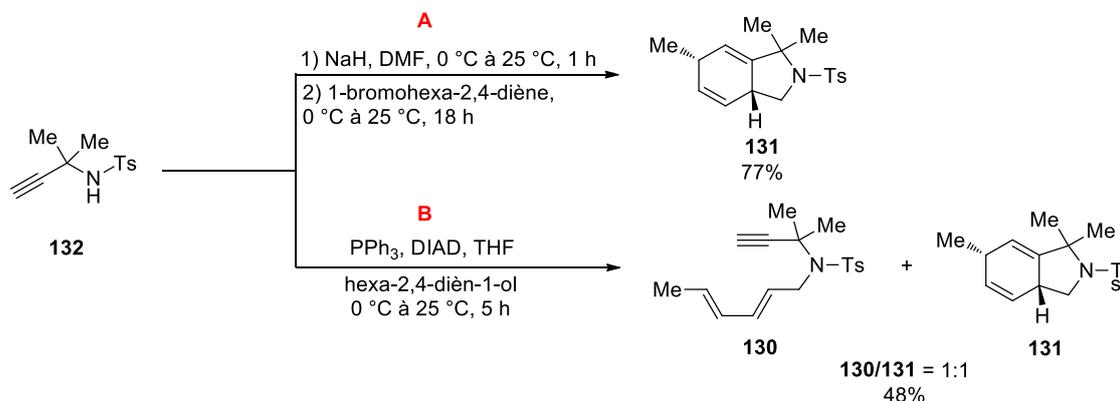
Entrée	Substrat	Système	Cycloadduit 127	127 Rdt (%) (dr)	Produit oxydé 128	128 Rdt (%)	Global Rdt (%)
1		Co(OAc) ₂		68 (20:1)		10	78
2	126b	Δ	127b	36 (17:1)	128b	41	77
3		Co(OAc) ₂		27 (>20:1)		10	37
4	126c	Δ	127c	11 (>20:1)	128c	22	33
5		Co(OAc) ₂		23 (>20:1)		31	54
6	126d	Δ	127d	11 (>20:1)	128d	21	32
7		Co(OAc) ₂		60 (>20:1)		10	70
8	126e	Δ	127e	60 (>20:1)	128e	15	75
9		Co(OAc) ₂		68 (>20:1)		12	80
10	126f	Δ	127f	63 (>20:1)	128f	17	80
11		Co(OAc) ₂		NR		NR	NR
12	126g	Δ		NR		NR	NR

NR = aucune réaction

D'autres diénynes ont été testés avec des résultats quelque peu inattendus. Le premier exemple concerne le substrat **130** possédant un motif *le gem*-diméthyle (**Schéma 84**). Nous espérons que ce composé s'avérant plus réactif grâce à un effet de Thorpe-Ingold (compression d'angle) dû au *gem*-diméthyle devrait favoriser la cyclisation intramoléculaire et permettre de réaliser la cycloisomérisation dans des conditions plus douces. Par ailleurs, si la réaction catalytique serait favorable par rapport à la réaction thermique, la version asymétrique susciterait à nouveau de l'intérêt grâce à l'influence du ligand chiral.

**Schéma 84** Cycloisomérisation du diène **130**

Pour la synthèse du diène **130**, l'amine propargylique tosylée **132** possédant le motif *gem*-diméthyle en position- α a été engagée dans une réaction de *N*-alkylation avec le 1-bromohexa-2,4-diène en présence de base. Contre toute attente, après traitement et purification, le diène **130** n'a pas été obtenu. À la place nous avons isolé le produit bicyclique **131**, résultant de la cyclisation avec un rendement de 77% (**Schéma 85 A**). Cette cyclisation s'effectue au cours de la substitution nucléophile ou pendant le traitement de la réaction car la présence du cycloadduit **131** a été observée dans le brut réactionnel avant purification sur gel de silice. Même lorsque les évaporations du solvant et des volatiles sont faites à froid sous pression réduite, l'unique produit de la réaction est toujours le bicyclic **131**. En plus, nous avons essayé de préparer le substrat **130** par une réaction de Mitsunobu. En effectuant la réaction 0 °C, nous avons bien obtenu le diène **130** mais sous la forme de mélange avec le cycloadduit **131** (**Schéma 85 B**, ratio 1:1) et un rendement global de 48%. Sur la base de ces résultats, il est possible de conclure que l'effet de compression d'angle devient très important et déclenche la cycloaddition [4+2] même à basse température (20-25 °C). Ainsi, l'étude concernant le diène **130** a été interrompue.

**Schéma 85** Effet Thorpe-Ingold observé lors de la préparation du diène **130**

Un autre substrat particulier a été préparé pour étendre le champ d'application de cette réaction et préparer une molécule polycyclique possédant des cycles à six chaînons fusionnés. Pour cela, le substrat **133** (**Schéma 86**) a été synthétisé en trois étapes : successivement un couplage palladocatalysé de Sonogashira entre l'*ortho*-iodophénol et le triméthylsilylacétylene, un *O*-alkylation avec le 1-bromohexa-2,4-diène et une déprotection d'alcyne par un traitement avec du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF).

Ce substrat reste inchangé lorsqu'il a été chauffé à 80 °C en présence ou non d'acétate de cobalt(II). Alors que le même résultat est observé avec le système catalytique CoI_2 , dppe et Zn, l'ajout du ZnI_2 permet d'effectuer la réaction avec des conversions faibles du produit de départ **133**. Par contre, un mélange complexe a été obtenu dont les constituants n'ont pu être purifiés. Celui-ci contient en outre un nouveau produit dont les analyses par RMN ^1H et ^{13}C révèlent la présence d'une fonction aldéhyde, ce qui

n'a jamais été observé avec des diénynes analogues. Nous supposons que ce produit pourrait être le biaryle **137** avec une fonction aldéhyde et un autre phénol. Pour expliquer la formation de ce produit, l'hypothèse suivante peut être émise. Après cyclisation donnant le composé attendu **134**, celui-ci subit une oxydation *in situ* pour générer le dérivé benzochromène **135**. L'ouverture de l'hétérocycle pourrait former le biaryle **136**. Celle-ci résulterait de l'attaque nucléophile de l'eau résiduelle après activation par l'acide de Lewis ZnI_2 . L'alcool benzylique **136** ainsi formé s'oxyderait pour donner le biaryle carboxyaldéhyde **137**.

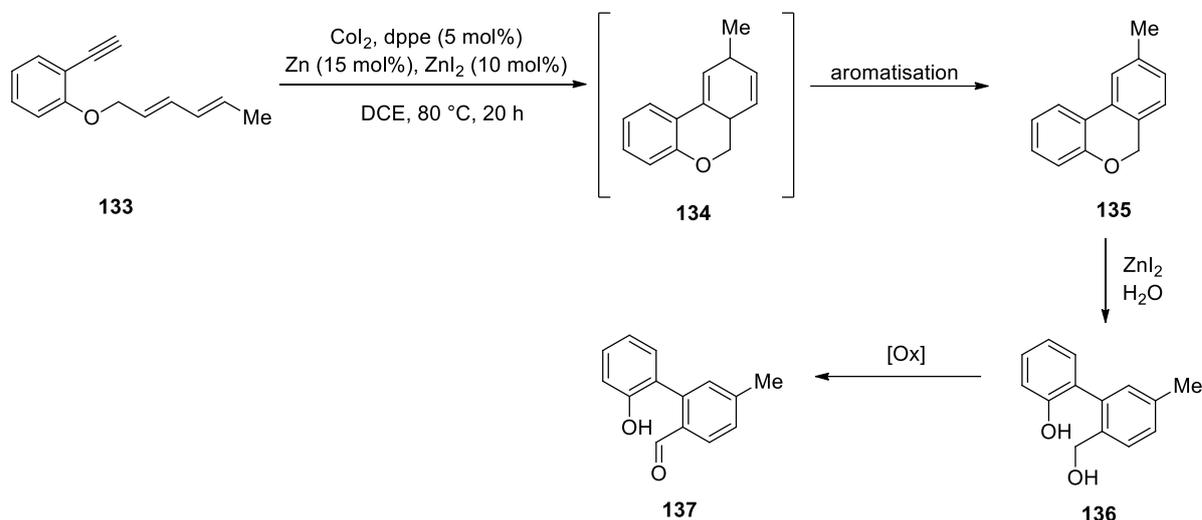


Schéma 86 Hypothèse de formation multi-étapes du composé biaryle **137**

II.3 Cycloisomérisation de diénynes possédants un alcyne interne

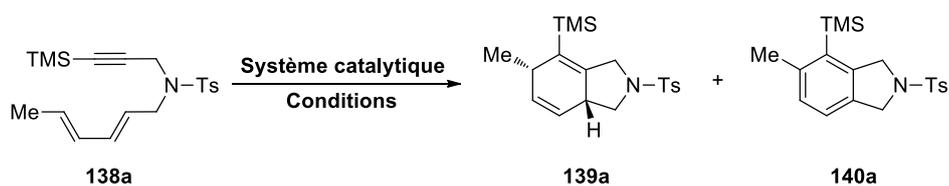
II.3.1 Optimisation du système catalytique

Nous avons vu dans l'introduction de ce chapitre (cf page 2-5) que la réactivité des diénynes en cycloisomérisation est sensible au degré de la substitution de l'alcyne. C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de consacrer une partie de ce projet à l'étude de substrats substitués en position terminale de la triple liaison. Pour cela, les substrats polyinsaturés substitués par un triméthylsilylène (TMS) et un méthyle, respectivement **138a** et **138b** ont été préparés par la substitution nucléophile des électrophiles tels que $TMSCl$ ou MeI par l'acétylure dérivé de **126b**.

Tout d'abord, des expériences préliminaires ont été réalisées, en appliquant les conditions réactionnelles optimales pour les diénynes non substitués (Tableau 10). Pour le diényne **138a**, la réaction thermique n'a pas abouti à la formation du cycloadduit attendu (Entrée 1). Aucune réaction n'a été observée en présence de 5 mol% d'acétate de cobalt(II), (Entrée 2). Ces résultats sont en accord avec les résultats observés par Fürstner avec d'autres métaux.^{114a} L'utilisation du système catalytique CoI_2 , dppe et Zn permet d'observer la formation de traces du produit attendu **139a** après 20 h à 80 °C dans le DCE (Entrée 3). Pour améliorer la conversion, la réaction a été réalisée à 100 °C dans le toluène pendant 48 h (Entrée 4). Dans ces conditions, le produit de cycloisomérisation **139a** a été isolé avec un rendement de 56%. Malgré ces conditions relativement drastiques, la formation du sous-produit aromatique **140a** est observée en état des traces. L'ajout du ZnI_2 dans le système catalytique a conduit à la génération des espèces catalytiques au cobalt(I) plus actives (Entrée 5). En effet, celui-ci permet d'effectuer la réaction dans les conditions plus douces et surtout avec un meilleur rendement : 72% de cycloadduit **139a** après 20 h dans

DCE à 80 °C ainsi que 10% de bicyclic aromatique **140a**. En plus, dans toutes les deux expériences, le cycloadduit **139a** est formé avec une bonne stéréosélectivité (>20:1).

Tableau 10 Optimisation de la réaction de cycloisomérisation du diényne **138a**

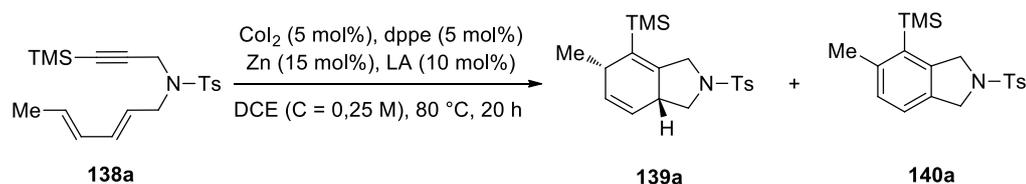


Entrée	Système catalytique	Conditions	139a Rdt (%) (dr)	140a Rdt (%)
1	aucun catalyseur	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
2	Co(OAc) ₂	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
3	CoI ₂ , dppe, Zn	DCE, 80 °C, 20 h	traces	-
4	CoI ₂ , dppe, Zn	toluène, 100 °C, 48 h	56 (>20:1)	traces
5	CoI ₂ , dppe, Zn, ZnI ₂	DCE, 80 °C, 20 h	72 (>20:1)	10

CoX₂ (5 mol%), dppe (5 mol%), Zn (15 mol%), ZnI₂ (10 mol%), C = 0,25 M; NR = aucune réaction

Etant donné que l'acide de Lewis ZnI₂ joue un rôle important dans la réaction, nous avons jugé opportun d'effectuer un examen rapide de l'influence de l'acide de Lewis (**Tableau 11**). Les résultats avec d'autres acides de Lewis tels que ZnCl₂, Zn(OTf)₂, ou MgI₂ montrent que seul ZnI₂ est capable d'activer efficacement le catalyseur au cobalt(I) (Entrées 2 à 4). Comme décrit précédemment, ZnI₂ accélère la réduction du complexe L₂CoI₂ par formation de liaisons pontantes avec les atomes d'halogène. La formation d'espèces bimétalliques conduit à l'affaiblissement des liaisons cobalt-halogène et promeut la réduction cobalt(II) en cobalt(I).

Tableau 11 Influence de l'acide de Lewis

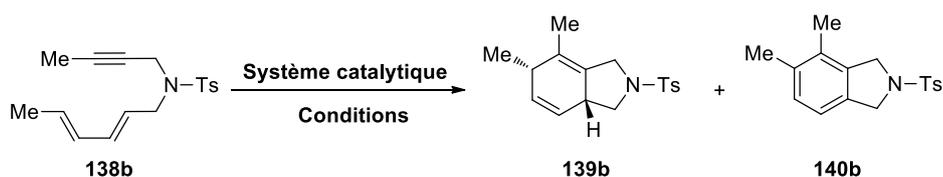


Entrée	LA	139a Rdt (%) (dr)	140a Rdt (%)
1	ZnI ₂	72 (>20:1)	10
2	ZnCl ₂	NR	-
3	Zn(OTf) ₂	NR	-
4	MgI ₂	10 (>20:1)	-

NR = aucune réaction

Avant de s'intéresser à l'exemplification de cette transformation, il nous a semblé approprié d'effectuer la même phase d'optimisation pour le substrat **138b** possédant un substituant méthyle. En effet, les alcynes substitués par des groupes silyles ou alkyles ont des propriétés quelque peu différentes ce qui peut entraîner des différences de réactivité. Les résultats sont compilés dans le **Tableau 12**. Que ce soit sans catalyseur, avec l'acétate ou l'iodure de cobalt(II) aucune conversion n'a été observée après 20 h de réaction à 80 °C dans le DCE (Entrées 1 à 3). De façon similaire, en ajoutant du zinc au CoI_2 (Entrée 4) ou du zinc et la dppe (Entrée 5), aucune conversion de **138b** n'est observée. Avec le système catalytique, CoI_2 , dppe, Zn, une faible quantité de produit **139b** a été isolée si le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C dans le toluène pendant 48 h (Entrée 6). Finalement, et comme précédemment, l'ajout de ZnI_2 s'est avéré bénéfique, car dans ce cas le cycloadduit bicyclique **139b** a été isolé avec un rendement de 69% (Entrée 7). La réaction reste toujours diastéréosélective avec un ratio supérieur à 20:1. En l'occurrence, le sous-produit aromatique **140b** a été formé à hauteur de 11%. En remplaçant l'iodure de cobalt par l'acétate de cobalt, on assiste à une chute spectaculaire du rendement de **139b** (10%) (Entrée 8). Dans ce cas, le produit aromatique **140b** devient prépondérant (16%). Ce résultat souligne l'importance d'opérer avec l'halogénure de cobalt qui serait activé par formation de liaisons pontantes avec ZnI_2 ^{31c,32,118}. Une expérience de contrôle réalisée avec seulement ZnI_2 montre que celui-ci ne catalyse pas la réaction (Entrée 9).

Tableau 12 Optimisation de la réaction de cycloisomérisation du diényne **138b**



Entrée	Système catalytique	Conditions	139b Rdt (%) (dr)	140b Rdt (%)
1	aucune catalyseur	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
2	Co(OAc)_2	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
3	CoI_2	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
4	CoI_2 , Zn	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
5	CoI_2 , dppe, Zn	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR
6	CoI_2 , dppe, Zn	toluène, 100 °C, 48 h	5	-
7	CoI_2 , dppe, Zn, ZnI_2	DCE, 80 °C, 20 h	69 (>20:1)	11
8	Co(OAc)_2 , dppe, Zn, ZnI_2	DCE, 80 °C, 20 h	10 (>20:1)	16
9	ZnI_2	DCE, 80 °C, 20 h	NR	NR

CoX_2 (5 mol%), dppe (5 mol%), Zn (15 mol%), ZnI_2 (10 mol%), C = 0,25 M; NR = aucune réaction

¹¹⁸ Ma, B. ; Snyder, J. K. *Organometallics* **2002**, 21, 4688.

Un essai préliminaire de la version asymétrique de la cyclisation de **138b**, a été réalisés avec la (*S,S*)-Chiraphos au lieu de la dppe (**Schéma 87**). Ceci a conduit à la formation du cycloadduit **139b** (51%) et du produit aromatique **140b** (38%). Cependant, aucune induction de chiralité n'a été obtenue après l'analyse de HPLC sur colonne chirale (Chiralpak IF).

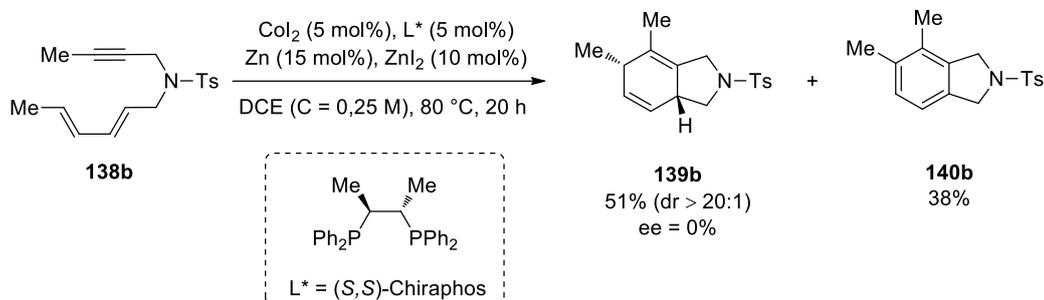


Schéma 87 Essai de cycloisomérisation asymétrique du diène **138b**

II.3.2 Exemplification de cycloisomérisation des diénynes possédants un alcyne interne

L'utilisation du système catalytique CoI_2 , dppe, Zn et ZnI_2 ayant permis de réaliser la cycloisomérisation avec les diénynes **138a** et **138b**, nous avons décidé d'étudier l'étendue de cette réaction (**Tableau 13**). Pour cela, une série de diénynes **138c-f** a été préparée par des protocoles similaires à ceux décrits pour les substrats **138a** et **138b**.

Avec le dérivé du diméthylmalonate **138c**, le cycloadduit **139c** est obtenu avec un rendement modeste de 37%, détérioré par la formation d'une quantité non négligeable de produit oxydé **140c** (26%) ; dans les exemples précédents le produit d'oxydation correspondant n'était formé qu'à hauteur de 10% (Entrée 3). Avec le substrat possédant le lien oxygène **138d**, la proportion du produit oxydé **140d** est encore plus importante (1:1) et seulement 19% du cycloadduit **139d** a été isolé (Entrée 4). Avec le diène *N*-tosylé **138e** possédant le groupement phényle en position terminale de diène, seule une faible quantité de produit s'est formé (Entrée 5). La présence du substituant phényle semble ici préjudiciable à la réaction, mais ce n'est pas un fait généralisable, car l'analogue oxygéné **138f** permet d'obtenir les produits **139f** et **140f** avec le ratio 2:1 et un rendement global de 48%. Cette différence de réactivité entre deux substrats similaires reste encore difficile à rationaliser.

Le ratio entre des diastéréomères reste toujours supérieur à 20:1 pour tous les essais. Il est important de rappeler que la séparation entre le cycloadduit et le produit aromatique devient très difficile, donc dans la plupart des cas, un mélange inséparable des deux produits a été isolé (Entrées 3 à 6). Ainsi, les rendements présentés sont des rendements calculés à partir des spectres RMN du proton.

cobalt est au degré d'oxydation +3. L'isomérisation du σ -allylcobalt **D** permet de former le cobaltacycle à 7 chaînons **E**. Une étape d'élimination réductrice libère le produit bicyclique **127** et régénère l'espèce active **B**.

Dans les travaux de Hilt^{31c,119} et de Snyder,^{32,118} il est mentionné que ZnI_2 promeut une réduction plus rapide du cobalt(II) en cobalt(I) via le complexe bimétallique **A**. Mais cela ne permet pas d'expliquer les différences de réactivité entre les diénynes non substitués et substitués. ZnI_2 pourrait interagir avec les espèces de cobalt **B** et l'activer pour les étapes ultérieures. De plus, l'ajout de ZnI_2 seul dans la solution de diényne substitué forme une solution de coloration orange claire. Ceci pourrait être une indication à ce que ZnI_2 soit capable d'activer la triple liaison substituée possédant une densité électronique supérieure à celle de l'alcyne non substitué.

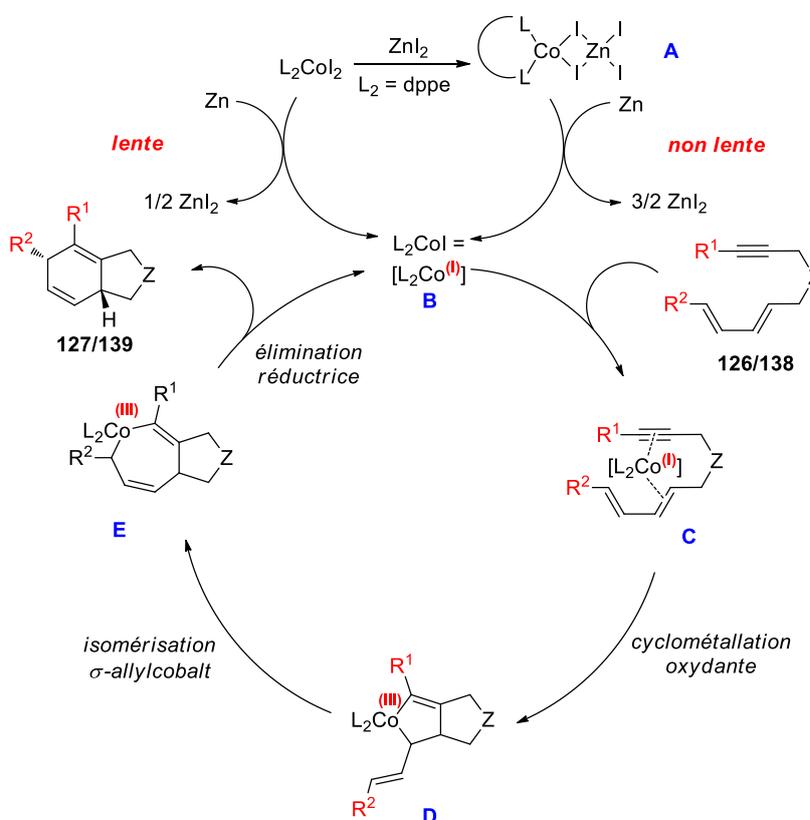


Schéma 88 Mécanisme proposé pour la cycloisomérisation de diénynes avec le système au Co(I)

Concernant la formation du dimère **129b** dont des traces ont été observées au début de notre étude, la dimérisation du diényne n'est observée qu'avec des substrats possédant un alcyne terminal et laisse supposer l'implication un intermédiaire acétylure de cobalt. En plus, les catalyseurs au cobalt(I) ont été appliqués avec succès dans les réactions d'hydroalcynylation qui s'effectuent par la formation d'acétylure au cobalt (Chapitre I, § I.3).¹²⁰ La cycloisomérisation de diénynes initiée par l'acétylure de cuivre a été décrite par Fürstner.^{114a} De façon similaire, un mécanisme de formation de **129b** peut être proposé (**Schéma 89**). En l'occurrence, les espèces actives **B** réagiraient avec le substrat **126b** pour former un acétylure de cobalt **C**. Ce dernier conduirait par une cycloaddition [4+2] au vinylcobalt bicyclique **D**. Cet

¹¹⁹ Hilt, G. ; Lüers, S. ; Schmidt, F. *Synthesis* **2003**, 4, 634.

¹²⁰ Sakurada, T. ; Sugiyama, Y. ; Okamoto, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3583.

intermédiaire pourrait être intercepté par une autre molécule de **126b** selon une addition sur le groupement acétylénique pour conduire à **E**, précurseur du dimère **129b**. Une protodémallation permettrait de libérer le dimère **129b** et l'espèce initiale active **B**.

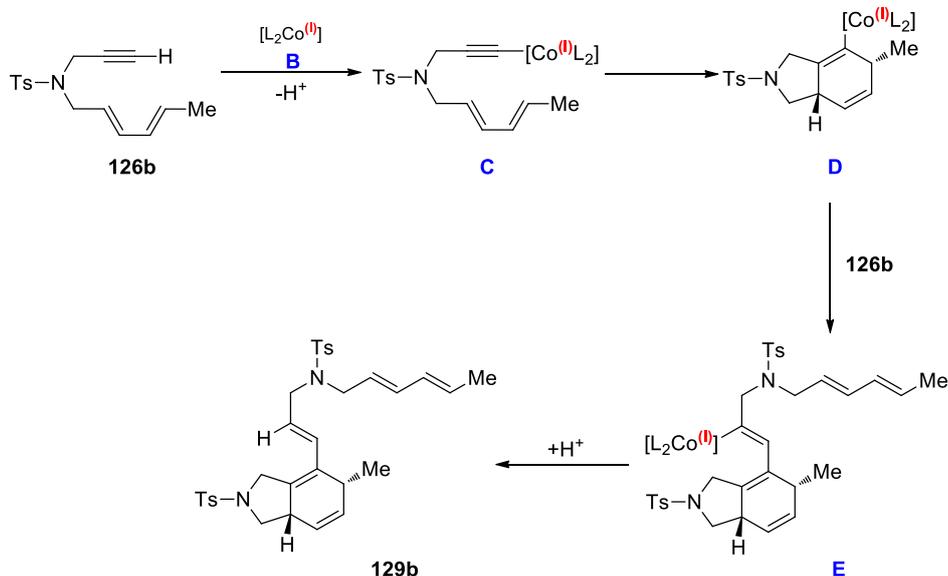


Schéma 89 Hypothèse concernant la formation du dimère **129b**

Pour les diénynes non substitués, l'utilisation du $\text{Co}(\text{OAc})_2$ a montré une amélioration sensible de la cycloisomérisation par rapport à l'activation thermique. Ce cas est particulier car en l'absence de réducteur nous présumons que le cobalt reste à un degré d'oxydation constant dans les étapes élémentaires de la réaction. Une hypothèse formulant une réduction possible de l'acétate de cobalt(II) par l'enchaînement diénique du substrat pourrait être cependant possible, de manière similaire à la réduction du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ avec les diènes-1,3.⁷⁵ Pour vérifier cette hypothèse, le diène **141** a été préparé et mis en réaction avec un équivalent de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (**Schéma 90**). Après un chauffage à 80 °C pendant 20 h, le composé **141** reste inchangé ce qui écarte la réduction possible du cobalt.

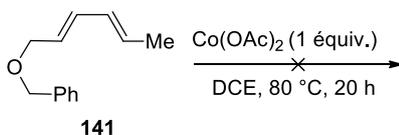


Schéma 90 Expérience concernant la possibilité de réduction de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ par le diène **141**

Ainsi, un processus impliquant un degré d'oxydation constant du cobalt reste plausible et sur cette base, le mécanisme présenté dans le **Schéma 91** est proposé. Dans ce cycle catalytique, le $\text{Co}(\text{OAc})_2$ activerait la triple liaison (**A**) pour former l'intermédiaire cationique **B** avec dissociation d'un groupement acétate. Dans cette hypothèse, l'interaction hydrogène entre l'un groupement d'acétate du cobalt et l'hydrogène vinylique pourrait stabiliser le carbocation **B**. L'étape suivante est la formation du premier intermédiaire cyclique **C** qui est formé par l'addition nucléophile du système- π des doubles liaisons du diène sur le cation vinylique. Le cation allylique **C** peut à son tour être neutralisé par attaque du vinylmétal sur le carbone externe du cation allyle formant le zwitterion **D**. L'élimination du $\text{Co}(\text{OAc})_2$ libère le produit bicyclique **127** et renouvelle le cycle catalytique.

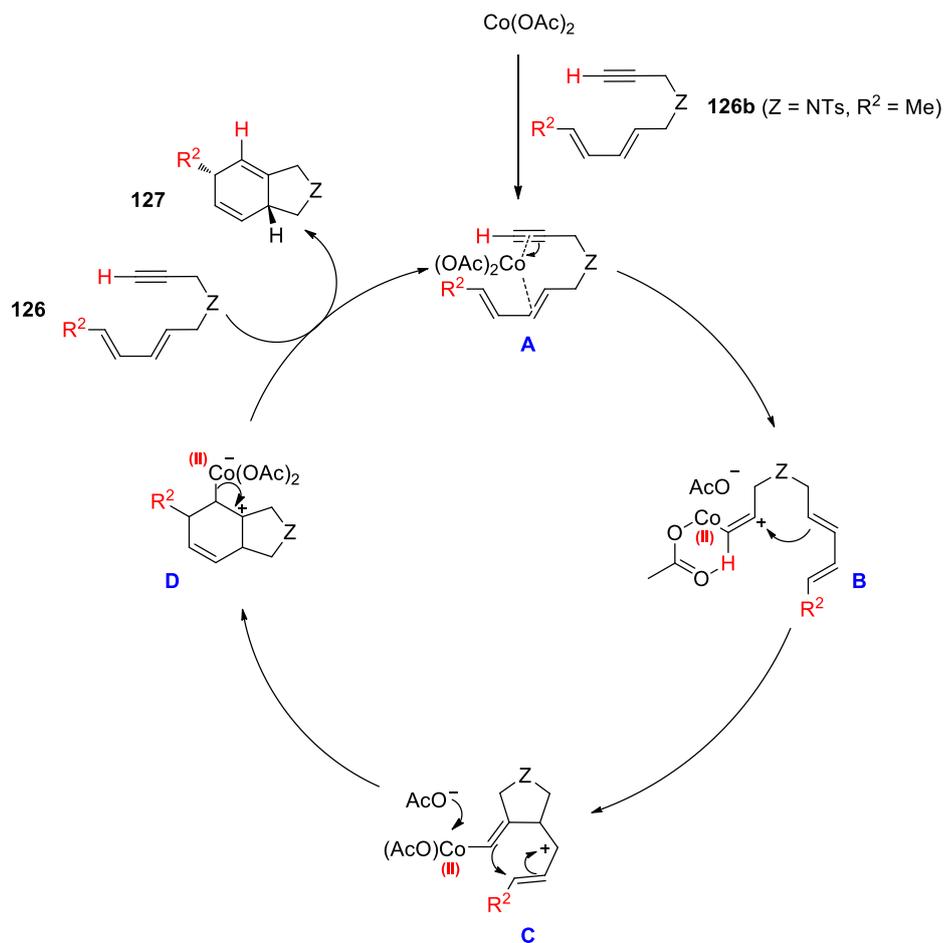


Schéma 91 Mécanisme proposé pour la cycloisomérisation des diénynes catalysée avec Co(OAc)_2

Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la cycloisomérisation de diénynes catalysée au cobalt comme une nouvelle approche efficace pour la préparation d'hétérocycles tels que des dérivés d'isoindole, d'isobenzofurane ainsi que de carbobicycles comme l'indène ou l'indane. Alors que cette réaction est décrite avec des divers catalyseurs métalliques, à notre connaissance le cobalt n'a jamais été testé comme alternative bien que des systèmes catalytiques au cobalt(I) ont déjà montré leur efficacité pour différentes réactions de cycloaddition.

Des tests préliminaires ont montré que les diénynes possédant un alcyne terminal se sont révélés suffisamment réactifs pour former de cycloadduits bicyclique[4.3.0] avec les bons rendements ainsi qu'une excellente diastéoselectivité. La cycloisomérisation des diénynes peut être formellement apparentée à une cycloaddition [4+2] intramoléculaire. Le système catalytique identifié dans un premier temps : CoI_2 , dppe et Zn n'a donné aucune induction chirale en remplacement le dppe par un ligand chiral. Ceci nous a amené à reconsidérer le rôle du ligand et plus généralement à réoptimiser le système catalytique. Si la nature du ligand ne semble avoir qu'une influence limitée sur les rendements et la sélectivité de la réaction, il ne peut être omis dans le cas de CoI_2 . En revanche, nous avons montré que l'acétate de cobalt(II) dépourvu de ligand permettait d'effectuer la même réaction. Toutefois cette réaction est également possible thermiquement à 80 °C avec également un excellent ratio diastéréomérique mais dans la majorité des cas testés, le rendement est affaibli du fait de la formation du sous-produit aromatique en quantité plus importante. L'exemplification de la réaction a montré certaines limitations telles que des rendements faibles pour quelques substrats. De manière générale, la réaction catalysée au cobalt permet d'obtenir des rendements légèrement supérieurs par rapport à la version thermique, mais surtout elle permet d'avoir des réactions plus propres et par conséquent plus faciles à purifier.

Avec des substrats diénynes possédant un alcyne interne, une réactivité différente a été observée puisque la réaction n'a pas été possible sous seule activation thermique ou en présence d'acétate de cobalt(II). Par contre, le système catalytique CoI_2 , dppe, Zn et ZnI_2 a permis d'isoler le produit attendu. Dans ce cas, la présence de l'acide de Lewis ZnI_2 est déterminante. Ce système catalytique a été testé avec plusieurs diénynes substitués pour donner des rendements variables en fonction de la structure du substrat. L'utilisation de ligands pour effectuer cette réaction de manière énantiosélective n'a pas été concluante.

Selon la nature du catalyseur, un mécanisme via la réduction cobalt(II) en cobalt(I) est proposé ou un mécanisme qui maintient un degré d'oxydation constant (+2) dans le cas de Co(OAc)_2 .

En marge de ces travaux, des études préliminaires ont été réalisées sur la cycloisomérisation d'ényne-1,6 catalysées au cobalt. Différentes ényne-1,6 ont été testées avec différents systèmes catalytiques, et nous avons observés que l'ényne **142** réagissait avec espèces cationiques au cobalt générés à partir du complexe $[\text{Cp}^*\text{Co(CO)}_2]$ et d'un sel d'argent comme abstracteur d'halogène (**Schéma 92**). Le cycle à 5 chaînons **143** a été isolé avec un rendement de 38% en utilisant 5 mol% d' AgSbF_6 ainsi que 8% du cycle à 6 chaînons **144**. En augmentant légèrement la quantité du sel d'argent, seul le composé **143** est alors obtenu avec un rendement similaire. Ces résultats sont prometteurs, toutefois cela nécessite une optimisation focalisée sur la nature du sel d'argent et(ou) la structure de l'ényne-1,6.

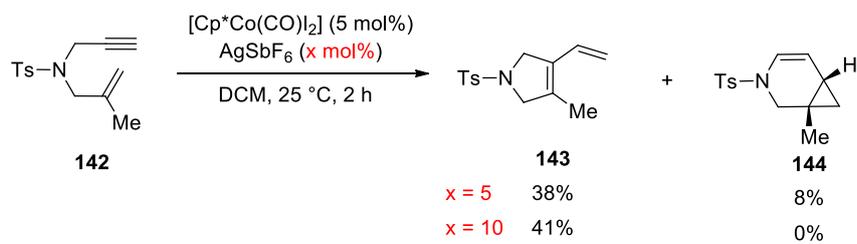


Schéma 92 Cycloisomérisation d'ényne avec $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2]$

Chapitre III : Hydroalcynylation de vinylaziridines catalysée au cobalt

III.1 Introduction : L'hydroalcynylation : une méthode directe et efficace pour introduire une triple liaison carbone-carbone

L'hydroalcynylation métallo-catalysée représente un moyen simple et direct pour introduire une fonction alcyne sur différents types d'insaturations telles que des liaisons multiples ou des cycloalcènes tendus. Autrement dit, elle permet d'élaborer des alcynes internes hautement fonctionnalisés. Un des avantages de ces réactions est qu'elles sont généralement réalisées dans des conditions réactionnelles douces sans utilisation de bases fortes. La réaction d'hydroalcynylation peut être catalysée par différents complexes de métaux de transition qui, dans la plupart des exemples, servent à la formation d'un acétylure métallique susceptible de s'additionner sur une liaison multiple carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

Les réactions d'hydroalcynylation ont été étudiées précédemment dans notre laboratoire. Par exemple, en 2006 Tenaglia a développé l'addition d'alcynes terminaux sur la double liaison de norbornadiènes **7b** en utilisant le phosphapalladacycle d'Herrmann-Beller comme catalyseur (**Schéma 93**).^{121a} Contrairement au système catalytique associant Pd(OAc)₂ avec de la tri(*ortho*-tolyl)phosphine, l'utilisation du complexe d'Herrmann-Beller permet d'obtenir les produit de couplage **145** entre des alcènes bicycliques et des alcynes terminaux avec des rendements élevés et sans formation d'oligomères d'alcyne. Les alcynes aliphatiques ou aromatiques possédant les groupes fonctionnels variés tels qu'éther, ester, carbonate, sulfone, alcool ou amine tertiaire sont parfaitement tolérés et ont montré une bonne réactivité dans la synthèse sélective des produits *exo* **145**. Plus tard, le même système catalytique a été appliqué pour l'hydroalcynylation de cyclopropènes avec la conservation du cycle tendu.^{121b}

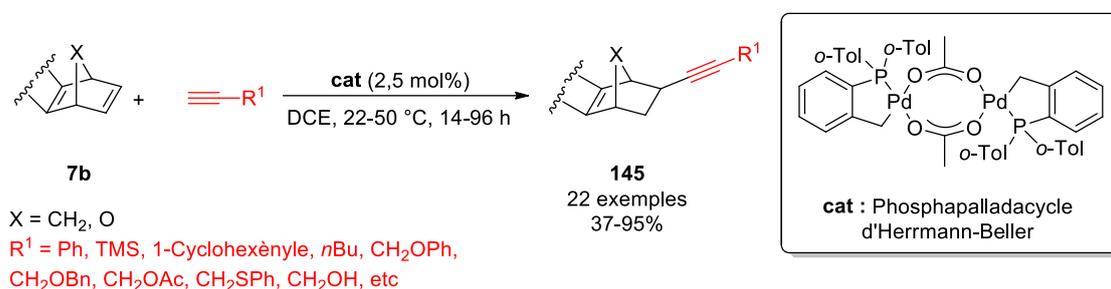


Schéma 93 Hydroalcynylation de norbornadiènes en utilisant le complexe d'Herrmann-Beller

En 2016, l'équipe de Shaughnessy a montré qu'un autre phosphapalladacycle préparé à partir de DTBNpP (DTBNpP = di-*tert*-butyl-néopentyl phosphine) pouvait être appliqué avec succès dans la dimérisation sélective entre les arylacétylènes et des alcools ou amines propargyliques.¹²²

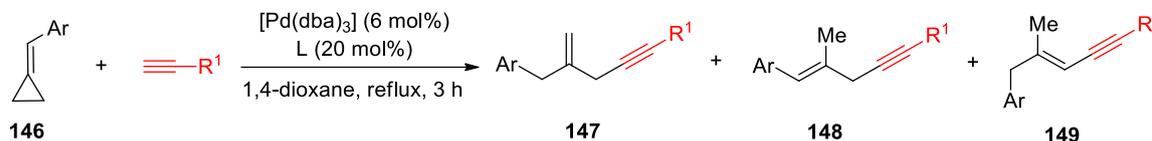
En 2009 Mascareñas a montré que les alkylidèncyclopropanes **146** pouvaient être également de bons partenaires pour des réactions d'hydroalcynylation (**Schéma 94**).¹²³ L'originalité de la réaction consiste en ouverture du cycle tendu. Le Pd(0) s'est avéré efficace en présence de différents ligands ou additifs pour des réactions d'hydroalcynylation. Ainsi, l'acétylure de palladium intermédiaire qui est formé permet d'obtenir trois produits d'ouverture de l'alkylidèncyclopropane **147/148/149**. Il a été montré que la

¹²¹ a) Tenaglia, A. ; Giordano, L. ; Buono, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4315. b) Tenaglia, A. ; Le Jeune, K. ; Giordano, L. ; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636.

¹²² Lauer, M. G. ; Headford, B. R. ; Gobbe, O. M. ; Weyhaupt, M. B. ; Gerlach, D. L. ; Zeller, M. ; Shaughnessy, K. H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5834.

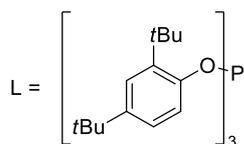
¹²³ Villarino, L. ; López, F. ; Castedo, L. ; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13308.

nature du substituant aromatique de l'alkylidèncyclopropane **146** influe considérablement la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, les groupements Ar = 2-pyridyl ou *para*-NO₂-C₆H₄ favorisent la formation de l'ényne **147** par rapport aux autres adduits. Il est intéressant de noter que la formation d'un intermédiaire π -allylpalladium, envisageable par l'ouverture du cyclopropane en présence du catalyseur au Pd(0), expliquerait la formation des trois régioisomères.



R¹ = TMS, TIPS, *n*Bu, *t*Bu, Ph, 1-Cyclohexényle

14 exemples
33-89%



Ar = 2-Py : **147/148/149** = 100:0:0

Ar = Ph, 3- ou 4-Py, 4-NO₂-C₆H₄ : **147/148/149** = 29:3:1 - 1:1:0

Schéma 94 Hydroalcynylation des alkylidèncyclopropanes catalysée au Pd(0)

Le champ d'application de ce système catalytique au Pd (0) a été ensuite étendu avec succès pour l'hydroalcynylation d'accepteurs de Michael¹²⁴ ou d'arylnamides.¹²⁵

Parallèlement, d'autres réactions d'hydroalcynylation ont été développées en utilisant des catalyseurs à base d'iridium. Par exemple, le complexe [Ir(COD)Cl]₂ a montré une bonne activité pour la fonctionnalisation énantiosélective d'alcènes bicycliques en présence du ligand chiral (*R*)-Synphos (**Schéma 95**).¹²⁶

Kwong 2012 et Chan 2013

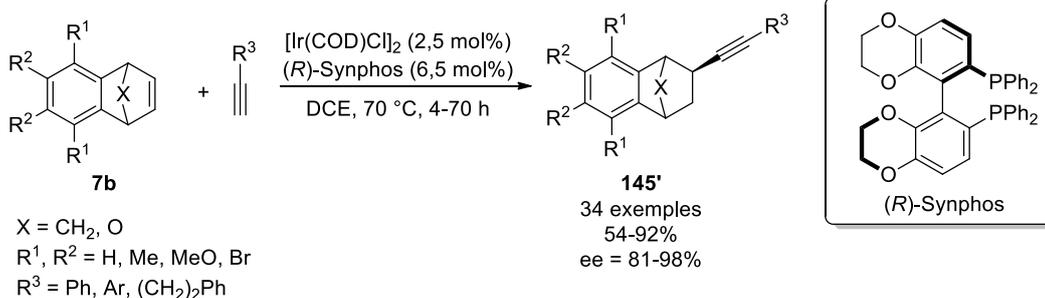


Schéma 95 Hydroalcynylation d'alcènes bicycliques catalysée à l'iridium

¹²⁴ Villarino, L. ; García-Fandiño, R. ; López, F. ; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2996

¹²⁵ Liu, G. ; Kong, W. ; Che, J. ; Zhu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3314.

¹²⁶ a) Fan, B. M. ; Yang, Q. J. ; Hu, J. ; Fan, C. L. ; Li, S. F. ; Yu, L. ; Huang, C. ; Tsang, W. W. ; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7821. b) Hu, J. ; Yang, Q. ; Xu, J. ; Huang, C. ; Fan, B. ; Wang, J. ; Lin, C. ; Bian, Z. ; Chan, A. S. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 814.

Avec les catalyseurs cationiques d'iridium, il est possible de réaliser des réactions d'hydroalcynylation énantiosélective des amides α,β -insaturés **150**¹²⁷ ou des énamides **152**¹²⁸ (**Schéma 96**) en utilisant le (*R*)-DM-Segphos ou le (*S,S*)-Ph-BPE respectivement.

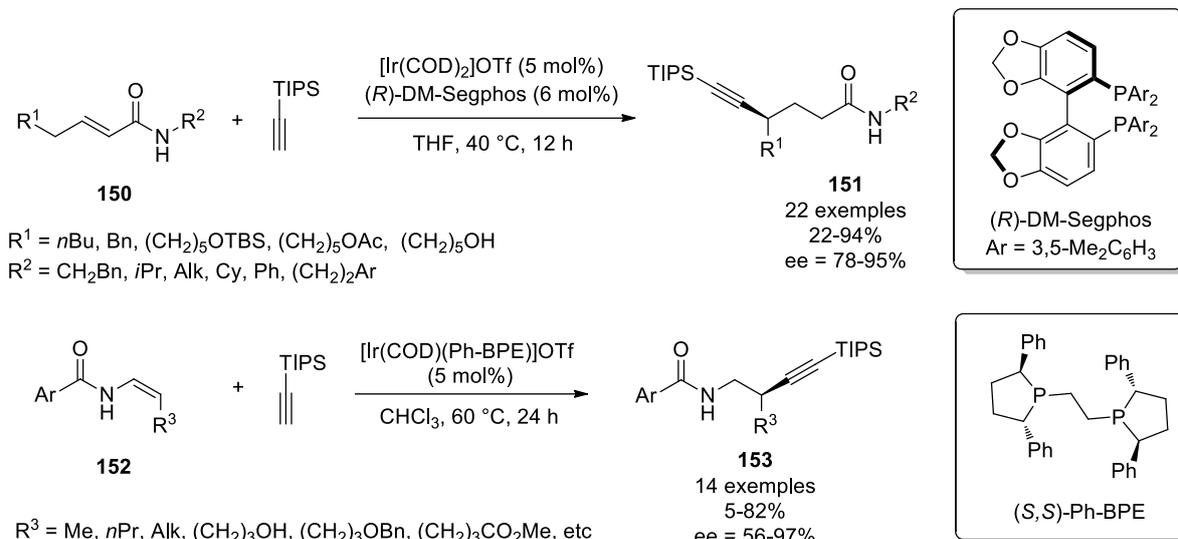


Schéma 96 Hydroalcynylation catalysée au iridium

Des complexes du ruthénium sont également capables de promouvoir la réaction d'hydroalcynylation. En 2001, Chang et Kim ont publié l'addition-1,4 sélective d'alcynes terminaux sur des énonés-1,4 en utilisant [RuCl₂(*p*-cymène)]₂ comme catalyseur et de la pyrrolidine comme additif dans le benzène à 60 °C (**Schéma 97**).¹²⁹ Une grande variété de β -alcynylcétones **154** a été ainsi synthétisée avec principalement des alcynes aliphatiques.

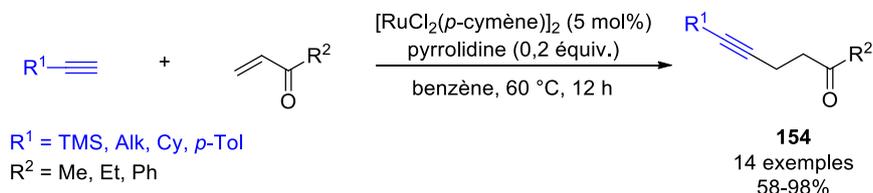


Schéma 97 Hydroalcynylation d'énonés-1,4 catalysée au ruthénium

Nishimura et Uemura ont également montré que Ru₃(CO)₁₂ était un catalyseur efficace pour l'hydroalcynylation d'acrylates en présence plusieurs types d'alcynes.¹³⁰

Hayashi a été un des premiers à avoir publié des exemples de cette transformation catalysée au rhodium. Tout d'abord, il a montré que le complexe de rhodium [Rh(OH)((*R*)-BINAP)]₂ peut être utilisé pour la co-dimérisation entre les arylacétylènes et des trialkylalcynylsilanes (**Schéma 98**).¹³¹ L'ényne-1,3 **155** de stéréochimie *E* peut être formée de manière régiosélective (de 93:7 à 98:2) avec des alcynes internes

¹²⁷ Wang, Z. X. ; Bai, X. Y. ; Yao, H. C. ; Li, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14872.

¹²⁸ Bai, X. Y. ; Wang, Z. X. ; Li, B. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9007.

¹²⁹ Chang, S. ; Na, Y. ; Choi, E. ; Kim, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2089.

¹³⁰ a) Nishimura, T. ; Washitake, Y. ; Nishiguchi, Y. ; Maeda, Y. ; Uemura, S. *Chem. Commun.* **2004**, 1312. b) Nishimura, T. ; Washitake, Y. ; Uemura, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2563.

¹³¹ Nishimura, T. ; Guo, X. X. ; Ohnishi, K. ; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2669.

dissymétriques. Il est important de noter que le ligand (*R*)-BINAP joue un rôle crucial sur la régiosélectivité de la réaction qui est régie par des interactions stériques.

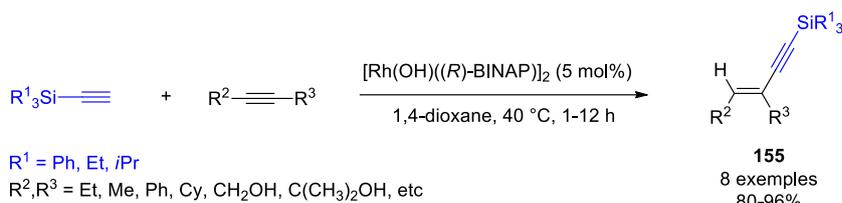


Schéma 98 Réaction d'hydroalcynylation des alcynes internes catalysée au rhodium

Le complexe $[\text{Rh}(\mu\text{-OAc})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ a été aussi utilisé pour l'hydroalcynylation sélective 1,4 d'énones cycliques ou acycliques (**Schéma 99**).¹³² Associé au (*R*)-DTBM-Segphos, il permet d'obtenir les β -alcynylcétones **154a** avec des excès énantiomériques assez remarquables (ee = 89-97%). Plus tard, une version avec des aldéhydes ($R^1 = \text{H}$) a été développée pour l'obtention de β -alcynyl aldéhydes **154b** avec de bons rendements et une excellente pureté optique.¹³³

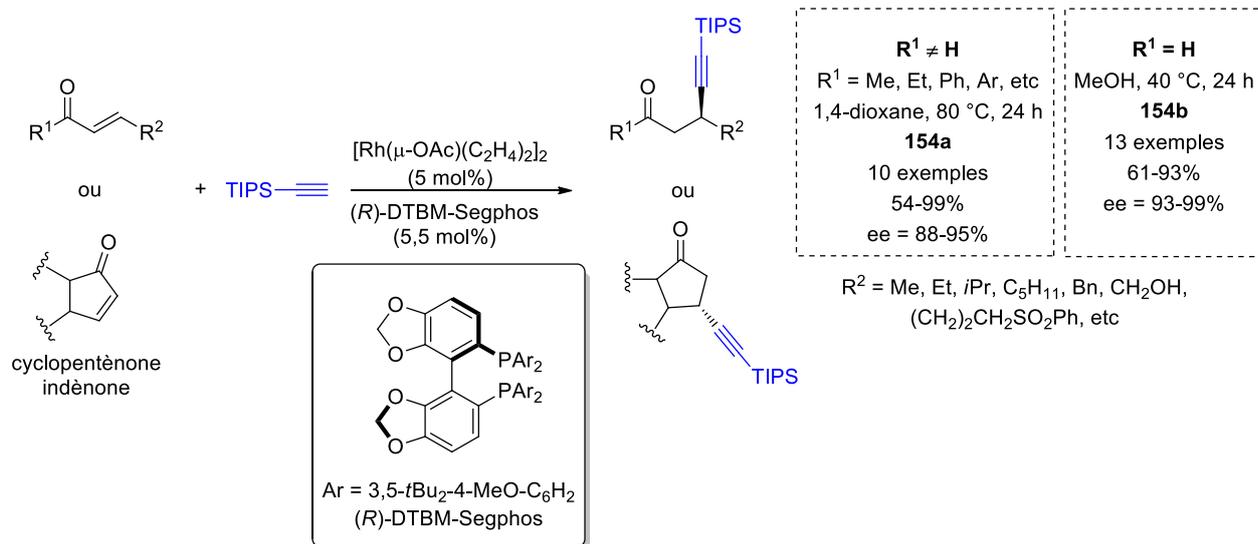


Schéma 99 Hydroalcynylation d'énones-1,4 catalysée au rhodium

L'addition des trialkylalcynylsilanes sur les benzoazanobornadiènes **7c** avec le même catalyseur au Rh(I) s'effectue avec ouverture de l'hétérocycle pour former les produits **156** (**Schéma 100**).¹³⁴ Les amines benzylques ont été isolées avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. En 2013, Fan a montré que l'addition d'un arylacétylène peut être effectuée avec conservation de l'intégrité de la structure polycyclique.¹³⁵ Ainsi, l'utilisation de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ associé à un ligand chiral permet d'introduire la triple liaison sur les dérivés benzonobornadiène **7c** de façon énantiosélective. Les dérivés tricycliques **157** ont été synthétisés avec des rendements jusqu'à quasi quantitatifs ainsi qu'avec une pureté optique remarquable lorsque la Josiphos est utilisée comme ligand chiral.

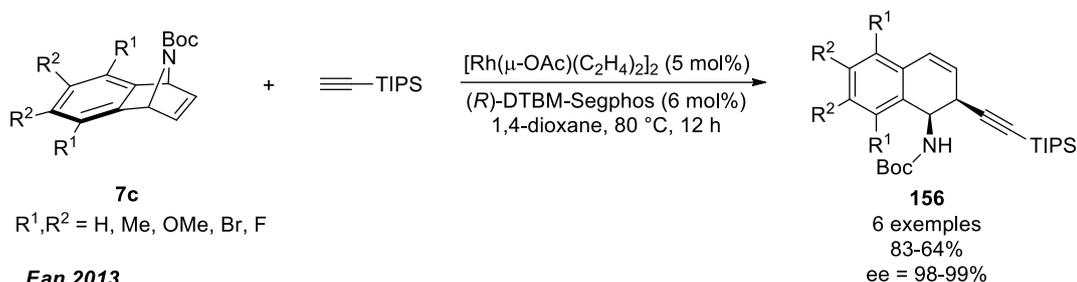
¹³² Nishimura, T. ; Guo, X. X. ; Uchiyama, N. ; Katoh, T. ; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1576.

¹³³ Nishimura, T. ; Sawano, T. ; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8057.

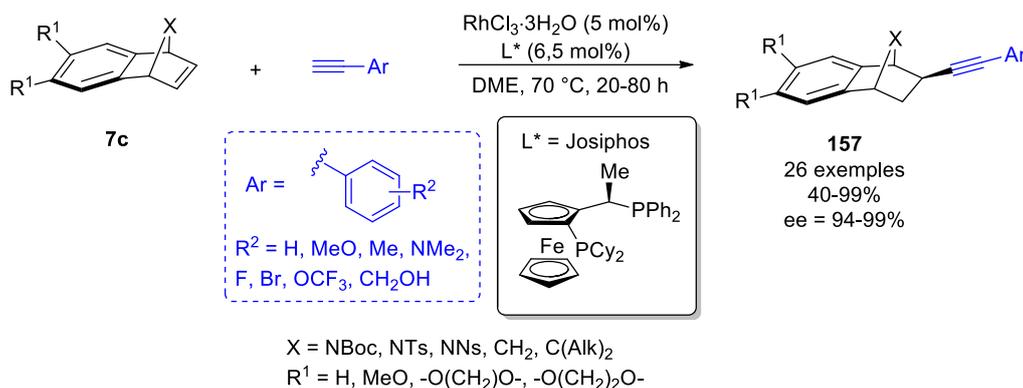
¹³⁴ Nishimura, T. ; Tsurumaki, E. ; Kawamoto, T. ; Guo, X. X. ; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4057.

¹³⁵ Fan, B. ; Xu, J. ; Yang, Q. ; Li, S. ; Chen, H. ; Lui, S. ; Yu, L. ; Zhou, Y. ; Wang, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5956.

Hayashi 2008



Fan 2013

**Schéma 100** Hydroalcynylation de benzonorbornadiène catalysée au rhodium

Les métaux de transition de la première rangée, plus abondants et moins onéreux, sont aussi capables de promouvoir des réactions d'hydroalcynylation. Par exemple, Suginome a étudié l'activité catalytique de complexes Ni(0) avec différentes phosphines. En 2008, il a publié l'addition-1,2 sélective de trialkylsilylacétylènes sur les diènes-1,3 **158** qui procède dans la plupart des cas, avec formation d'un seul régio- et stéréoisomère (**Schéma 101**).^{136a} Les diènes **158** substitués par des noyaux aromatiques ou des chaînes aliphatiques se révèlent suffisamment réactifs pour la formation du produit d'hydroalcynylation **159** avec des rendements jusqu'à quasi quantitatifs. Il est intéressant de noter que les triène-1,3,5 peuvent être employés dans cette réaction pour former les diènynes correspondantes avec la même sélectivité. Les alcènes bicycliques ou les dérivés du styrène sont également de bons partenaires pour cette transformation. Plus tard, une version asymétrique a été développée avec des éthers silylés dérivés d'alcools propargyliques en utilisant un phosphoramidite chiral.^{136b} Par contre, dans ces conditions, la formation inévitable de produits de dimérisation de l'éther silylé altère le rendement en co-dimère **159b** (41-68%).

¹³⁶ a) Shirakura, M. ; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5410. b) Shirakura, M. ; Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3827.

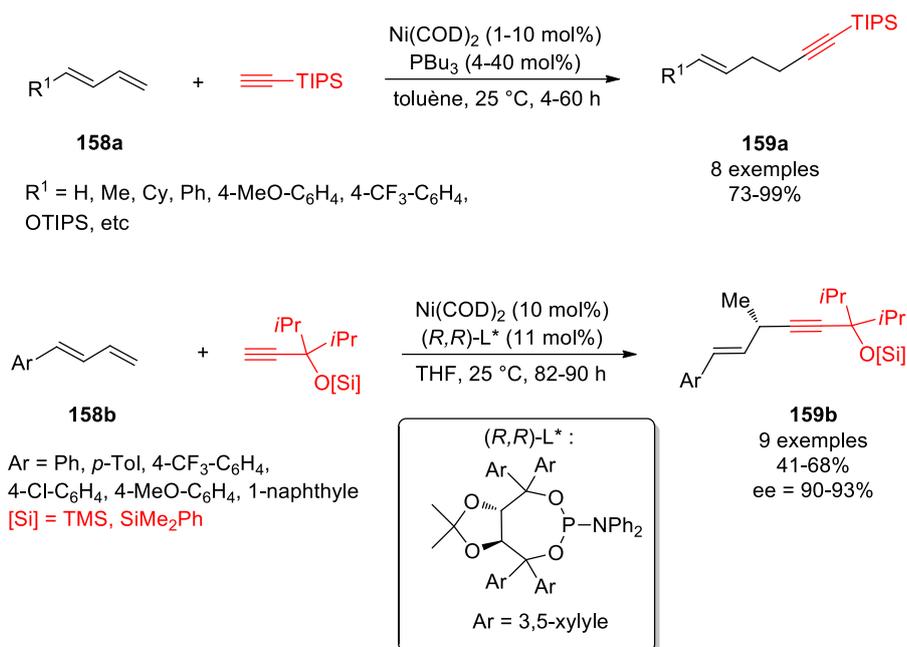


Schéma 101 Hydroalcynylation 1,2-sélective des diènes catalysée au nickel

Parallèlement, Suginome a développé une réaction régio- et stéréosélective catalysée avec un système catalytique à base de Ni(0) pour effectuer l'hydroalcynylation de méthylèncyclopropanes avec conservation du cycle tendu.¹³⁷ Les systèmes les plus efficaces se composent soit de [Ni(COD)₂] avec 2 équivalents de PMePh₂ soit de [NiCl₂(DME)], de zinc métallique utilisé comme réducteur et 3 équivalents de PMePh₂. Ainsi, des rendements élevés ont été obtenus sans qu'il y ait formation de produits secondaires. Afin d'améliorer le système catalytique précédemment décrit (**Schéma 101**) pour des dérivés du styrène, les auteurs ont étudié l'influence du ligand dans le système Ni(COD)₂/Ligand. Les meilleurs rendements en produits d'hydroalcynylation sont obtenus en présence de PMePh₂.¹³⁸

L'hydroalcynylation avec l'utilisation d'un catalyseur à base de cuivre a été décrite par Carreira.¹³⁹ En 2003, il a montré que la génération d'espèces de Cu(I) obtenues par réduction de Cu(OAc)₂ avec l'ascorbate de sodium permet de former l'acétylure de Cu(I) intermédiaire pour effectuer une addition-1,4 sur des dérivés de l'acide de Meldrum **160** (**Schéma 102**). Cette réaction procède avec des alcynes aromatiques dans l'eau à 0 °C ou à température ambiante. L'utilisation du ligand Pinap permet de réaliser une version énantiosélective pour donner des produits d'hydroalcynylation **161** en avec des excès énantiomériques compris entre 82 et 97%.

¹³⁷ Shirakura, M. ; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5060.

¹³⁸ Shirakura, M. ; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 523.

¹³⁹ a) Knöpfel, T. F. ; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6054. b) Knöpfel, T. F. ; Zarotti, P. ; Ichikawa, T. ; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9682.

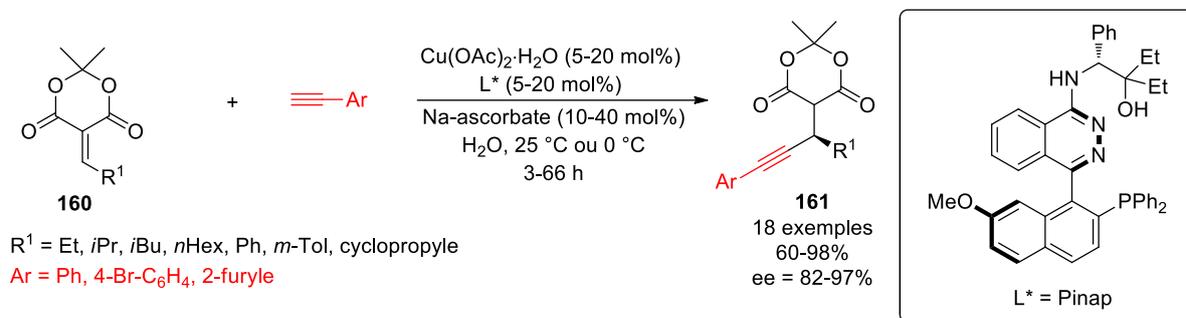


Schéma 102 Hydroalcynylation des dérivés de l'acide de Meldrum catalysée au cuivre

Les systèmes catalytiques au cobalt se sont avérés être également efficaces dans des réactions d'hydroalcynylation. Par exemple, Okamoto a développé l'addition de trialkylsilylacétylènes sur des alcynes internes en utilisant le système composé de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, L (L = dipimp = 2-(2,6-diisopropylphényl)-iminométhylpyridine) et Zn.¹⁴⁰ Malgré la bonne réactivité de ce catalyseur qui conduit à la formation des énynes conjugués en façon stéréosélective, la co-dimérisation dans le cas d'alcynes internes dissymétriques, n'est pas régiosélective. Ce problème n'a pas été entièrement résolu mais le changement de ligand par une bis(phosphine) (dppe, dppPh) permet de réaliser la réaction avec formation d'un régioisomère majoritaire (ratio jusqu'à 99:1) pour certains alcools propargyliques.

Hayashi a été un des premiers à montrer l'activité catalytique du Co(OAc)_2 en présence d'un ligand bis(phosphine) et éventuellement de Zn. Ceci est décrit plus en détails dans le chapitre précédent (Voir Chapitre I, § I.3.1).⁷¹⁻⁷⁴

III.2 Objectifs initiaux et résultats préliminaires

Les vinylaziridines sont des synthons utiles pour l'introduction d'enchaînements azotés dans des structures moléculaires. Dans ce contexte, ils ont été employés dans différents types de transformations telles que les réactions d'ouverture de cycle, les cycloadditions ou divers réarrangements et isomérisations.¹⁴¹ Ils peuvent être synthétisés soit à partir de diènes-1,3 par addition d'un nitrène, soit à partir des aminoalcools-1,2 vinyliques par réaction de Mitsunobu.

Parmi les différentes réactions de la littérature impliquant des vinylaziridines, les travaux de Zhang décrivant la cycloaddition chimiosélective [3+2] ou [5+2] entre des vinylaziridines et des alcynes non activés, ont attiré notre attention. La structure du cycloadduit final dépend de la nature du complexe au Rh(I) utilisé comme catalyseur : $([\text{Rh}(\eta^6\text{-C}_{10}\text{H}_8)(\text{COD})]\text{SbF}_6)$ ou $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$.¹⁴² Cette réaction est très intéressante d'un point de vue synthétique puisque qu'elle permet de préparer des dérivés de dihydropyrrolidine ou de dihydroazépine à partir des produits facilement disponibles. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à ce type de cycloadditions en utilisant un catalyseur à base de cobalt moins onéreux que le rhodium. Tout d'abord, les systèmes catalytiques composés de CoI_2 , dppe, Zn et éventuellement de ZnI_2 ont été testés (**Schéma 103 A**). Malheureusement, le catalyseur au Co(I) n'a montré aucune activité pour la réaction entre la vinylaziridine **162** et le TIPS- ou phénylacétylène. La

¹⁴⁰ Sakurada, T. ; Sugiyama, Y. ; Okamoto, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3583.

¹⁴¹ Ohno, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7784.

¹⁴² Feng, J. J. ; Lin, T. Y. ; Zhu, C. Z. ; Wang, H. ; Wu, H. H. ; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2178.

dégradation complète de la vinylaziridine **162** a été observée à 80 °C après 20 h. En revanche, l'alcyne de départ a été récupéré après la catalyse sans qu'il y ait formation de produits d'oligomérisation. D'autres complexes de cobalt avec un degré d'oxydation plus élevé ont été ensuite testés. Avec le complexe cationique [Cp*Co(III)], généré *in situ* à partir de [Cp*Co(CO)I₂] et d'un sel d'argent, seuls les produits **165** et **166** résultant de la trimérisation de l'alcyne ont été isolés en quantité importante lorsque le phénylacétylène a été testé (**Schéma 103 B**). Finalement, le système catalytique Co(OAc)₂, dppe, Zn développé par Hayashi pour l'hydroalcynylation d'accepteurs de Michael a été testé.⁷¹ L'utilisation de ce catalyseur à 80 °C dans le DMSO, conduit après 17 h à la formation de deux nouveaux produits (**Schéma 103 C**). Il s'agit des énynes-1,4 branchée **167a** et linéaire **168a** résultant de l'hydroalcynylation de la vinylaziridine. Ces deux produits, obtenus avec un ratio 1:1 et rapport *E/Z* = 2:1 pour le produit linéaire **168a**, ont pu être séparés avec respectivement 17 et 16% de rendement (rendement global de 33%).

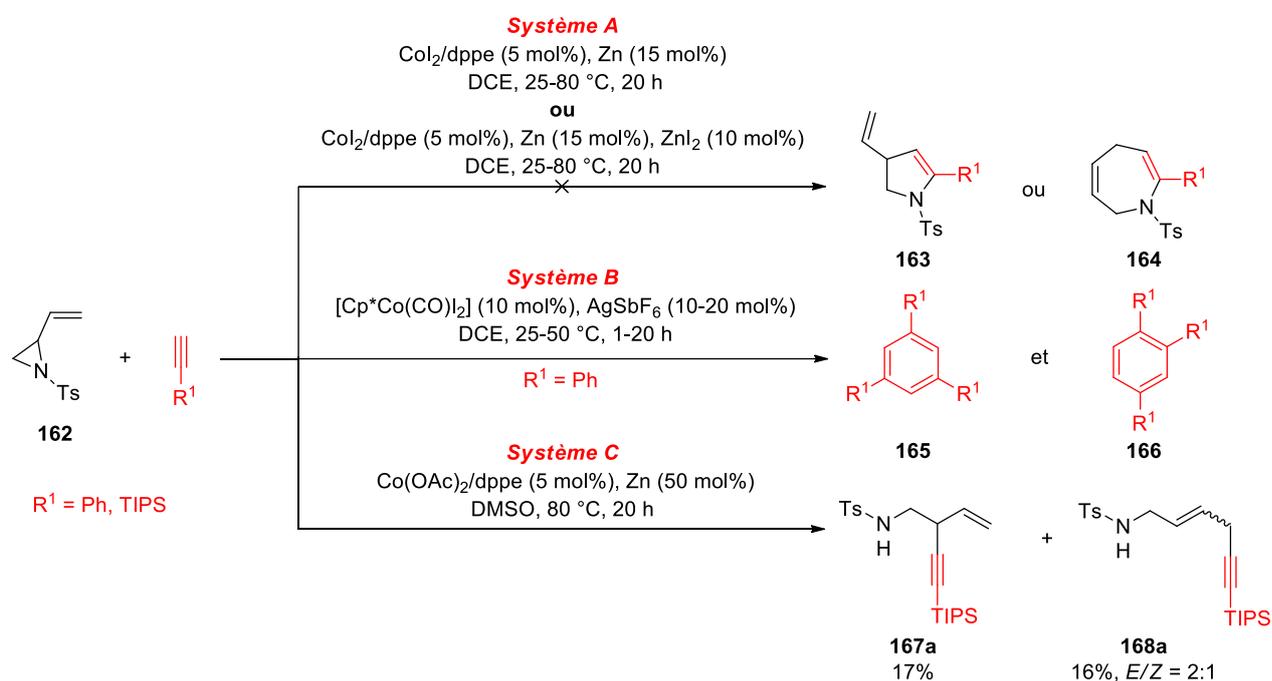


Schéma 103 Résultats préliminaires de l'hydroalcynylation de vinylaziridines

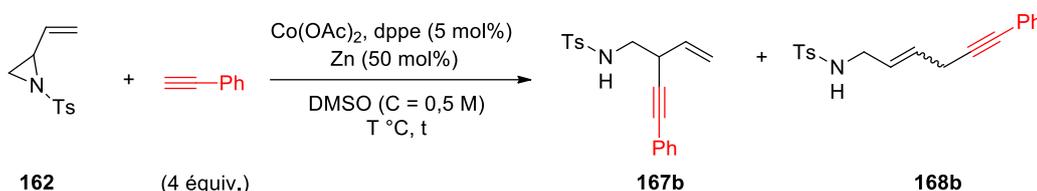
III.3 Optimisation des paramètres réactionnels pour l'hydroalcynylation de vinylaziridines

III.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Etant donné que les réactions d'hydroalcynylation décrites par Hayashi étaient limitées à l'utilisation des trialkylsilylacétylènes, nous avons examiné dès le début de cette étude l'hydroalcynylation avec d'autres alcynes. À notre grande surprise, le phénylacétylène s'est montré plus réactif et nous avons donc sélectionné ce substrat comme modèle pour l'optimisation des paramètres (**Tableau 14**). La réaction s'effectue avec complète conversion de la vinylaziridine **162** à 80 °C après 2 heures. Les énynes branchée **167b** et linéaire **168b** ont été isolées avec un rendement global de 70% et un ratio 1:1 (Entrée 1). L'ényne linéaire **168b** a été obtenue également avec une meilleure sélectivité *E/Z* : 4 : 1. À 60 ° ou 40 °C, la réaction est toujours possible mais nécessite une durée de 4 h au lieu de 2 h pour obtenir des rendements comparables (Entrées 2 et 3). Il a même été montré que les produits d'hydroalcynylation de vinylaziridine

peuvent être formés à 25 °C avec des rendements corrects 31 et 42% (Entrée 4). Le ratio *E/Z* du composé **168b** ne varie pas significativement en fonction de la température.

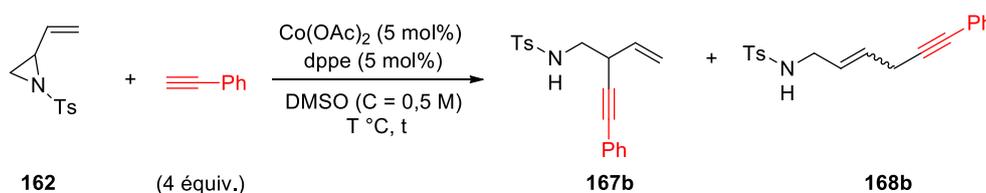
Tableau 14 Influence de la température sur la réaction d'hydroalcylation de la vinylaziridine **162**



Entrée	T (°C)	t (h)	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1	80	2	36	34 (4:1)	70
2	60	4	40	42 (5:1)	82
3	40	4	38	44 (4:1)	82
4	25	4	31	42 (6:1)	73

Encouragé par ces résultats, nous avons poursuivi l'étude de la réaction modèle en examinant le rôle des différents composants du système catalytique (**Tableau 15**). Tout d'abord, en absence de réducteur, il est possible d'effectuer la réaction mais uniquement à des températures supérieures à 60 °C. Cela conduit à la formation des produits d'hydroalcylation avec des rendements globaux inférieurs mais avec une sensible amélioration du ratio *E/Z* pour le produit linéaire **168b** (Entrées 1 et 2). Par contre, à des températures plus basses, 40 °C et 25 °C, la réaction d'hydroalcylation n'a pas eu lieu (Entrées 3 et 4).

Tableau 15 Influence du réducteur sur la réaction d'hydroalcylation de la vinylaziridine **162**



Entrée	T (°C)	t (h)	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1	80	2	34	33 (6:1)	67
2	60	4	28	36 (7:1)	64
3	40	7	-	-	NR
4	25	7	-	-	NR

NR = aucune réaction

Il a été vérifié que la réaction n'était pas possible sous seule activation thermique et que le ligand était nécessaire puisque Co(OAc)_2 seul ne permet pas l'hydroalcylation (**Tableau 16**, Entrées 1 et 2). Toutefois, au cours de la réaction thermique sans catalyseur (Entrée 1), des traces d'aminocétone **169b**

ont été observées dans le brut réactionnel, mais celle-ci n'a pu être isolée pour une caractérisation complète. La conversion des aziridines en α -aminocétone en présence d'un oxydant est bien documentée notamment en utilisant *N*-bromosuccinimide (NBS),¹⁴³ du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN),¹⁴⁴ de l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX)¹⁴⁵ ou du *N*-oxyde de pyridine.¹⁴⁶ L'utilisation de phénylacétylène fraîchement distillé permet d'améliorer le rendement global des énynes-1,4 **167b** et **168b** jusqu'à un maximum de 92% (Entrée 3). Ainsi, pour la suite de notre étude, le phénylacétylène sera distillé avant utilisation. Lorsque la quantité de phénylacétylène est réduite à 2 équivalents au lieu de 4, le rendement chute de manière importante (30%, Entrée 4). Toutefois, l'utilisation d'un excès d'alcyne ne peut pas être considérée comme un inconvénient majeur car celui-ci peut être recyclé après séparation par chromatographie sur le gel de silice. La formation de produits de trimérisation d'alcyne (arènes) a été observée en faible quantité uniquement dans le cas de réactions réalisées à plus grande échelle (1g de substrat **162**). Il est important de noter que, le ratio entre deux énynes formées ne varie pas de façon significative tout au long de l'étude d'optimisation et le produit linéaire **168b** a été isolé sous la forme d'un mélange de stéréoisomères *E* et *Z* avec ratio 7:1.

Tableau 16 Expériences de contrôle

162 + $\equiv\text{Ph}$ (4 équiv.) $\xrightarrow[\text{DMSO (C = 0,5 M), 80 }^\circ\text{C, t}]{\text{Système catalytique}}$ 167b + 168b

Entrée	[Co]	Ligand	t (h)	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (<i>E/Z</i>)	Global Rdt (%)
1 ^a	sans catalyseur	-	20	-	-	NR
2	Co(OAc) ₂ (5 mol%)	-	20	-	-	NR
3 ^b	Co(OAc)₂ (5mol%)	dppe (5 mol%)	2	48	44 (6:1)	92
4 ^{b,c}	Co(OAc) ₂ (5 mol%)	dppe (5 mol%)	2	17	13 (7:1)	30

169b

NR = aucune réaction
 a : traces de **169b**
 b : Ph-acétylène fraîchement distillé
 c : Ph-acétylène = 2 équiv.

Le DMSO reste le solvant **unique** capable de réaliser cette réaction. En effet, avec une gamme variée de solvants organiques, la formation de produits d'hydroalcynylation n'a pas été observée (**Tableau 17**). Ceux-ci peuvent être divisés en trois catégories : solvants dans lesquels aucune conversion n'est produit, solvant avec la dégradation partielle de la vinylaziridine et finalement, ceux conduisant à la dégradation quasi complète de vinylaziridine **162**. Ainsi, dans toluène, THF, 1,4-dioxane, nitrométhane ou DMAC après 20 h de la réaction à 80 °C, le produit de départ n'a subi aucune conversion (Entrées 2 à 6). La réaction effectuée dans le DCE conduit une dégradation partielle du vinylaziridine et donc, seul 68% du

¹⁴³ Fujita, S. ; Hiyama, T. ; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1970**, 26, 4347.

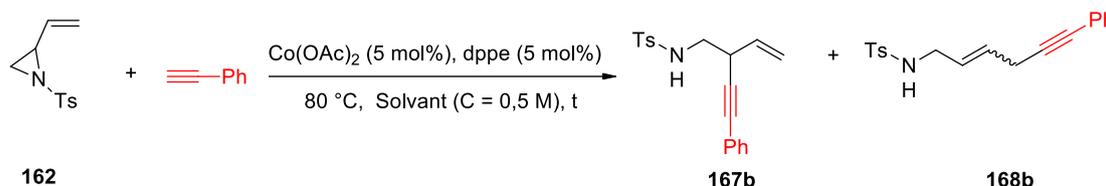
¹⁴⁴ Surendra, K. ; Krishnaveni, N. S. ; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4111.

¹⁴⁵ Surendra, K. ; Krishnaveni, N. S. ; Reddy, M. A. ; Nageswar, Y. V. D. ; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9119.

¹⁴⁶ Luo, Z. B. ; Wu, J. Y. ; Hou, X. L. ; Dai, L. X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3428.

substrat a été récupéré après réaction (Entrée 7). Dans MeCN ou DMF, la vinylaziridine **162** se dégrade au cours de la réaction (Entrées 8 et 9). Finalement, il est possible de constater que ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Hayashi, cependant ce dernier a réussi à avoir des faibles conversions en produits d'hydroalcynylation dans le DMF et MeCN.⁷¹ Même lorsque des mélanges de solvants DCE/DMSO ou MeCN/DMSO avec des ratios 9:1 et 1:1 ont été testés, des résultats similaires aux précédents sont observés (Entrées 10 à 13). Cette étude a mis en évidence le rôle essentiel du DMSO pour la réaction.

Tableau 17 Influence du solvant sur la réaction d'hydroalcynylation de vinylaziridine



Entrée	Solvant	t (h)	162 Rdt (%)	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (E/Z)
1	DMSO	2	-	48	44 (6:1)
2	toluène	20	>99	-	-
3	THF	20	>99	-	-
4	1,4-dioxane	20	>99	-	-
5	CH ₃ NO ₂	20	>99	-	-
6	DMAC	20	>99	-	-
7	DCE	20	68	-	-
8	MeCN	20	-	-	-
9	DMF	20	-	-	-
10	DCE/DMSO = 9:1	20	>99	-	-
11	DCE/DMSO = 1:1	20	>99	-	-
12	MeCN/DMSO = 9:1	20	-	-	-
13	MeCN/DMSO = 1:1	20	43	-	-

Le fait que cette réaction soit possible uniquement dans le DMSO nous a conduits à réaliser des expériences complémentaires pour cerner son véritable rôle. Le DMSO et autres sulfoxydes apparentés sont connus comme étant de bons ligands pour divers métaux de transition.¹⁴⁷ Ils peuvent même être utilisés comme ligands chiraux étant donné que lorsque les deux substituants carbonés du soufre sont différents, l'atome de soufre devient un centre stéréogène. Il est intéressant de préciser qu'un sulfoxyde peut se coordonner au métal soit par l'atome de soufre soit par celui d'oxygène et le mode de coordination dépend du métal et de la température. Celui-ci peut même subir un changement du type de coordination sous irradiation photochimique. C'est pourquoi, nous avons émis l'hypothèse que les molécules de

¹⁴⁷ a) Alessio, E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4203. b) Trost, B. M. ; Rao, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026. c) Xue, F. ; Li, X. ; Wan, B. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 7256. d) Strambeanu, I. I. ; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032.

sulfoxyde présentes dans la sphère de coordination du métal, pourraient ainsi « participer » à la réaction. Cet effet de solvant est souvent difficile à observer et à mettre en évidence. Ainsi, l'utilisation d'un sulfoxyde chiral et énantio pur permettant de former le produit branché **167b** avec une induction chirale, soutiendrait ses propriétés de coordination vis-à-vis du cobalt.

Pour cette étude, le méthylphénylsulfoxyde a été choisi pour ces propriétés physico-chimiques compatibles pour la réaction (point de fusion = 26-29 °C). Une séparation par HPLC chirale ((S,S)-Welk-O1) à l'échelle préparatoire a permis d'obtenir les deux énantiomères. Ainsi, le (*R*)-méthylphényle sulfoxyde a été utilisé dans la réaction d'hydroalcynylation de la vinylaziridine à la place du DMSO (**Schéma 104**). Les deux énynes **167b** et **168b** ont été obtenus avec le ratio habituel de 1:1 et avec le rendement global de 84%. Il est important de noter que le sulfoxyde chiral récupéré après traitement de la réaction est recyclé sans qu'il y ait de racémisation dans les conditions de réaction. Malheureusement, le produit branché **167b** a été isolé sous la forme d'un mélange racémique, ce qui exclut la participation du sulfoxyde dans l'étape déterminante de formation de la liaison carbone-carbone. Sans toutefois jouer le rôle de ligand, il en demeure pas moins que le solvant sulfoxyde n'a pas d'égal avec les autres solvants pour la solvation spécifique et la stabilisation des espèces catalytiques actives générées pendant la réaction.

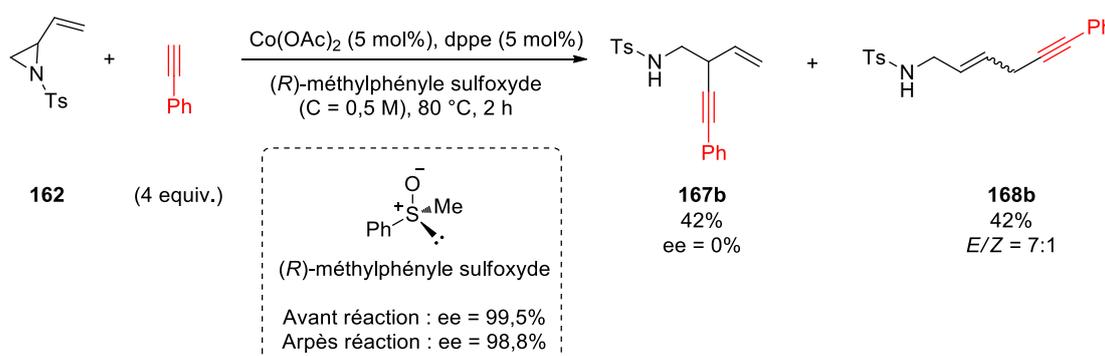
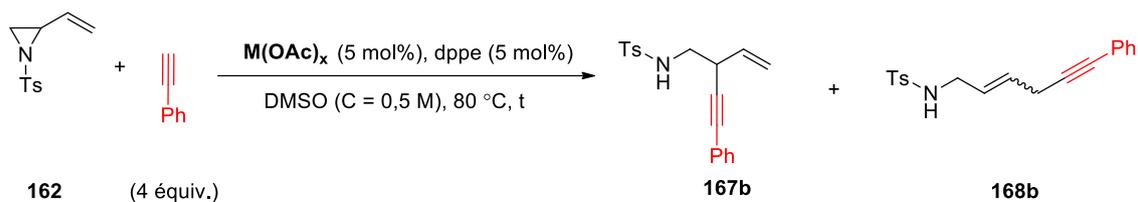


Schéma 104 Réaction d'hydroalcynylation de la vinylaziridine **162** en présence d'un sulfoxyde chiral comme solvant

Nous souhaitons vérifier si cette réactivité était limitée à l'acétate de cobalt(II) ou si d'autres acétates de métaux de transition étaient capables de catalyser la réaction d'hydroalcynylation. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 18**. Parmi les différents acétates de métaux de transition qui ont été testés, seul le Ni(OAc)₂ a montré des résultats comparables, que ce soit au niveau du rendement global mais aussi à celui de la sélectivité entre produits linéaire et branché ou encore pour la sélectivité *E/Z* du produit linéaire (Entrée 2). Même les sels de cuivre ou d'argent qui sont pourtant susceptibles de former des espèces métal-acétylures se sont révélés inactifs (Entrées 5-7).

Tableau 18 Activité catalytique des acétates de métaux de transition dans l'hydroalcynylation de la vinylaziridine **162**

Entrée	M(OAc) _x	t (h)	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1	Co(OAc) ₂	2	48	44 (6:1)	92
2	Ni(OAc) ₂	2	43	41 (6:1)	84
3	Fe(OAc) ₂	20	-	-	NR
4	Pd(OAc) ₂	20	-	-	NR
5	Cu(OAc) ₂	20	-	-	NR
6	Rh ₂ (OAc) ₄	20	-	-	NR
7	AgOAc	20	-	-	NR

NR = aucune réaction

III.3.2 Influence du ligand

Nous nous sommes ensuite intéressé à l'influence du ligand dans le système catalytique et notamment s'il pourrait avoir un effet sur la sélectivité d'énynes branchée/linéaire. Nous souhaitons notamment favoriser la formation du produit branché car celui possède un centre stéréogène et, donc l'utilisation d'un ligand chiral pourrait permettre de l'obtenir énantiomériquement enrichi.

Tout d'abord, une série de bis(phosphines) a été testée pour examiner entre autre l'influence de l'angle de morsure (**Tableau 19**). Le dpmm possédant un angle de morsure réduit ($\alpha = 73^\circ$) par rapport à des ligands homologues, peut jouer le rôle d'un ligand monodente ou bidente en fonction du métal. Cependant, le complexe de cobalt avec ce ligand s'est avéré inefficace pour la réaction d'hydroalcynylation (Entrée 1). En considérant la série dppe, dppp et dppb, l'augmentation de l'angle de morsure entraîne une baisse progressive du rendement global (Entrées 2 à 4). Par contre, le ratio **167b/168b** varie peu ainsi que la sélectivité *E/Z*. Avec des bis(phosphines) possédant un angle de morsure encore plus important (dppf, DPEPhos, Xantphos), aucune réactivité n'a été observée comparativement à la dppe (Entrées 5 à 7). Il en est de même pour les ligands fort σ -donneur dcpe (Entrée 8), ou plus rigide dppBz (Entrée 9), ou monodente PPh₃ (Entrée 10) ou 1,10-phénantroline (Entrée 11). Au vue de cette étude, le choix de ligands chiraux susceptibles d'être utilisés pour effectuer l'hydroalcynylation demeure restreint.

Tableau 19 Influence des ligands achiraux sur la réaction d'hydroalcynylation catalysée au cobalt(II)

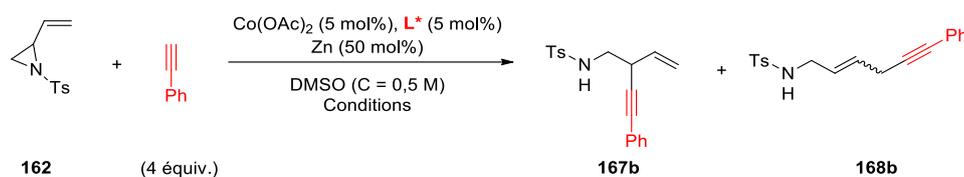
Entrée	Ligand (L)	Angle de morsure, α	167b Rdt (%)	168b Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1 ^a	dppm	72 °	-	-	NR
2	dppe	85 °	48	44 (6:1)	92
3	dppp	91 °	31	38 (7:1)	69
4	dppb	98 °	15	11 (8:1)	26
5	dppf	99 °	-	-	NR
6	DPEPhos	104 °	-	-	NR
7	XantPhos	108 °	-	-	NR
8	dcpe	-	-	-	NR
9	dppBz	-	-	-	NR
10	triphénylphosphine	-	-	-	NR
11	1,10-phénantroline	-	-	-	NR

a : les mêmes résultats pour $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{dppm} = 1:1$ ou $1:2$; NR = aucune réaction

Quand nous avons commencé à tester des ligands chiraux commerciaux tels que le (S,S)-Chiraphos, le (R,R)-DIPAMP, le (S,S)-bdpp, la (R,R)-DIOP ou le (S)-BINAP dans les conditions réactionnelles optimales : 5 mol% de $\text{Co}(\text{OAc})_2$, 5 mol% de ligand, à 80 °C dans le DMSO, aucune formation des produits d'hydroalcynylation n'a été détectée. Etant donné que l'addition de zinc métallique dans le milieu permettait d'effectuer la réaction d'hydroalcynylation à plus basse température, 50 mol% de Zn a été

ajouté pour vérifier si la catalyse asymétrique peut être réussie avec les espèces réduites de cobalt(I) (**Tableau 20**). Avec le (*S,S*)-Chiraphos ou le (*R,R*)-DIPAMP, les essais ont été réalisés à 40 °C et bien qu'en faibles quantités, les produits **167b** et **168b** ont pu être isolés, toujours avec un ratio 1:1 (Entrées 1 et 2). Bien que l'excès énantiomérique soit observé dans le cas du (*R,R*)-DIPAMP, l'induction chirale reste faible (ee = 15%). Avec le (*S,S*)-bdpp et le (*R,R*)-DIOP, la réaction nécessite une température de 60 °C pour former des produits d'hydroalcynylation (Entrées 3 et 4). Les rendements sont toujours faibles, au mieux un rendement global de 40% avec la (*R,R*)-DIOP, et des ratios **167b**/**168b** proches de 1:1. Toutefois le (*R,R*)-DIOP a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 32%. Finalement, le (*S*)-BINAP moins flexible par rapport au (*R,R*)-DIOP n'a donné aucun produit.

Tableau 20 Influence des ligands chiraux sur la réaction d'hydroalcynylation catalysée au cobalt(I)



Entrée	Ligand (L^*)	Conditions	167b	168b	Global
			Rdt (%) (ee%)	Rdt (%) (E/Z)	
1	 (<i>S,S</i>)- Chiraphos	40 °C, 17 h	10 (5)	9 (3:1)	19
2	 (<i>R,R</i>)- DIPAMP	40 °C, 17 h	6 (15)	5 (4:1)	11
3	 (<i>S,S</i>)-bdpp	60 °C, 8 h	5 (0)	9 (6:1)	14
4	 (<i>R,R</i>)-DIOP	60 °C, 2 h	24 (32)	16 (2:1)	40
5	 (<i>S</i>)-BINAP	60 °C, 20 h	-	-	NR

NR = aucune réaction

De manière inattendue, les ligands (*R,R*)-QuinoxP*, (*S,S*)-MeDuphos et (*S,S*)-PhBOX ont permis d'isoler un nouveau produit (**Tableau 21**) qui a été identifié comme étant une diényne-2,5,7 **170b**. Cependant la stéréochimie des doubles liaisons carbone-carbone n'a pu être établie. Ce produit pourrait être issu soit d'une réaction ultérieure du co-dimère **168b** avec le phénylacétylène soit par addition séquentielle de phénylacétylure de cobalt généré *in situ* sur le phénylacétylène et **162**. Etant donné que cette réaction, utilisant des ligands spécifiques, s'effectue sans aucune trace d'ényne **167b**/**168b**, la deuxième hypothèse serait la plus plausible. Le composé **170b** n'a jamais été détecté précédemment,

notamment lors du criblage des ligands, nous pensons que sa formation résulte d'un effet du ligand de type bis(imine) ou possédant des atomes de phosphore encombrés associé à la présence de l'agent réducteur dans le milieu réactionnel. Les rendements sont malgré tout faibles, au mieux 34% avec le (S,S)-PhBOX (Entrée 3).

Tableau 21 Ligands chiraux conduisant à la formation du co-trimère **170b**

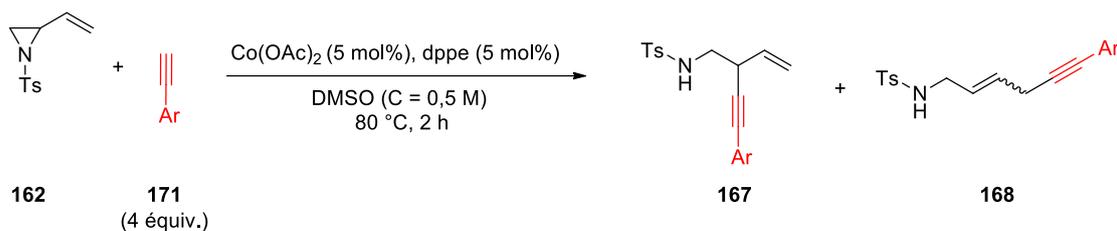
Entrée	Ligand (L*)	t (h)	170b Rdt (%)
1	 (R,R)-QuinoxP*	7	7
2	 (S,S)-MeDuphos	3	20
3	 (S,S)-PhBOX	2	34

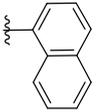
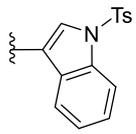
III.4 Exemplification de la réaction d'hydroalcynylation des vinylaziridines

III.4.1 Influence de la nature d'alcyne dans la réaction d'hydroalcynylation

Pour définir le champ d'application de l'hydroalcynylation de vinylaziridines, la réaction a été appliquée à une gamme variée d'alcynes (**Tableau 22**). Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réactivité des arylacétyléniques. Ceux-ci ont été préparés par un couplage palladocatalysé de Sonogashira entre le triméthylsilylacétylène et les iodoaryles suivi d'une réaction de désilylation. De manière générale, les produits **167** et **168** sont obtenus dans des proportions équimolaires et avec une bonne sélectivité *E/Z* pour **169** allant de 4:1 à 10:1. Les dérivés du phénylacétylène possédant un substituant donneur d'électrons en position *para*, tels que Cl, OMe ou OAc, ont conduit à de bons résultats (Entrées 2 à 4). Avec les substituants NMe₂, NMeAc ou méthyle, les rendements globaux sont plus modestes de 25% à 54% (Entrées 5 à 7). Il faut souligner qu'à chaque fois les produits **167** et **168** ont pu être séparés et complètement caractérisés sauf dans le cas de **167g** et **168g** (Entrée 6). Avec des substituants électroattracteurs en position *para*, tels que CF₃, F, NO₂ ou CN, la réaction d'hydroalcynylation n'a pas eu lieu (Entrées 8 à 11). La réactivité semble être liée à la nature donneur/accepteur des substituants portés par le groupement aryle mais aussi à la position de la substitution. En effet, alors qu'avec un trifluorométhyle en position *para* il n'a pas été possible d'obtenir les produits d'hydroalcynylation

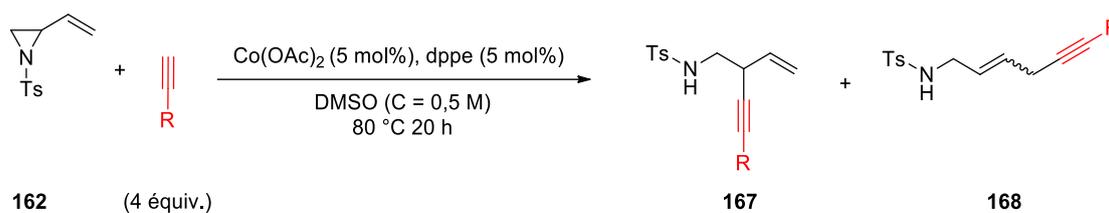
(Entrée 8), avec le même substituant en position *méta*, les produits **167n** et **168n** ont pu être isolés avec de faibles rendements, respectivement 10 et 13% (Entrée 13). De même, le groupement électroattracteur ester, lorsqu'il se trouve en *méta* sur le groupement d'aryle, a permis d'obtenir les produits d'hydroalcynylation **167o** (27%) et **168o** (25%) (Entrée 14). Cette tendance également a été observée dans le cas du méthyle. Quand celui-ci est en *para*, le rendement global est faible (25%, Entrée 7). Avec le méthyle en position *méta*, la formation des produits d'hydroalcynylation s'améliore significativement (60%, Entrée 12). Ces résultats suggèrent que les faibles rendements en produits **167p** et **168p** (12 et 12%, Entrée 15) avec l'alcyne **171p** possédant un substituant *ortho*-tolyle, sont dus à des effets électroniques qu'aux effets stériques. D'ailleurs, avec l'alcyne substitué avec un groupe 1-naphtyle, le rendement global est plutôt bon (68%, Entrée 16). Cette réaction est également compatible avec l'utilisation d'alcynes contenant un hétérocycle comme le 2-thiényne (**171r**) ou le 3-(1-tosylindolyle) (**171s**) (Entrées 17 et 18).

Tableau 22 Examen des alcynes aromatiques pour l'hydroalcynylation de la vinylaziridine **162**

Entrée	Ar	167 Rdt (%)	168 Rdt (%) (<i>E/Z</i>)	Global Rdt (%)
1	Ph (171b)	48	44 (6:1)	92
2	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ (171c)	31	33 (10:1)	64
3	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ (171d)	36	30 (7:1)	66
4	<i>p</i> -OAc-C ₆ H ₄ (171e)	41	40 (10:1)	81
5	<i>p</i> -NMe ₂ -C ₆ H ₄ (171f)	16	14 (7:1)	30
6 ^a	<i>p</i> -NMeAc-C ₆ H ₄ (171g)	27	27 (ND)	54
7	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ (171h)	12	13 (6:1)	25
8	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ (171i)	-	-	-
9	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ (171j)	-	-	-
10	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ (171k)	-	-	-
11	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ (171l)	-	-	-
12	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄ (171m)	31	29 (6:1)	60
13	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ (171n)	10	13 (4:1)	23
14	<i>m</i> -CO ₂ Et-C ₆ H ₄ (171o)	27	25 (6:1)	52
15	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ (171p)	12	12 (5:1)	24
16	 (171q)	34	34 (7:1)	68
17	 (171r)	29	32 (7:1)	61
18	 (171s)	28	25 (5:1)	53

a : **167g** et **168g** sont obtenus sous la forme d'un mélange non séparable ; ND = non déterminé

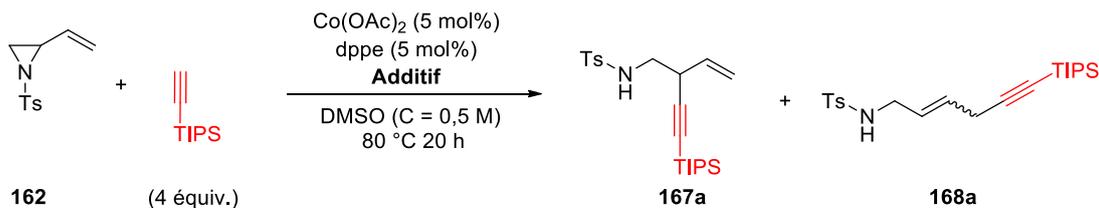
Pour les alcynes possédants un substituant aliphatique les résultats sont extrêmement décevants (**Tableau 23**). En effet, plusieurs alcynes avec des substituants azotés (Entrées 1 et 2) ou oxygénés (Entrées 3 et 4) en position propargylique ainsi qu'avec une simple chaîne carbonée comme la 1-hexyne (Entrée 5), ne participent pas à la réaction. Même le 1-éthynylcyclohex-1-ène (Entrée 6), analogue réduit du phénylacétylène, n'a pas permis de former les produits attendus. Il en est de même pour la propiolate d'éthyle, déficient en électrons (Entrée 7). D'autres essais avec des additifs tels que du zinc métallique comme agent réducteur ou une base (Et₃N, DIPA), ont également été réalisés mais sans plus de succès.

Tableau 23 Alcyne non compatibles pour l'hydroalcynylation de la vinylaziridine **162**

Entrée	Alcyne	167 Rdt (%)	168 Rdt (%)	Global Rdt (%)
1		-	-	NR
2		-	-	NR
3		-	-	NR
4		-	-	NR
5		-	-	NR
6		-	-	NR
7		-	-	NR

NR = aucune réaction

Le triisopropylsilylacétylène nous a servi de modèle pour étudier la réactivité des trialkylsilylacétylènes dans la réaction d'hydroalcynylation de la vinylaziridine **162** (Tableau 24). Nous avons montré au tout début de cette étude (voir résultats préliminaires, page 101), qu'en présence de 50 mol% de zinc en tant qu'additif, le triisopropylsilylacétylène pouvait s'additionner sur la vinylaziridine **162** (Entrée 1). En dépit d'un temps de réaction relativement long (20 h), seulement 17% de **167a** et 16% de **168a** ont été isolés. Lorsque la même réaction a été réalisée sans le Zn, aucune formation de produits n'est détectée par RMN du proton du brut réactionnel (Entrée 2). Au vu de ses résultats, nous n'avons pas jugé opportun de poursuivre l'examen de la réactivité des trialkylsilylacétylènes.

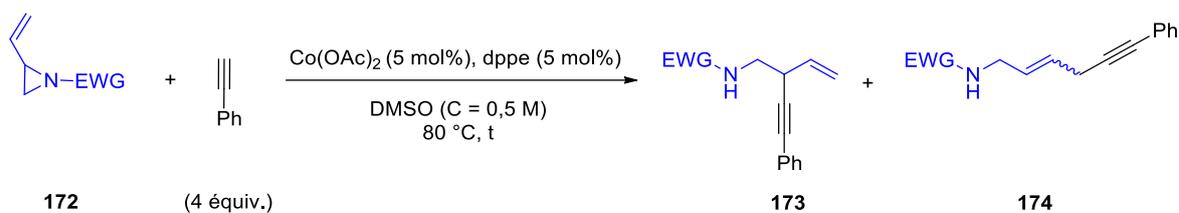
Tableau 24 Réactivité du triisopropylsilylacétylène dans la réaction d'hydroalcynylation

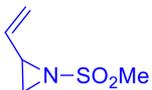
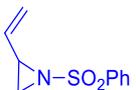
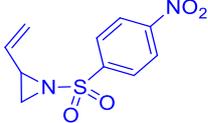
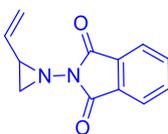
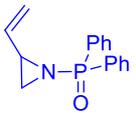
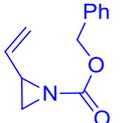
Entrée	Additif	167a Rdt (%)	168a Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1	Zn (50 mol%)	17	16 (2:1)	33
2	aucun	-	-	NR

NR = aucune réaction

III.4.2 Réactivité des vinylaziridines dans la réaction d'hydroalcynylation catalysée au cobalt

Différentes vinylaziridines faisant varier la nature du substituant de l'atome d'azote, ont été préparées et testées dans la réaction d'hydroalcynylation (**Tableau 25**). La réaction d'hydroalcynylation procède avec des rendements globaux corrects, de 50 à 64%, lorsque les vinylaziridines contenant les fonctions sulfonamides ont été engagées (Entrées 1 à 4). Le meilleur ratio entre les stéréoisomères *E* et *Z* de 15:1 a été observé pour l'ényne linéaire **174a** obtenue à partir du *N*-mésylvinylaziridine **172a** (Entrée 1). La réactivité n'est pas affectée avec les vinylaziridines possédant un groupement stériquement encombrant comme un mésityle (**172c**) ou un 2,4,6-triisopropylphényle (**172d**) (Entrées 3 et 4). Les produits d'hydroalcynylation linéaires et branchés sont obtenus dans des proportions équimolaires. La seule vinylaziridine contenant une fonction sulfonamide qui n'a permis d'obtenir les produits attendus est celle contenant le groupement nosyle (Entrée 5). Ce substrat possède une stabilité modérée ; dans les conditions de la réaction ou même à 25 °C, il se dégrade rapidement. La vinylaziridine avec un groupement électroattracteur de type phthalimidyle (**172f**), réagit lentement et après 24 h de réaction à 80 °C, seules de faibles quantités des composés **173f** et **174f** ont été isolées (Entrée 6). La nature du substituant de l'atome d'azote influe sur la réactivité mais peut aussi avoir une influence sur la sélectivité de la réaction. Avec la diphenylphosphinamidylvinylaziridine **172g**, uniquement le produit branché **173g** a été obtenu, toutefois avec un rendement modeste (27%, Entrée 7). Bien moins sélectif, le groupement benzyl carbamate (Cbz) favorise la formation du produit branché **173h** au détriment du produit linéaire **174h** (**173h/174h** = 2 :1, Entrée 8). Le composé **174h** est obtenu sous la forme du seul stéréoisomère *E* et le rendement global atteint 81%.

Tableau 25 Réactivité des vinylaziridines dans la réaction d'hydroalcynylation catalysée au cobalt

Entrée	Vinylaziridine	t (h)	173 Rdt (%)	174 Rdt (%) (E/Z)	Global Rdt (%)
1	 172a	2	32	29 (15:1)	61
2	 172b	2	24	29 (6:1)	53
3	 172c	2	36	28 (7:1)	64
4	 172d	3	23	27 (8:1)	50
5	 172e	1	-	-	dégradation
6	 172f	20	3	3	6
7	 172g	3	27	-	27
8	 172h	3	55	26 (>20:1)	81

Les vinylaziridines **172i** et **172j** qui possèdent une substitution sur la double liaison carbone-carbone, ne peuvent pas être engagés dans la réaction d'hydroalcynylation car ils subissent un autre type de transformation à partir de 60 °C (**Schéma 105**). Le produit formé est l' α -aminocétone **169**, analogue à l' α -aminocétone **169b** qui n'a pu être isolée et caractérisée (voir **Tableau 16**). Les rendements sont faibles et les aminocétone **169i** et **169j** n'ont pu être isolés avec une bonne pureté.

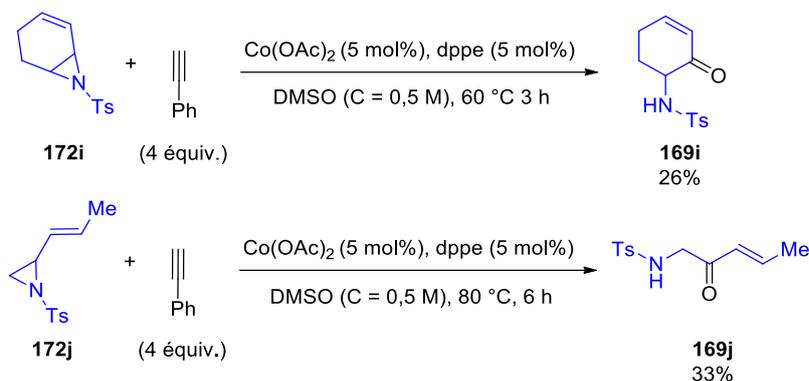


Schéma 105 Réactivité des vinylaziridines substituées

Afin de vérifier si le catalyseur au cobalt intervenait lors de la formation des produits **169**, une expérience de contrôle de la réaction thermique de **172i** sans catalyseur, a été réalisée dans le DCE à 60 °C avec le DMSO en tant que réactif (10 équiv.) (**Schéma 106**). Dans ces conditions, l'aminocétone **169i** a été isolée et caractérisée avec un meilleur rendement de 63%. Ce résultat confirme l'identification du produit de réaction secondaire entre la vinylaziridine et le DMSO.

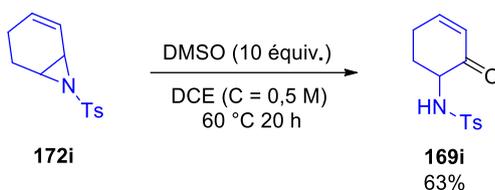


Schéma 106 Expérience de contrôle pour la formation de l'aminocétone **169i**

Pour expliquer la formation d' α -aminocétones, nous présumons que le DMSO est capable d'effectuer une attaque nucléophile régiosélective sur l'atome de carbone allylique de la vinylaziridine **172i** (**Schéma 107**). Celle-ci conduit à l'ouverture de l'hétérocycle et formation d'une base sulfonamide **A** qui peut intercepter le proton pseudo-acide allylique formant ainsi le groupement carbonyle par la libération de sulfure de diméthyle.

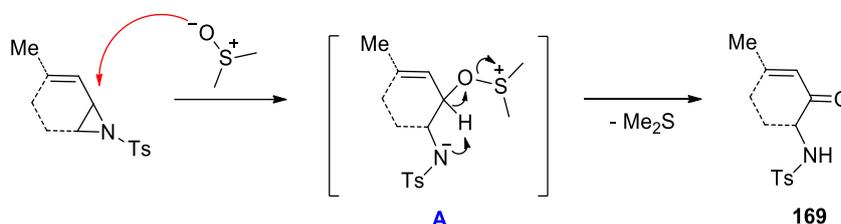


Schéma 107 Mécanisme de formation de l' α -aminocétone **169**

III.5 Etudes mécanistique de la réaction d'hydroalcynylation de vinylaziridines

Concernant le mécanisme de la réaction, trois hypothèses basées sur la nature des espèces initiales actives pouvant catalyser la réaction ont été proposées et étudiées (**Schéma 108**). Pour la première hypothèse, nous avons considéré comme étape clé un transfert monoélectronique du cobalt(II) vers la vinylaziridine qui évoluerait vers la formation d'un intermédiaire radical allyle, celui-ci pourrait expliquer l'absence de régiosélectivité de la réaction d'hydroalcynylation. Dans la deuxième hypothèse, le

catalyseur au cobalt réagirait avec la vinylaziridine provoquant l'ouverture du cycle et ainsi la formation d'un intermédiaire π -allylcobalt. Pour la troisième hypothèse, le catalyseur au cobalt serait capable d'activer le dérivé acétylénique pour générer un acétylure de cobalt pouvant s'additionner sur la vinylaziridine

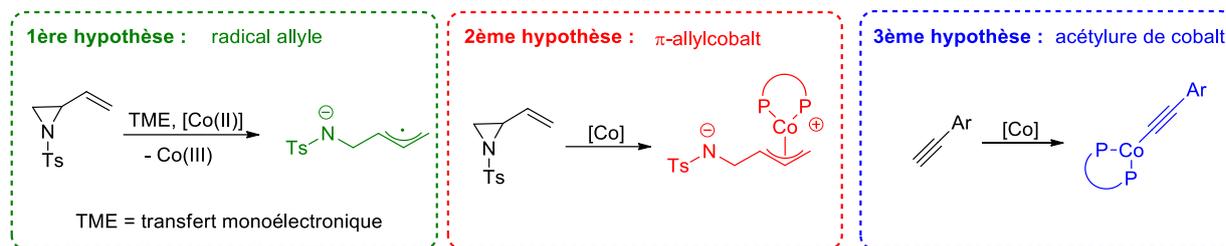


Schéma 108 Hypothèses mécanistiques concernant la formation des espèces actives en catalyse

III.5.1 Première hypothèse : transfert monoélectronique

Pendant l'étape d'optimisation, nous avons observé que $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ réagit de façon similaire au $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (**Tableau 18**). Etant donné que les complexes au nickel sont connus pour promouvoir la formation d'intermédiaires radicalaires par transfert monoélectronique,¹⁴⁸ nous avons dans un premier temps envisagé un transfert monoélectronique pour initier le mécanisme de l'hydroalcynylation de vinylaziridine décrit dans le **Schéma 109**. Le transfert d'un électron du $\text{Co}(\text{II})$ vers la vinylaziridine formerait des espèces de $\text{Co}(\text{III})$ et le radical anion **A** qui évoluerait rapidement vers la formation du radical allyle **B**. Parallèlement, l'acétylure de cobalt(III) **C** serait généré en présence d'arylacétylénique après déprotonation-métallation. Dans la dernière étape, la recombinaison entre les espèces **C** et **D** formerait les deux produits d'hydroalcynylation et espèce catalytique initiale de $\text{Co}(\text{II})$. Le ratio équimolaire entre les deux isomères énynes-1,4 qui a été observé dans la plupart des exemples, serait dû à ce nouveau intermédiaire **D** dont la réactivité ne permet généralement pas de sélectivité.

¹⁴⁸ a) Biswas, S. ; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192. b) Schley, N. D. ; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588. c) Weix, D. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767. d) Zheng, X. X. ; Du, C. ; Zhao, X. M. ; Zhu, X. ; Suo, J. F. ; Hao, X. Q. ; Niu, J. L. ; Song, M. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4002. e) Jacquet, J. ; Cheaib, K. ; Ren, Y. ; Vezin, H. ; Orio, M. ; Blanchard, S. ; Fensterbank, L. ; Desage-Ei Murr, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15030. f) Tang, S. ; Liu, Y. ; Gao, X. ; Wang, P. ; Huang, P. ; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6006. g) Kuang, Y. ; Wang, X. ; Anthony, D. ; Diao, T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2558.

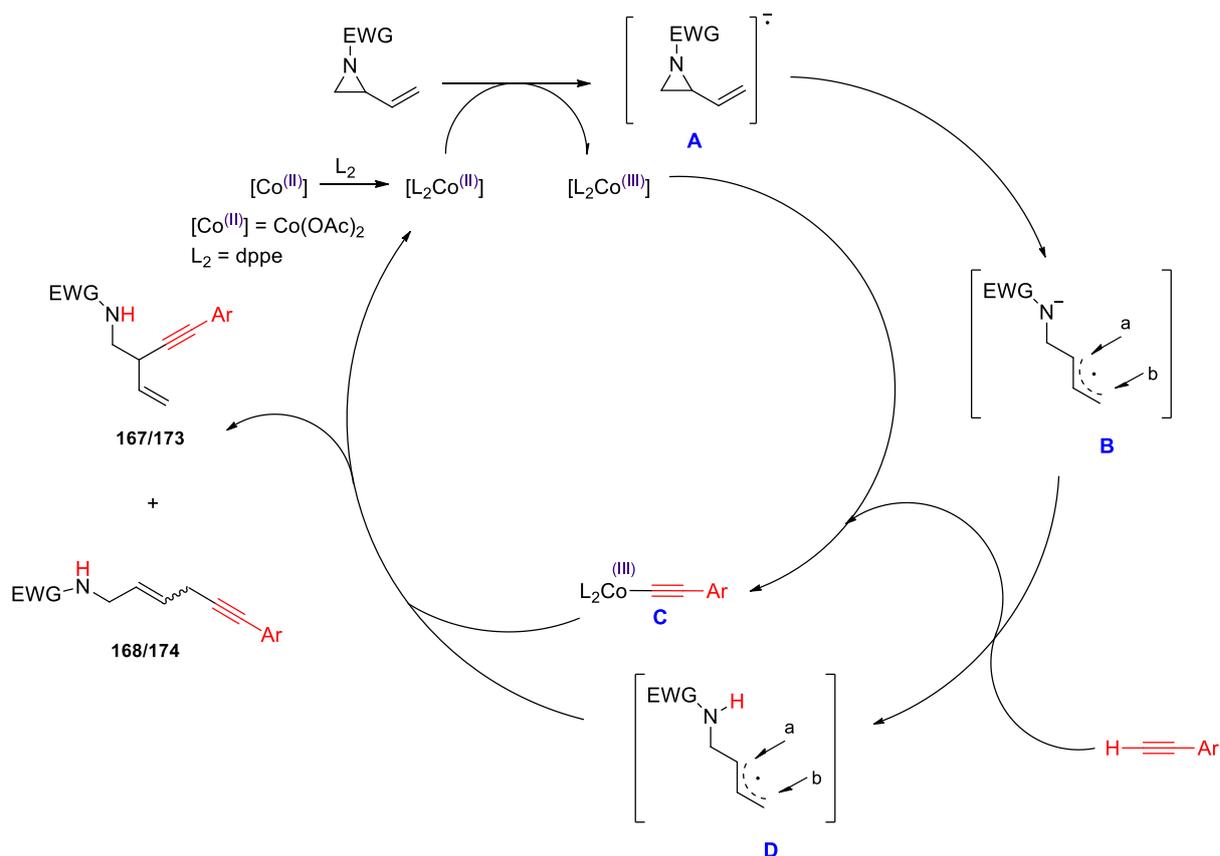


Schéma 109 Mécanisme de l'hydroalcynylation de la vinylaziridine par le transfert monoélectronique

Pour confirmer cette proposition, la réaction d'hydroalcynylation a été effectuée en présence d'un piège à radicaux tel que TEMPO (*N*-oxyde de 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine) (**Schéma 110**). Pendant cette étude, il a été montré que l'ajout de 10 mol% de TEMPO peut inhiber significativement le cours de la réaction, sans toutefois l'arrêter complètement. Ainsi, un rendement global modeste de 15% a été obtenu dans ce cas.

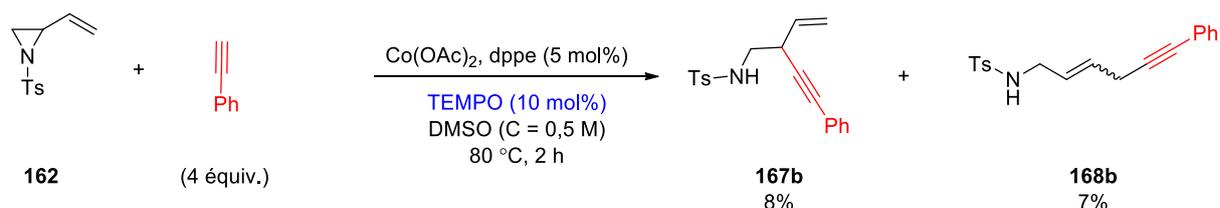


Schéma 110 Hydroalcynylation de la vinylaziridine en présence du TEMPO

Pour étudier plus en détail cette proposition mécanistique, des mesures électrochimiques ont été réalisées dans le DMSO, à 20 °C, en présence de nBu_4NPF_6 avec un système à trois électrodes (cathode, anode et électrode de référence (Ag/AgCl)) calibré par rapport au potentiel électrochimique standard du ferrocène. Deux anodes : platine et carbone ont été testées et un voltampérogramme cyclique satisfaisant a été obtenu avec l'anode de carbone. Les mesures sont réalisées tout d'abord séparément pour chaque composant de la réaction : une solution de catalyseur de cobalt ($C = 10^{-3}$ mol/L, $Co(OAc)_2$ et dppe), une solution de vinylaziridine ($C = 10^{-3}$ mol/L) et une solution de phénylacétylène ($C = 10^{-3}$ mol/L). 4 cycles redox ont été réalisés pour tester la stabilité électrochimique de chaque composé. Ayant déterminé les potentiels initiaux, les données ont été superposées sur un voltampérogramme général (**Figure 1**). Nous

pouvons noter que la présence de l'un ou l'autre réactif ne change pas les valeurs de potentiels électrochimiques lorsque toutes les trois solutions ont été mélangées. Sur la base de ces données expérimentales, nous pouvons conclure que l'oxydation de Co(II) en Co(III) n'est pas réversible dans ces conditions, celle-ci demande un courant électrique supplémentaire pour revenir à l'espèce de Co(II) initiale. L'autre observation inattendue consiste dans le grand écart ($\Delta E_{we} = 1,97$ V) entre le pic de vinylaziridine réduct et pic d'oxydation de Co(III). Les voltampérogrammes cycliques des substrats organiques restent réversibles, autrement-dit les espèces organiques réduites semblent être stables. Toutes ces observations sont en contradiction avec le mécanisme proposé impliquant un transfert monoélectronique dans la réaction d'hydroalcylation. De plus, la recombinaison de deux espèces radicalaires différentes, c'est-à-dire ayant des constantes de stabilité différentes, est souvent improbable. Sur la base de ces données, le mécanisme proposé dans le **Schéma 109** est rejeté.

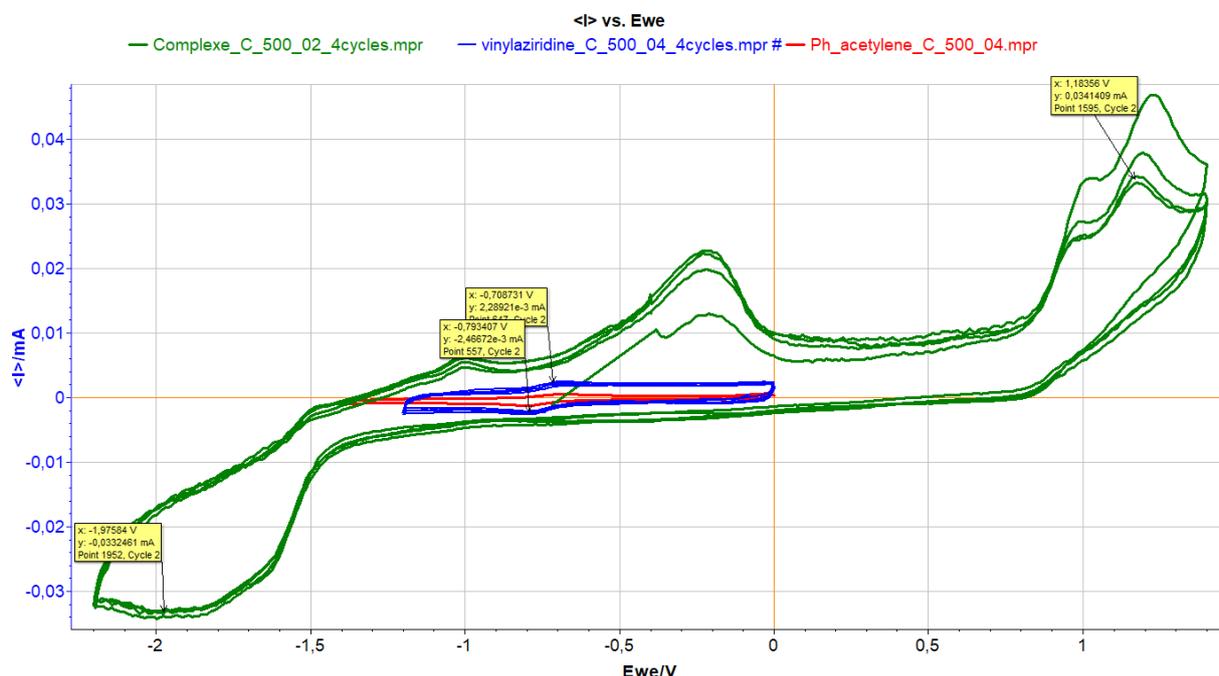


Figure 1 Voltampérogramme cyclique des trois composants de la réaction d'hydroalcylation

III.5.2 Deuxième hypothèse : formation d'intermédiaire π -allylcobalt

Des expériences de contrôle ont été réalisées pour vérifier la deuxième hypothèse qui suggère la formation d'intermédiaire π -allylcobalt par réaction entre la vinylaziridine et le catalyseur au Co(II). Le fait qu'aucune trace de produit d'hydroalcylation **176** n'ait été observée lorsque la réaction est réalisée avec la phénylaziridine **175** au lieu de vinylaziridine **162** pourrait étayer cette hypothèse (**Schéma 111**).

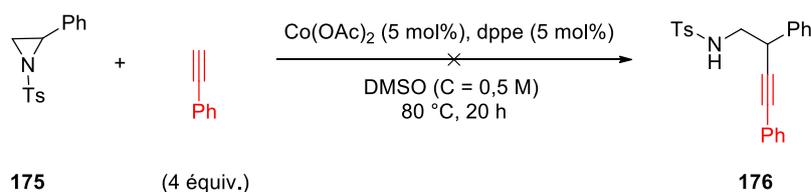


Schéma 111 Expérience de contrôle avec la phénylaziridine

Si le cobalt serait capable de réagir avec la vinylaziridine pour donner un intermédiaire π -allylcobalt, la fonction amidure de cet intermédiaire devrait déprotoner un pronucléophile, pour générer un nucléophile qui s'additionnerait sur le π -allylcobalt. Ce type de réaction s'effectuant via un intermédiaire π -allylmétal, est bien documenté notamment avec le palladium comme catalyseur.¹⁴⁹ Cependant, lorsque la réaction a été effectuée en présence de diméthyle malonate ($pK_a \approx 13$) à la place du phénylacétylène, aucune réaction d'alkylation n'a été observée (**Schéma 112**). Seule une dégradation complète de la vinylaziridine **162** se produit après 20 h de chauffage à 80 °C. Ce résultat nous incline à exclure le mécanisme impliquant un intermédiaire π -allylcobalt.

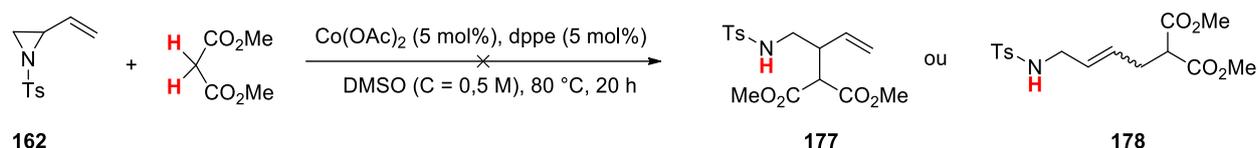


Schéma 112 Réaction entre la vinylaziridine et le diméthyle malonate catalysée au cobalt

II.5.3 Troisième hypothèse : acétylure de cobalt

Pour notre troisième hypothèse mécanistique, la première étape serait la formation de complexe avec le dppe **A** qui joue le rôle de pré-catalyseur (**Schéma 113**). Le choix du DMSO comme solvant pour cette transformation repose sur son aptitude à la coordination au métal pour réaliser la dissociation d'un des acétates et occuper un site de coordination formant l'intermédiaire cationique **B**. **B** réagirait avec l'alcyne pour former un acétylure au cobalt **C**. Cet acétylure pourrait complexer la vinylaziridine : soit par l'hétéroatome (intermédiaire **C1**) soit par la double liaison carbone-carbone (intermédiaire **C2**). Ces deux intermédiaires seraient probablement en équilibre selon de la nature du groupement électroattracteur porté par l'azote. C'est ce qui a été observé expérimentalement où celui-ci influe sur le ratio des produits branché/linéaire. L'addition de l'acétylure génère les intermédiaires **D1** et **D2** qui, après protonolyse, forment les produits d'hydroalcynylation **167/173** et **168/174** et régénère le catalyseur **A**. Ce mécanisme s'accommode des résultats expérimentaux : degré d'oxydation du cobalt constant au cours de cycle catalytique, formation des produits linéaires/branchés et nécessité d'utiliser le DMSO comme solvant dissociant.

¹⁴⁹ a) Ibuka, T. ; Mimura, N. ; Aoyama, H. ; Akaji, M. ; Ohno, H. ; Miwa, Y. ; Taga, T. ; Nakai, K. ; Tamamura, H. ; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 999. b) Trost, B. M. ; Bunt, R. C. ; Lemoine, R. C. ; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968. c) Trost, B. M. ; Osipov, M. ; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15800.

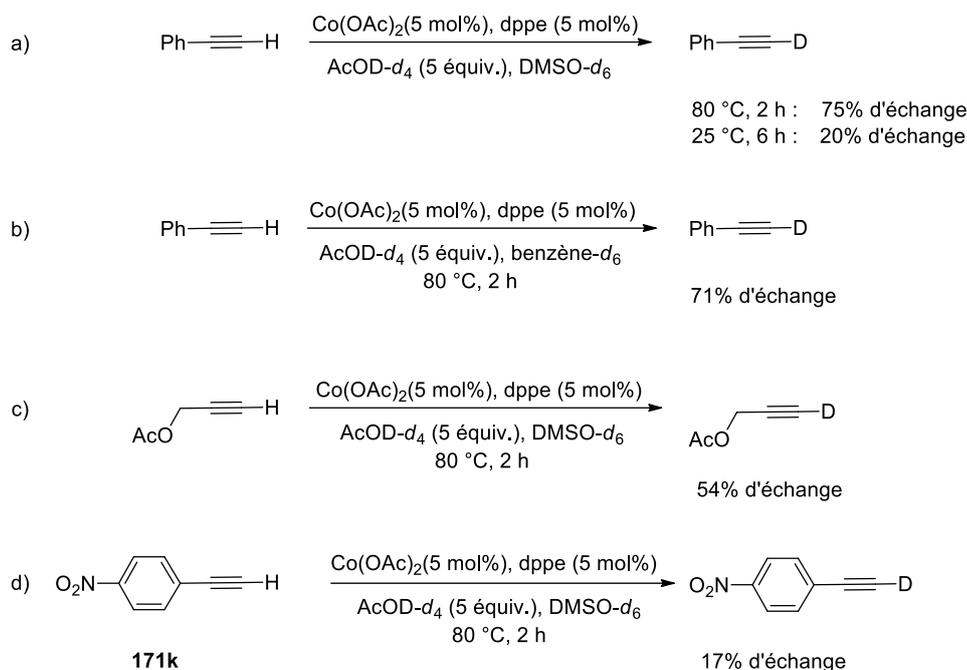


Schéma 114 Expériences d'échange proton–deutérium

III.6 Application synthétique et transformation de produits d'hydroalcynylation en composés hétérocycliques

III.6.1 Iodocyclisation du produit branché

Les produits d'hydroalcynylation de vinylaziridines sont des synthons intéressants contenant une fonction amine ainsi qu'une double et une triple liaison carbone-carbone. Ceux-ci pourraient être utilisés pour la préparation de composés *N*-hétérocycliques tels que des dérivés de pyrrolidine ou d'azépine, motifs que l'on retrouve dans un certain nombre de molécules d'intérêt biologique ou dans les produits naturels.¹⁵⁰

Avec l'ényne branchée **167b**, il a été envisagé de réaliser une réaction de *N*-cyclisation permettant la synthèse de dérivés de la pyrrolidine. Après différents essais infructueux, une iodocyclisation a été effectuée en traitant **167b** avec du diiode dans l'acétonitrile en présence de K_2CO_3 et $AgOAc$ (Schéma 115).¹⁵¹ La formation du produit a été suivie par chromatographie sur couche mince et après 12 h de réaction à 25 °C, la conversion de **167b** est totale. Il n'a pas été possible d'isoler le produit formé par chromatographie sur gel de silice, celle-ci donnant de nombreux produits de dégradation et ce malgré l'addition de 5% Et_3N dans l'éluant. En remplaçant la silice par de l'alumine neutre, nous avons pu isoler le produit et le caractériser. Il s'agit de la dihydropyrrolidine **179** obtenue avec un rendement de 44%. Il est important de préciser que la stabilité de **179** est strictement dépendante de la quantité d'électrophile engagé dans la réaction, celle-ci nécessite un léger excès d'iode pour optimiser le rendement. Le produit isolé **179** dans les conditions décrites ci-dessus reste assez stable et peut être stocké à 5-10 °C pour une longue

¹⁵⁰ a) Snow, G. A. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 571. b) Thurston, D. E. ; Bose, D. S. ; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 433. c) Tomasi, S. ; Renault, J. ; Martin, B. ; Duhieu, S. ; Cerec, V. ; Le Roch, M. ; Uriac, P. ; Delcros, J.-G. ; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7647. d) Zhuang, C. ; Miao, Z. ; Zhu, L. ; Dong, G. ; Guo, Z. ; Wang, S. ; Zhang, Y. ; Wu, Y. ; Yao, J. ; Sheng, C. ; Zhang, W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9630.

¹⁵¹ Ding, C. H. ; Dai, L. X. ; Hou, X. L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9586.

période (≥ 6 mois) sans dégradation observable. De manière surprenante, le produit aromatique tel que pyrrole *N*-tosylé **180**, n'a pas pu être obtenu par oxydation avec le DDQ.

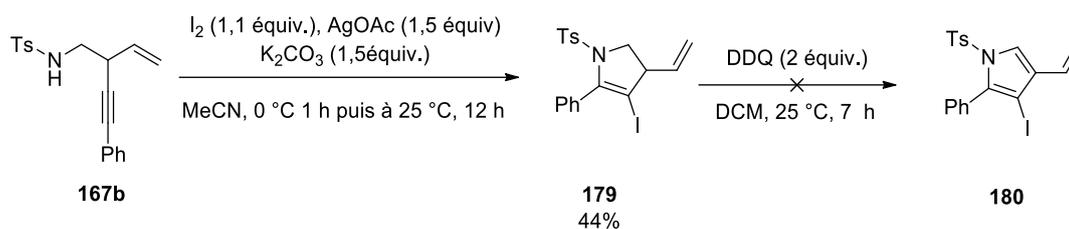


Schéma 115 Iodocyclisation de l'ényne branchée **167b** pour la synthèse de dérivé du dihydropyrrole

III.6.2 Transformation de produit linéaire en hétérocycle bicyclique

Le produit linéaire **168b** possédant une double liaison C-C majoritairement de géométrie *E*, la réaction d'iodocyclisation dans les mêmes conditions que précédemment n'est pas possible. Donc pour valoriser ce produit, nous nous sommes intéressés à la cycloisomérisation d'énynes-1,6. Les substrats **181** ont été préparés par *N*-alkylation avec les bromures de propargyle, suivi d'un couplage de Sonogashira avec iodobenzène pour **181c** (**Schéma 116**).

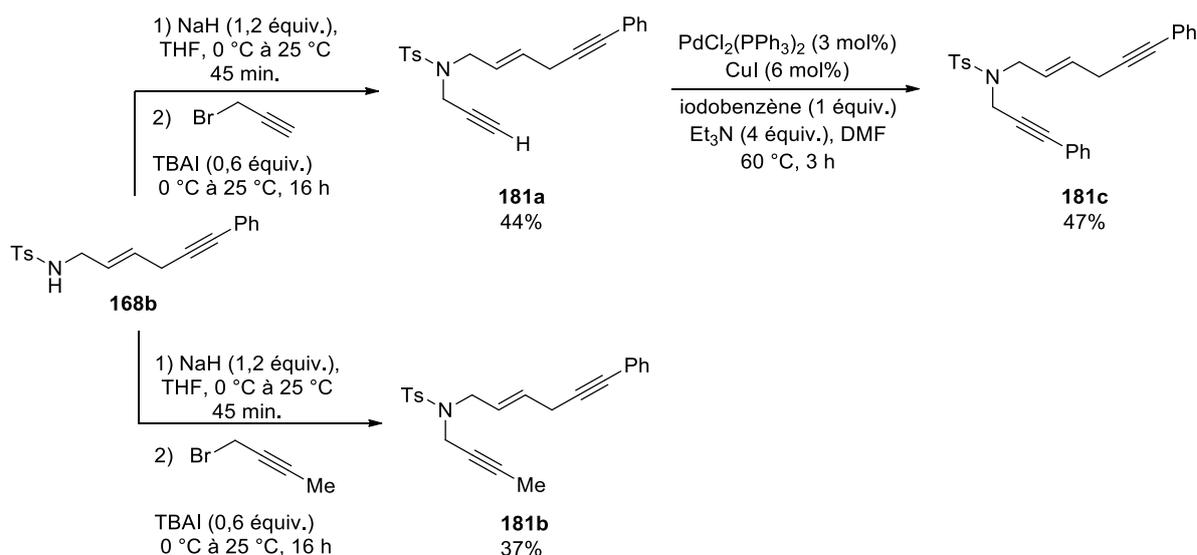
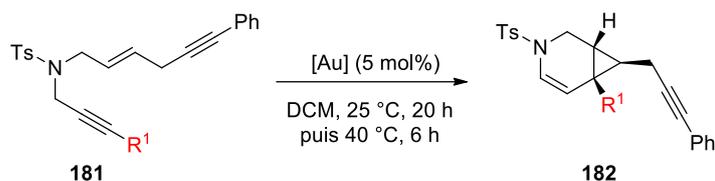


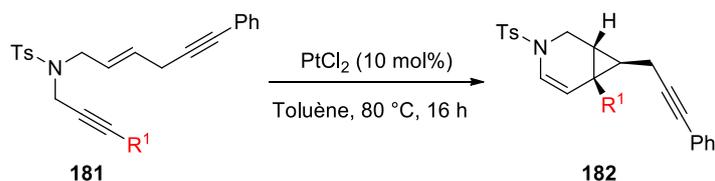
Schéma 116 Préparations des énynes 1,6 pour la cycloisomérisation

Les substrats **181** ont été testés dans une réaction de cycloisomérisation dans un premier temps en utilisant un catalyseur d'or (**Tableau 26**). Avec [Au(PPh₃)Cl] associé au sel d'argent AgBF₄ pour générer l'espèce cationique d'or, active en catalyse, aucune réaction n'a été observée à 25 °C malgré des temps de réaction longs (Entrées 1 et 3). Un chauffage à 40 °C se traduit par la dégradation complète des substrats **181**. L'utilisation du complexe [Au(PPh₃)NTf₂] qui permet de s'affranchir de l'ajout du sel d'argent, n'a pas non plus permis d'isoler le produit attendu **182** (Entrées 3 et 4). Seul avec le substrat **181b** substitué par un méthyle, des traces de produits ont été détectées par RMN du proton du brut réactionnel, avec des produits de décomposition. La purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis d'isoler le cycloisomère **182** (Entrée 5).

Tableau 26 Essais de cycloisomérisation catalysée à l'or des substrats polyinsaturés **181**

Entrée	R ¹	[Au]	182 Rdt (%)
1	H (181a)	[Au(PPh ₃)Cl, AgBF ₄	-
2	Me (181b)	[Au(PPh ₃)Cl, AgBF ₄	-
3	Ph (181c)	[Au(PPh ₃)Cl, AgBF ₄	-
4	H (181a)	[Au(PPh ₃)](NTf ₂)	-
5	Me (181b)	[Au(PPh ₃)](NTf ₂)	Traces

En raison de la rapide dégradation des substrats polyinsaturés **181** en présence d'un catalyseur d'or cationique, nous avons opté pour la catalyse au platine.¹⁵² Avec 10 mol% de PtCl₂, le substrat **181a** possédant l'alkyne terminal n'a donné aucun produit de cycloisomérisation après 16 h à 80 °C dans le toluène (Entrée 1, **Tableau 27**). Lorsque R¹ est différent de H (substrats **181b** et **181c**), les mêmes conditions ont conduit à la formation des produits **182** qui, cette fois, ont pu être isolés bien que ce soit avec des rendements modérés, respectivement 37 et 35% (Entrées 2 et 3). Néanmoins, seulement **182c** a été obtenu avec une bonne pureté pour une caractérisation complète. Le produit **182c** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Les réactions des substrats **181** s'effectuent avec des conversions complètes mais des processus de dégradation sont importants dans ce cas.

Tableau 27 Cycloisomérisation des substrats polyinsaturés **181** catalysée au platine

Entrée	R ¹	182 Rdt (%)
1	H (181a)	-
2	Me (181b)	37
3	Ph (181c)	35

¹⁵² Fürstner, A. ; Stelzer, F. ; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863.

Conclusion

Nous avons développé une réaction originale d'hydroalcynylation de vinylaziridines catalysée au cobalt qui conduit en général à la formation d'énynes branchées et linéaires. Ces produits sont des synthons intéressants pour accéder à des molécules d'intérêt biologique et leur potentiel synthétique a été brièvement investigué.

Au cours des études préliminaires, nous avons utilisé un système catalytique se composant d'acétate de cobalt(II), du ligand dppe et de zinc comme agent de réduction pour former des espèces actives de cobalt(I). Cependant, l'optimisation de la réaction a montré que l'ajout du zinc n'était pas une nécessité, même si cela permet de réduire les températures de réaction. Le criblage d'une gamme variée de ligands a montré que le dppe permet d'atteindre les meilleurs rendements. Alors que la nature du ligand influe considérablement sur le rendement global, celui-ci n'affecte pas de manière significative la sélective des isomères linéaire/branché qui reste proche de 1:1. Pourtant l'utilisation de ligands chiraux a permis d'obtenir l'isomère branché énantiomériquement enrichi, cependant l'excès énantiomérique reste modeste (32% ee). Le solvant de la réaction d'hydroalcynylation est également important étant donné que seules les expériences réalisées dans le DMSO ont permis d'obtenir les produits d'hydroalcynylation. Cependant, ce solvant est également à l'origine d'une réaction secondaire d'oxydation de vinylaziridines en aminocétones, observée dans quelques exemples.

L'examen de l'étendue de cette transformation a permis d'en définir les limites. Ainsi, les arylacétylènes riches en électrons sont les partenaires les plus réactifs pour la réaction d'hydroalcynylation de vinylaziridines. Les autres dérivés acétyléniques tels que les alcynes aliphatiques ou les dérivés du phénylacétylène avec des groupements électroattracteurs en position *para* ou *ortho* ne sont pas propices à réagir. Par contre, lorsque les mêmes groupements sont en position *méta*, la réaction devient possible. Les tests réalisés avec différentes vinylaziridines ont montré que le groupement électroattracteur porté par l'atome d'azote influence non seulement la réactivité mais aussi sur le ratio entre les produits branchés et linéaires. Alors qu'avec les vinylaziridines substituées par un groupement sulfonamide, les produits branché et linéaire sont toujours obtenus avec un ratio équimolaire, celles ayant un groupement diphenylphosphinamide ou benzylcarbamate donnent majoritairement le produit branché.

Afin d'appréhender le mécanisme de la réaction d'hydroalcynylation, des études et expériences de contrôle ont été réalisées. Celles-ci ont permis d'exclure des mécanismes mettant en jeu un transfert monoélectronique du cobalt vers la vinylaziridine ou la formation d'intermédiaires π -allylcobalt. L'hypothèse concernant la formation d'un acétylure de cobalt est considérée à l'heure actuelle, la plus satisfaisante étant donné que des expériences d'échange proton-deutérium ont mis en évidence leur formation. Cependant, la formation d'un acétylure de cobalt reste certainement une étape préalable de l'hydroalcynylation de vinylaziridines

Chapitre IV : Réactions d'allylation catalysées au cobalt

IV.1 Contexte du projet

Les réactions d'allylation sont des transformations intéressantes et importantes en synthèse organique car les motifs allyles peuvent être facilement et efficacement transformés en nombreuses fonctions utiles.¹⁵³ L'addition des groupements allyles sur un composé carbonylé, une imine ou une oléfine activée par un groupe électroattracteur ou par une tension de cycle, permet non seulement la formation d'une liaison carbone-carbone mais aussi la création d'un centre stéréogène. Alors que les organomagnésiens ou organolithiens sont des réactifs de choix pour effectuer ce type de transformation, d'autres réactifs : allylboranes, allylsilanes ou allylstannanes sont également employés et donnent de bons résultats pour des allylations énantiosélectives.

Les premiers exemples d'allylations énantiosélectives d'un groupement carbonyle, ont été développés en utilisant des allylboranes chiraux, ceux-ci sont réalisés avec une quantité stœchiométrique d'agent d'allylation.¹⁵⁴ Ainsi, l'utilisation des *B*-allyldiisopinocamphéyl boranes (Ipc₂B(allyl)) pour former des alcools homoallyliques avec une pureté optique élevée est devenue une méthode très utilisée dans les synthèses totales de produits naturels.¹⁵⁵

Les allylations d'une fonction carbonyle ou imine sont également possibles en présence d'un promoteur utilisé en quantité catalytique. Il existe deux façons principales de contrôler la stéréochimie de la réaction avec un catalyseur chiral interagissant soit avec le carbonyle soit avec le réactif d'allylation (**Schéma 117**). Dans le premier cas, le catalyseur chiral est généralement un acide de Lewis dont le rôle est d'activer l'électrophile dans un environnement chiral.¹⁵⁶ Au contraire, dans le deuxième cas en tant que base de Lewis chirale, le promoteur est principalement utilisé pour activer le partenaire allylique.¹⁵⁷

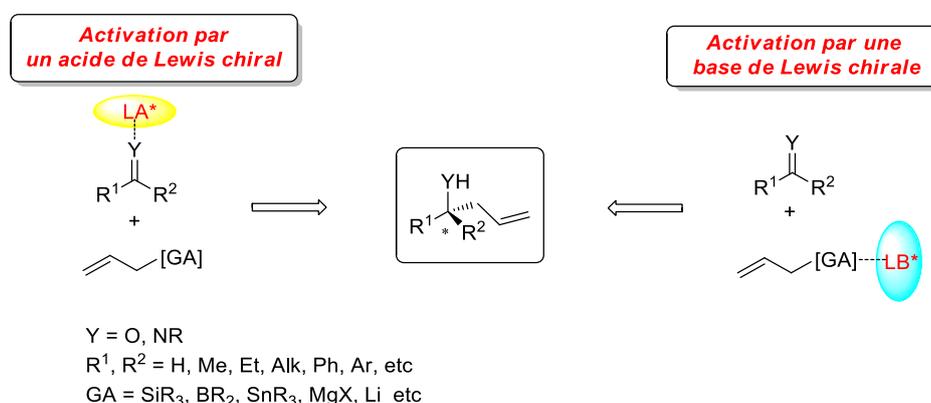


Schéma 117 Mode d'activation du promoteur chiral pour les réactions d'allylation (GA = groupe activant)

Une autre façon d'obtenir un agent d'allylation suffisamment réactif pour pouvoir s'additionner de manière énantiosélective sur une fonction carbonyle, imine ou alcène activé requiert l'utilisation de

¹⁵³ a) Denmark, S. E. ; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. b) Yus, M. ; González-Gómez, J. C. ; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7774.

¹⁵⁴ a) Herold, T. ; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 768. b) Jadhav, P. K. ; Bhat, K. S. ; Perumal, T. ; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432.

¹⁵⁵ a) Hanessian, S. ; Auzzas, L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 261. b) Martinez-Solorio, D. ; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4095.

¹⁵⁶ a) Ishiyama, T. ; Ahiko, T. ; Miyaoura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12414. b) Murata, Y. ; Takahashi, M. ; Yagishita, F. ; Sakamoto, M. ; Sengoku, T. ; Yoda, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6182.

¹⁵⁷ a) Denmark, S. E. ; Coe, D. M. ; Pratt, N. E. ; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161. b) Zhang, X. ; Chen, D. ; Liu, X. ; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5227. c) Huang, J. ; Wang, J. ; Chen, X. ; Wen, Y. ; Liu, X. ; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 287.

catalyseurs métalliques. En choisissant la bonne combinaison entre un sel métallique, au bon degré d'oxydation, et un composé allylique, il est possible de former des espèces $[M(\sigma\text{-allyl})]$ ou $[M(\pi\text{-allyl})]$, où l'allyle aura un caractère nucléophile (**Schéma 118**). L'interaction avec l'électrophile s'effectue généralement par un état de transition cyclique à 6 chaînons de type Zimmerman-Traxler **B** qui permet de contrôler la stéréochimie du produit final en présence d'un ligand chiral associé au métal.

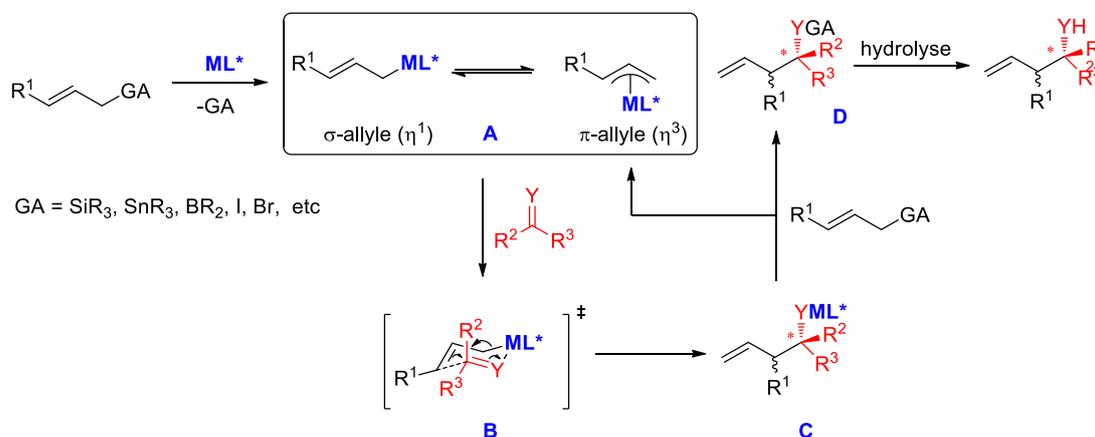


Schéma 118 Activation de dérivés allyliques par un catalyseur métallique pour des réactions d'allylation

Récemment, quelques exemples de réaction d'allylation énantiosélective catalysée au cobalt ont été publiés. En 2015 l'équipe de Zhao a développé l'allylation énantiosélective d'alcènes hétérocycliques **183** (**Schéma 119**).¹⁵⁸ La structure du produit final de cette réaction peut varier selon la nature du Co(II) utilisé. Par exemple, un complexe de cobalt ne possédant pas de ligand a conduit à la formation des dérivés allyliques **184** où la structure bicyclique est conservée. D'autre part, l'ajout d'une diphosphine permet de réaliser une l'allylation et l'ouverture de l'hétérocycle pour former un alcool ou une amine **185**. Lorsque cette transformation est faite avec un ligand chiral comme le (*S,S*)-bdpp, les produits d'allylation **185** sont obtenus avec une pureté optique remarquable (94-98%).

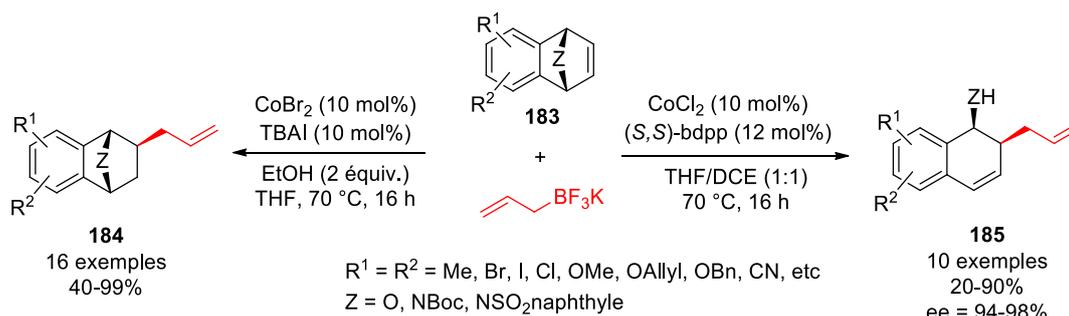


Schéma 119 Réactions d'allylation d'alcènes hétérocycliques catalysées au cobalt

Pour expliquer cette différence de réactivité, les auteurs proposent qu'après l'attaque nucléophile de l'allylcobalt **A** sur l'hétérocycle, l'intermédiaire **B** peut évoluer de manière différente selon les conditions opératoires (**Schéma 120**). En l'absence de ligand pour stabiliser cet intermédiaire et présence d'une source de proton (éthanol), une protodémétallation rapide conduit au produit **184**. Par contre, si l'intermédiaire **B** est suffisamment stabilisé par un ligand, une étape de $\beta\text{-O}(M)\text{-élimination}$ se produirait

¹⁵⁸ Huang, Y. ; Ma, C. ; Lee, Y. X. ; Huang, R. Z. ; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13696.

pour former l'alcoolate ou amidure de cobalt **C**. Celui-ci, en présence d'autre molécule de l'allyltrifluoroborate de potassium, donnerait **D** et régènerait l'allylcobalt **A**. Lors du traitement de la réaction, l'intermédiaire **D** subirait une hydrolyse pour former le produit d'allylation **185**.

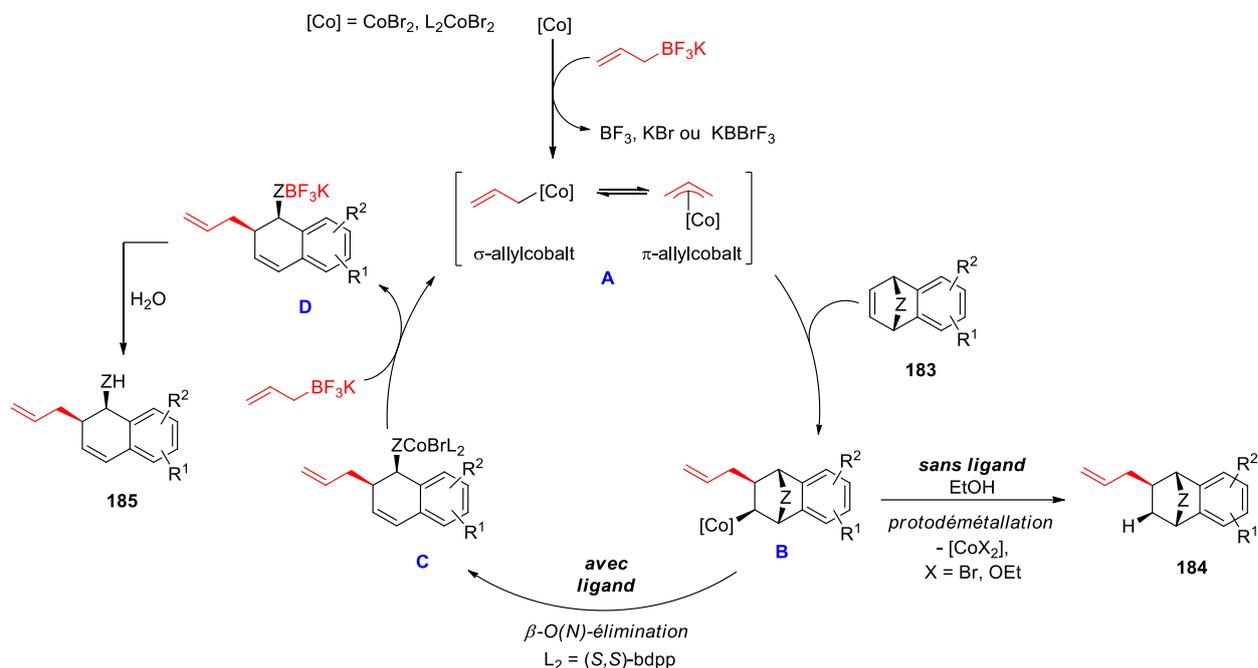


Schéma 120 Influence du ligand sur la chimiosélectivité de la réaction d'allylation d'alcènes bicycliques **183**

Un autre exemple intéressant d'allylation asymétrique d'alcènes hétérobicycliques catalysée au cobalt a été publié par l'équipe de Chen en 2018 (**Schéma 121**).¹⁵⁹ La génération *in situ* un organozincique à partir d'un halogénure d'allyle permet une transmétallation du groupement allyle sur le complexe de cobalt(I) coordiné à une bis(phosphine) chirale. Il est important de préciser que cette réaction est non seulement possible avec des halogénures d'allyles mais également des halogénures de benzyles. Ainsi, l'utilisation de CoCl₂, (S,S)-bdpp, du zinc métallique et éventuellement, ZnCl₂ ayant été identifié comme le plus efficace, permet de réaliser une ouverture asymétrique d'oxabenzonorbornadiènes **183a**. Les produits de la réaction **185a** sont généralement isolés avec de bons rendements ainsi que des excès énantiomériques remarquables. Avec les substrats de type azabenzonorbornadiènes **183b**, la réaction s'effectue avec conservation de la structure hétérobicyclique. L'introduction du groupement benzyle donnant les produits **184b**, s'effectue avec des rendements satisfaisants et un excès énantiomérique légèrement plus faible (86% ee). Par contre, seul un exemple d'allylation est décrit avec un rendement bien faible (40%) et le produit d'allylation **184b** est obtenu sous forme racémique. Pour expliquer la différence de réactivité entre oxa- et azabenzonorbornadiènes, il est proposé qu'en série « oxa- », l'hétéroatome interagit avec l'acide de Lewis ZnCl₂ plus favorablement par rapport à la série « aza- », par conséquence l'affaiblissement de la liaison C-O favoriserait l'ouverture d'hétérocycle.

¹⁵⁹ Li, Y. ; Chen, J. ; He, Z. ; Qin, H. ; Zhou, Y. ; Khan, R. ; Fan, B. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1108.

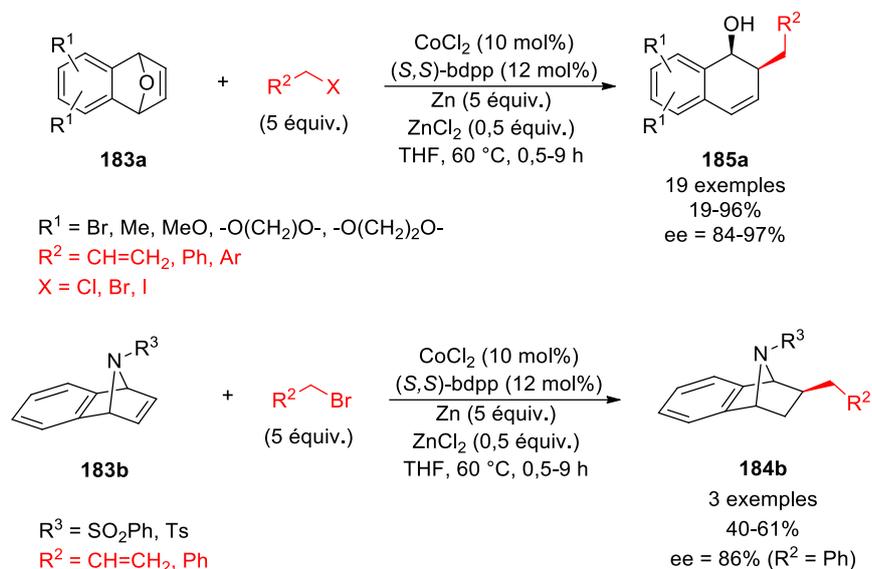


Schéma 121 Alkylation asymétrique d'alcènes hétérobicycliques en utilisant un organozincique généré *in situ*

L'équipe de Zhang a montré que la réaction d'allylation énantiosélective des cétimines cyclique appauvris en électrons **186** en présence du catalyseur de Co(II) préparé *in situ* à partir de $Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ et le ligand chiral PhBOX, peut s'effectuer de manière efficace avec des rendement assez élevés pour les produits d'allylation **187** ainsi qu'avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 99% (**Schéma 122**).¹⁶⁰

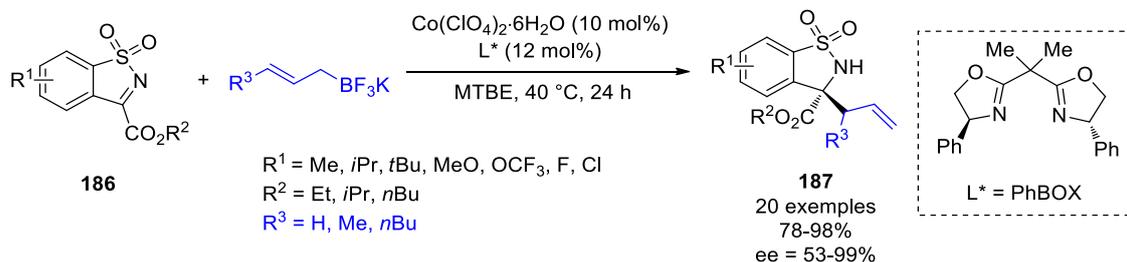


Schéma 122 Allylation énantiosélective de cétimines cycliques catalysée au cobalt

Les auteurs proposent différents états de transitions susceptibles de rendre compte de l'induction de chiralité sans toutefois décrire le mécanisme global (**Schéma 123**). Il est suggéré que le catalyseur au cobalt pourrait jouer un rôle d'acide de Lewis et donc participer à l'activation du groupement imine (**A**) ou former un intermédiaire allylcobalt (**B**). Un effet non linéaire positif observé au cours d'expériences utilisant un ligand chiral de pureté optique variable, pourrait indiquer que la réaction évolue favorablement avec le complexe au cobalt associé avec l'un des énantiomères du ligand. Sur la base de ces résultats, un état de transition bimétallique **C** où le métal jouerait un double rôle a été finalement proposé.

¹⁶⁰ Wu, L. ; Shao, Q. ; Yang, G. ; Zhang, W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1241.

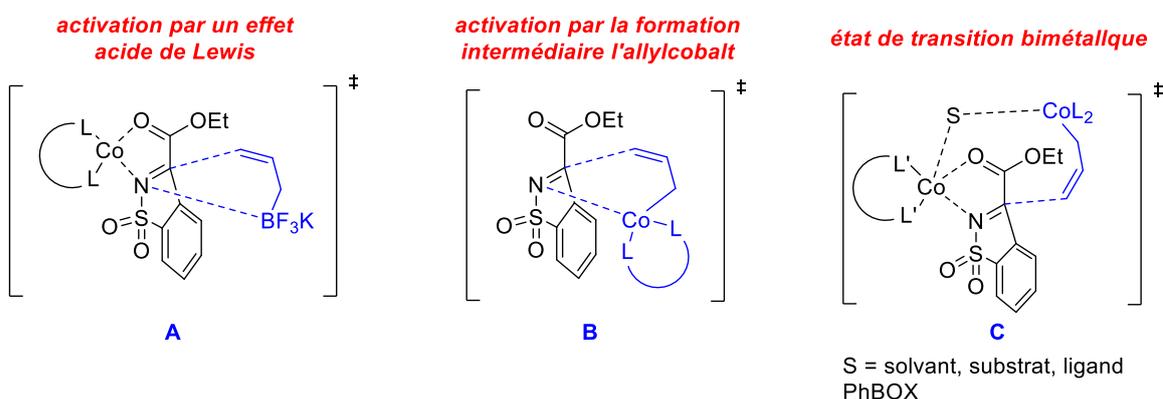


Schéma 123 Différentes hypothèses mécanistiques concernant l'allylation des cétimines cycliques

Même s'il ne s'agit pas de réactions d'allylation, il est intéressant de mentionner que des systèmes catalytiques au Co(II) donnent de bons résultats pour l'arylation ou vinylation asymétrique de composés carbonylés ou des cétimines cycliques en utilisant les acides arylboroniques **188** (Schéma 124A)¹⁶¹ ou vinylboroniques **190** (Schéma 124B).¹⁶²

Schéma A

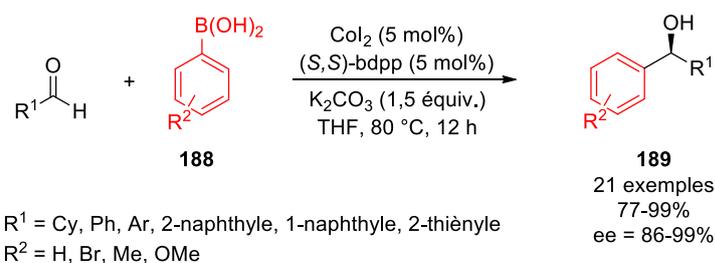


Schéma B

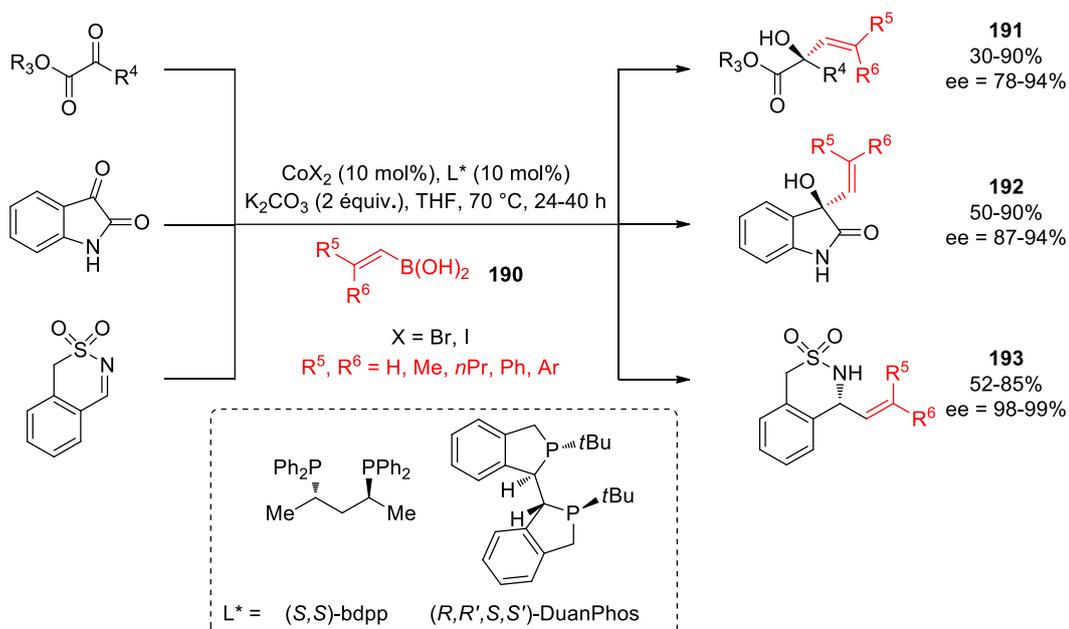


Schéma 124 Addition d'acides organoboroniques sur les fonctions carbonyle ou cétime catalysées au Co(II)

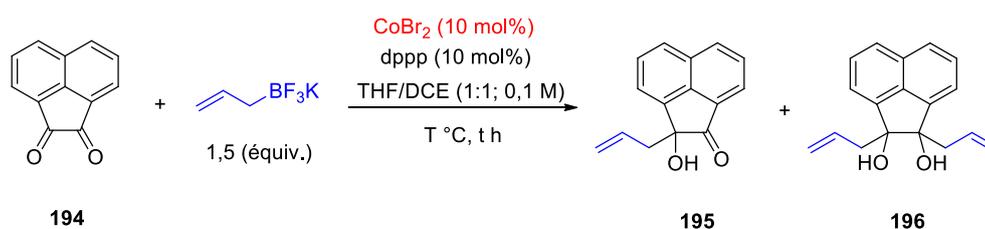
¹⁶¹ Karthikeyan, J. ; Jegannmohan, M. ; Cheng, C. H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8989.

¹⁶² Huang, Y. ; Huang, R. Z. ; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6571.

IV.2 Réaction d'allylation d'une dione-1,2 catalysée au cobalt

IV.2.1 Etude préliminaire : optimisation des conditions

Dans ce projet, nous sommes focalisés d'un premier temps sur un substrat contenant une fonction carbonyle activée sous forme d'une dione-1,2. La dione-1,2 aromatique **194** nous a semblé d'être un bon substrat modèle (**Tableau 28**). Le premier essai de catalyse a été réalisé en utilisant les conditions décrites par Zhao,¹⁵⁸ pour lesquelles il y aurait formation d'un allylcobalt. Ainsi, la dione **194** a été chauffée à 80 °C avec 1,5 équivalent d'allyltrifluoroborate de potassium en présence de CoBr₂ avec le dppp dans un mélange THF/DCE (1:1). Après 2 h, nous avons observé la formation de deux produits qui n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et dont les rendements indiqués dans le **Tableau 28** sont calculés à partir des spectres RMN du proton. Il s'agit des produits de mono et double allylation, **195** et **196** respectivement. Ceux-ci ont été isolés avec le ratio **195/196** = 2:1 (Entrée 1). Ce résultat nous a montré que le nucléophile formé dans ces conditions est suffisamment actif pour réaliser l'attaque sur le carbonyle de la dione **194** ou de l'hydroxycétone **195**. C'est pour cette raison qu'il a été intéressant de vérifier si la réaction de la double allylation pourrait s'effectuer de façon complète en augmentant la quantité de l'agent d'allylation. En utilisant 3 équivalents d'allyle trifluoroborate de potassium, les deux produits ont été toujours formés mais cette fois ci avec un ratio en faveur du produit de double allylation (**195/196** = 1:2, Entrée 2). La diminution de la température permet d'augmenter la sélectivité de la réaction en diminuant la quantité du produit **196**. Ainsi, l'alcool homoallylique **195** a été obtenu comme produit majoritaire avec le ratio 7:1 après 2 h à 60 °C (Entrée 3). À 40 °C, seule la réaction de monoallylation se produit et le composé monoallylé **195** a été isolé avec un rendement de 89% (Entrée 4). Il est également possible d'effectuer cette réaction à température ambiante (25 °C) mais cela nécessite une augmentation considérable du temps de réaction pour obtenir le produit avec un rendement acceptable (18h, 55%, Entrée 5).

Tableau 28 Influence de la température pour la réaction d'allylation de la dione-1,2

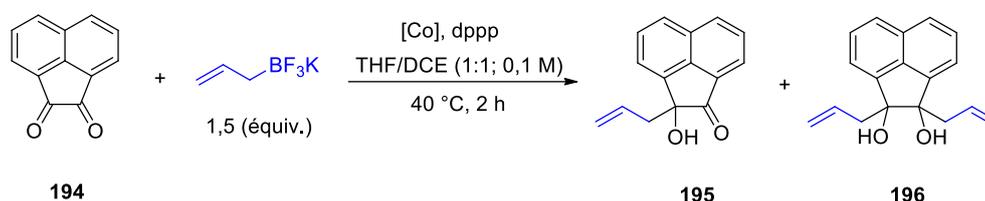
Entrée	T (°C)	Temps (h)	195 Rdt (%)	196 Rdt (%)
1	80	2	50	24
2 ^a	80	16	25	51
3	60	2	73	10
4	40	2	89	-
5	25	18	55	-

a : 3 équiv. d'allyltrifluoroborate de potassium

En diminuant la charge catalytique de 10 à 5 mol%, le produit **195** n'est plus obtenu qu'avec 54% de rendement (**Tableau 29**, Entrée 2). Un résultat surprenant a été observé lorsque le dppp est omis dans

le milieu réactionnel pour vérifier l'importance du ligand phosphoré (Entrée 3). En l'occurrence, le rendement en produit **195** reste similaire à celui obtenu avec $[\text{CoBr}_2(\text{dppp})]$. C'est pourquoi, il est possible de supposer que les intermédiaires réactionnels ne nécessitent pas de stabilisation avec la bis(phosphine). Ceci pourrait compromettre le développement d'une version asymétrique. Ce dernier résultat laisserait supposer que le catalyseur au cobalt pourrait jouer le rôle d'acide de Lewis en activant le groupement carbonyle. Pour vérifier cette hypothèse, la même réaction a été réalisée avec le $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ à la place du CoBr_2 , car celui-ci possède un fort caractère acide de Lewis. Avec ce sel de cobalt, le produit monoallylé **195** est obtenu avec un rendement similaire (73%, Entrée 4). Cependant, le fait que le diol **196** ait été également isolé avec rendement de 18%, montrerait donc que $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ est plus efficace dans la réaction par rapport CoBr_2 . Enfin, l'effet catalytique du cobalt a été confirmé car sans catalyseur aucune réaction n'est observée (Entrée 5).

Tableau 29 Expériences de contrôle pour la réaction d'allylation catalysée au cobalt



Entrée	[Co]	Ligand	195 Rdt (%)	196 Rdt (%)
1	CoBr_2 (10 mol%)	dppp (10 mol%)	89	-
2	CoBr_2 (5 mol%)	dppp (5 mol%)	54	-
3	CoBr_2 (10 mol%)	-	77	-
4	$\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%)	-	73	18
5	-	-	NR	NR

NR = aucune réaction

Etant donné que $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ s'est révélé comme étant le catalyseur le plus efficace nous l'avons utilisé pour réaliser la double allylation complète de **194**. À 80 °C et avec excès d'agent d'allylation (3 équivalents), le diol **196** a été obtenu avec un bon rendement de 81% (**Schéma 125**).

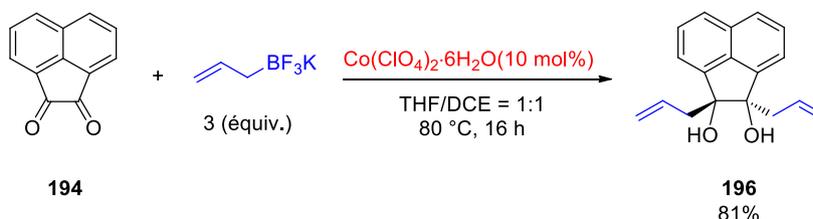


Schéma 125 Double allylation de la dione **194** catalysée au cobalt

Il est important de préciser que le produit de double allylation **196** a été isolé sous forme d'un seul diastéreoisomère. La stéréochimie *trans* de **196** a été établie par analyse par diffraction des rayons-X d'un monocristal (**Figure 2**).

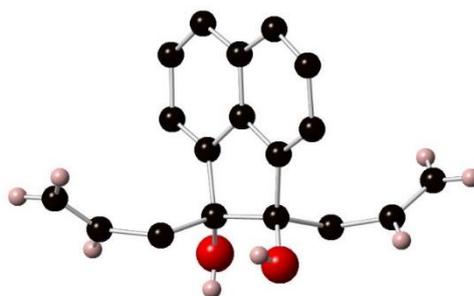


Figure 2 Représentation boules-bâtonnets du composé 196

Ce résultat très intéressant peut expliquer la diastéréosélectivité observée. L'allylation de l' α -hydroxycétone **195** s'effectuerait selon un état de transition cyclique à 6 chaînons par la face relativement moins encombrée du carbonyle, en anti par rapport au groupement allyle pseudo-axial (**Figure 3**). La chélation de l'atome de cobalt entre les deux atomes oxygènes activant aussi le carbonyle, est plus conforme avec le caractère acide de Lewis du métal. Ceci pourrait également indiquer que le catalyseur au cobalt joue bien le rôle d'activateur du carbonyle.

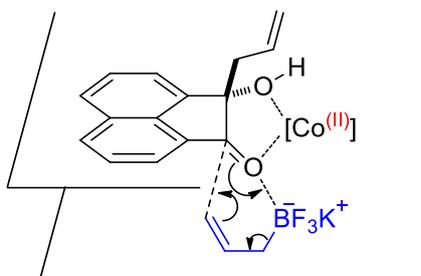


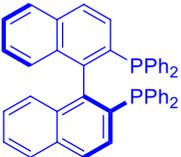
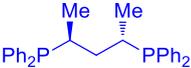
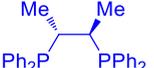
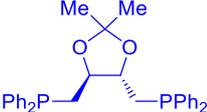
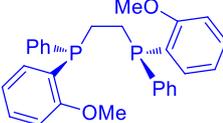
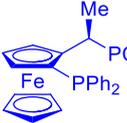
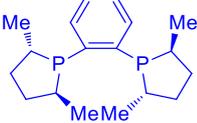
Figure 3 Etat de transition de la deuxième allylation de l' α -hydroxycétone

IV.2.2 Essais de la catalyse asymétrique pour l'allylation de la dione-1,2

Au cours de l'étude préliminaire ci-avant, il a été montré que le ligand avait une influence moindre sur l'activité du catalyseur. Néanmoins, nous avons entrepris des études supplémentaires en essayant de développer une version énantiosélective avec des ligands chiraux. Dans un premier temps, le système catalytique à base du CoBr_2 a été testé. Les diphosphines chirales possédant différents types de chiralité ont été choisies pour cette série d'expériences (**Tableau 30**). La catalyse asymétrique a été réalisée en utilisant 5 mol% du complexe au cobalt formé *in situ* avec un léger excès de ligand chiral bidente (6 mol%). Ainsi, les meilleurs rendements pour l'alcool homoallylique **195** ont été obtenus en utilisant les complexes au cobalt avec le (*S*)-BINAP et le (*S,S*)-bdpp (Entrées 1 et 2). Les rendements isolés sont plus modérés (59%) avec le (*S,S*)-Chiraphos et le (*R,R*)-(-)-DIOP (Entrées 3 et 4). Enfin, les rendements les plus modestes ont été obtenus en utilisant la diphosphine *P*-stéréogénique (*R,R*)-DIPAMP, la (*R,R*)-Josiphos et le (*S,S*)-MeDuphos (30-36%) (Entrées 5 à 7). Malheureusement, le produit isolé a été obtenu sous la forme du mélange racémique pour tous les essais. Néanmoins, ces expériences montrent que le ligand influe sur la réactivité du cobalt en changeant le rendement final pour une même durée de réaction.

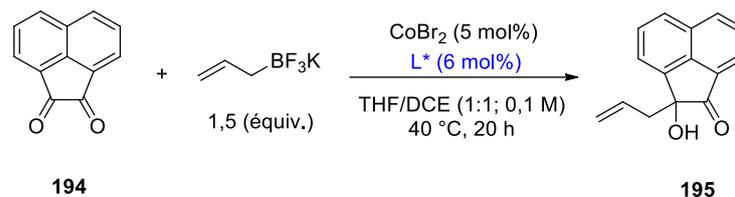
Tableau 30 Utilisation de ligands diphosphines chirales dans la réaction d'allylation de la dione-1,2

194 + allyl bromide (1,5 (équiv.)) $\xrightarrow[\text{THF/DCE (1:1; 0,1 M), 40 }^\circ\text{C, 6 h}]{\text{CoBr}_2 (5 \text{ mol\%}), \text{L}^* (6 \text{ mol\%})}$ 195

Entrée	L* = Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	 (S)-BINAP	84	0
2	 (S,S)-bdpp	71	0
3	 (S,S)-Chiraphos	59	0
4	 (R,R)-(-)-DIOP	59	0
5	 (R,R)-DIPAMP	36	0
6	 (R,R)-Josiphos	30	0
7	 (S,S)-MeDuphos	30	0

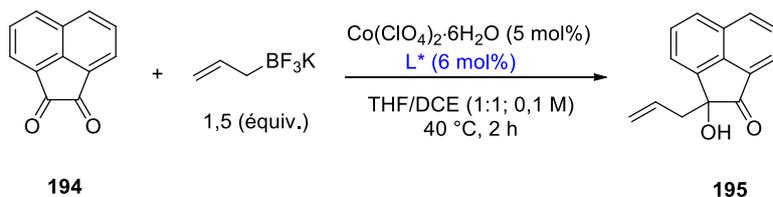
Nous avons décidé également de comparer les résultats en remplaçant les bis(phosphines) chirales par ligands azotés tels que PyBOX, PhBOX et (*R,R*)-2-(imidazol-2-yl)pyridine (**Tableau 31**), ceux-ci ont montrés les meilleurs résultats dans la réaction d'allylation où le cobalt jouerait le rôle d'acide de Lewis.¹⁶³ Avec ces trois ligands, la vitesse globale de la réaction est considérablement plus lente et par conséquent le temps de réaction a été augmenté, 20 h au lieu de 6 h avec les diphosphines. Même en augmentant le temps de réaction, la formation de l'alcool homoallylique **195** se fait avec des rendements assez modestes, entre 20 et 48%. Malheureusement, aucune induction chirale n'a été observée pour tous les essais.

¹⁶³ Chen, T. ; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5019.

Tableau 31 Utilisation des ligands azotés dans la réaction d'allylation de la dione-1,2 catalysée avec CoBr_2 

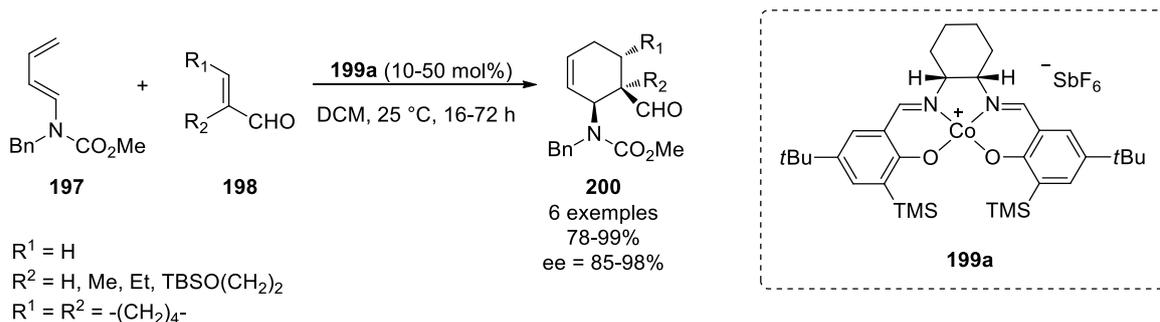
Entrée	L^* = Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	 <i>(4R)</i> -Isopropyl-PyBOX PyBOX = Pyridinebis(oxazoline)	48	0
2	 <i>(R,R)</i> -PhBOX, BOX = bis(oxazoline)	23	0
3	 2-((<i>4R,5R</i>)-diphényl-4,5- dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2- yl)pyridine	20	0

Pour compléter cette étude sur l'utilisation de ligands chiraux, $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ a été aussi testé en association avec les mêmes ligands azotés (**Tableau 32**). L'utilisation de ce sel de cobalt améliore considérablement la vitesse globale de la réaction. Après seulement 2 h à 40 °C, le substrat est entièrement consommé. Les produits **195** ont été isolés avec de bons rendements, cependant cet alcool homoallylique a été obtenu sous forme racémique.

Tableau 32 Utilisation des ligands azotés dans la réaction d'allylation de la dione-1,2 catalysée avec $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ 

Entrée	L^* = Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	 (<i>R,R</i>)-PhBOX, BOX = bis(oxazoline)	80	0
2	 (<i>4R</i>)-Isopropyl-PyBOX PyBOX = Pyridinebis(oxazoline)	73	0
3	 2-((<i>4R,5R</i>)-diphényl-4,5- dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2- yl)pyridine	73	0

Finalement, nous nous sommes intéressés à la possibilité de réaliser l'allylation asymétrique en utilisant un acide de Lewis chiral à base de cobalt. En 2002, Rawal a décrit l'utilisation de cobalt avec un ligand salen, jouant un rôle d'acide de Lewis chiral pour une réaction de Diels-Alder entre un diène substitué avec un groupement carbamate **197** et des dérivés d'acroléine **198** (Schéma 126).¹⁶⁴ La réaction est catalysée par le complexe $[\text{Co}(\text{III})(\text{salen})]$ **199a**.

**Schéma 126** Réaction de Diels-Alder catalysée avec le complexe $[\text{Co}(\text{salen})][\text{SbF}_6]$

Le rôle de ce catalyseur au cobalt dans l'activation du carbonyle a été confirmé par analyse de diffraction des rayons-X d'un monocristal de complexe $[\text{Co}(\text{III})(\text{salen})(\text{aldéhyde } \mathbf{198})]$. C'est pourquoi nous avons décidé d'essayer la réaction d'allylation de la dione **194** en présence de deux complexes stables $[\text{Co}(\text{II})(\text{salen})]$ et de AgSbF_6 qui permet de générer les espèces catalytiques actives de $\text{Co}(\text{III})$ (Schéma 127). Nous avons testé les catalyseurs **199b** et **199c** qui ont donné le produit d'allylation **195** avec les

¹⁶⁴ Huang, Y. ; Iwama, T. ; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950.

rendements 73% et 50% respectivement. Ces valeurs sont inférieures à celles observées avec $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ (**Tableau 32**). Aucune induction de chiralité n'a été observée en utilisant ces complexes $[\text{Co}(\text{salen})]$.

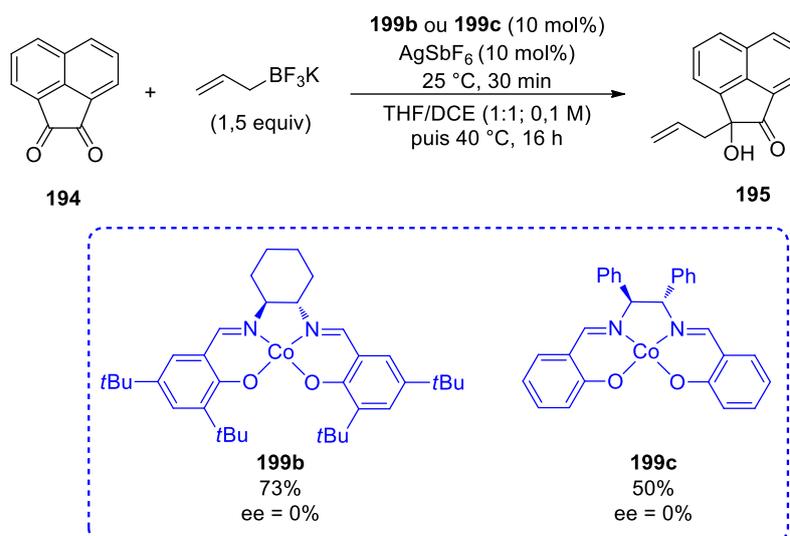
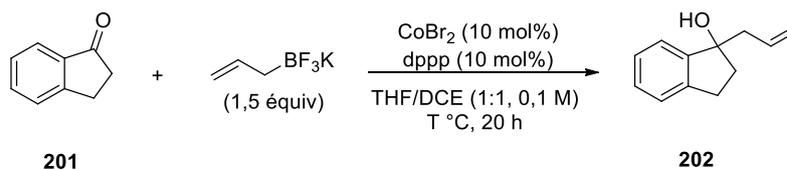


Schéma 127 Réaction d'allylation de la dione **194** avec des complexes $[\text{Co}(\text{III})(\text{salen})]$

IV.3 La réaction d'allylation catalysée au cobalt avec d'autres dérivés carbonylés

IV.3.1 Réaction d'allylation de cétone

Nous avons débuté l'étude des réactions d'allylation avec la dione-1,2 **194** et montré que la réaction peut également être réalisée avec l' α -hydroxycétone **195** intermédiaire pour donner le produit de double allylation **196**. Avec ce dernier résultat, il nous a semblé que la réaction serait possible avec les cétones. L'indanone **201** a d'abord été alors choisie comme substrat modèle. À 25 °C, avec CoBr_2 et dppp dans un mélange de THF/DCE (1:1), aucun produit n'est formé tandis qu'à 40 °C un modeste rendement de 39% a été obtenu pour l'alcool homoallylique **202** (**Tableau 33**, Entrées 1 et 2). Pour accélérer la réaction, la température a été augmentée à 60 °C et cette fois-ci, le produit d'allylation **202** a été formé avec un rendement amélioré de 73% (Entrée 3). Enfin, les expériences de contrôles ont été aussi effectuées pour l'indanone. Les résultats sont similaires à ceux précédemment obtenus avec la dione **194**. Ainsi, l'omission du ligand dans le milieu réactionnel ne change pas réactivité du catalyseur de façon significative, tandis que la réaction thermique sans CoBr_2 ne peut être réalisée à 60 °C (Entrées 4 et 5).

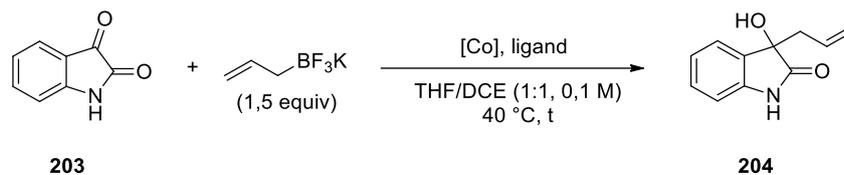
Tableau 33 Réaction d'allylation de l'indanone **201** catalysée au cobalt

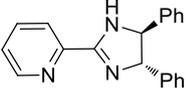
Entrée	[Co]	Ligand	T (°C)	Rdt (%)
1	CoBr ₂	dppp	25	NR
2	CoBr ₂	dppp	40	39
3	CoBr ₂	dppp	60	73
4	CoBr ₂	-	60	64
5	-	-	60	NR

NR = aucune réaction

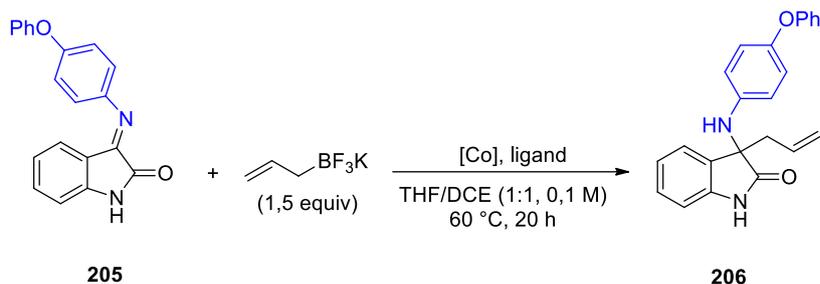
IV.3.2 Réaction d'allylation de l'isatine **203** et de l'arylcétimine dérivé **205**

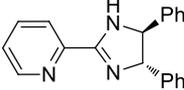
Un autre substrat intéressant possédant un carbonyle activé en α position par une fonction amide a été testé pour compléter cette étude. Il s'agit de l'isatine ou 1*H*-indole-2,3-dione **203** qui a été précédemment utilisée pour l'allylation avec l'allyltributylstanane en utilisant In(OTf)₃ comme catalyseur.¹⁶³ Tout d'abord, des systèmes catalytiques à base de CoBr₂ ont été testés pour ce nouveau substrat (**Tableau 34**). L'utilisation 10 mol% de complexe [CoBr₂(dppp)] ou de CoBr₂, ne modifie pas de façon significative les rendements en alcool homoallylique **204** (46 et 51% respectivement, Entrées 1 et 2). Cependant, la durée de la réaction pour obtenir la conversion complète du substrat de départ est pratiquement décuplée dans le cas de la réaction avec le dppp (Entrée 1) où l'électrophile du métal a été réduite. Ce résultat milite en faveur de la réaction utilisant le cobalt comme acide de Lewis. Un comportement similaire a été observé en remplaçant CoBr₂ par Co(ClO₄)₂ (Entrées 3 et 4). Etant donné que l'ajout d'un ligand ralentit considérablement la vitesse globale, il nous semblé intéressant de tester un ligand chiral. Avec la (*R,R*)-2-(imidazol-2-yl)pyridine, l'alcool homoallylique **204** a été isolé avec un bon rendement de 72% après 18 h de réaction à 40 °C, mais sous la forme racémique (Entrée 5).

Tableau 34 Réaction d'allylation de l'isatine **203** catalysée au cobalt

Entrée	[Co]	Ligand	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)
1	CoBr ₂ (10 mol%)	dppp (10 mol%)	18	46	-
2	CoBr ₂ (10 mol%)	-	2	51	-
3	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	dppp (5 mol%)	22	53	-
4	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	-	3	68	-
5	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	 (6 mol%)	18	72	0

Pour compléter cette étude, l'isatine a été transformée en cétimine **205** avec le 4-phénoxyaniline afin d'évaluer la réactivité de ce type de dérivé comparativement aux cétones (**Tableau 35**). Tout d'abord, le substrat **205** a été engagé dans la réaction d'allylation avec CoBr₂ comme catalyseur et le dppp comme ligand (Entrée 1). Après 20 h à 60 °C, une faible quantité du produit d'allylation **206** a pu être isolé (8%). La même réaction réalisée sans le ligand conduit à un résultat similaire (Entrée 2). En remplaçant le CoBr₂ par Co(ClO₄)₂, les rendements sont nettement améliorés mais restent modestes (Entrées 3 et 4). Comme pour les études ci-avant, la réaction s'effectue mieux lorsque Co(ClO₄)₂ n'est pas associé à un ligand. Un test avec un ligand chiral, la (*R,R*)-2-(imidazol-2-yl)pyridine, a tout de même été réalisé (Entrée 5) et le produit d'allylation **206** isolé avec un rendement de 25%, est observé avec un excès énantiomérique très faible de 5%.

Tableau 35 Réaction d'allylation de l'arylcétimine d'isatin **205** catalysée au cobalt

Entrée	[Co]	Ligand	Rdt (%)	ee (%)
1	CoBr ₂ (10 mol%)	dppp (10 mol%)	8	-
2	CoBr ₂ (10 mol%)	-	7	-
3	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	dppp (5 mol%)	31	-
4	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	-	48	-
5	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5 mol%)	 (6 mol%)	25	5

IV.4 Considérations mécanistiques

Concernant le mécanisme de la réaction, deux hypothèses sur le rôle possible du catalyseur au cobalt peuvent être émises. Soit celui-ci génère une espèce active allylcobalt soit il permet d'activer le carbonyle comme le ferait un acide de Lewis. Les exemples d'allylation énantiosélective catalysée au cobalt récemment décrits, sont assez peu détaillés sur le plan mécanistique. Toutefois, l'allylation des alcènes hétérocycliques avec CoBr₂ et un ligand phosphoré chiral, utilisant des allyltrifluoroborates de potassium diversement substitués, montre après analyse structurale que ceux-ci fassent intervenir des produits formés par un intermédiaire allylcobalt.¹⁵⁸ Par contre pour l'allylation de cétones cycliques avec Co(ClO₄)₂ et un ligand azoté chiral, la proposition dans laquelle le cobalt joue le rôle d'acide de Lewis bien que raisonnable, n'a pu être étayée par des expériences complémentaires.¹⁶⁰

Dans un premier temps, nous avons considéré le mécanisme où il y aurait formation d'espèces actives allylcobalt comme décrit dans le **Schéma 128**. Le sel de cobalt(II) **A** réagit avec l'allyltrifluoroborate de potassium pour donner l'intermédiaire **B** qui évoluerait rapidement vers la formation d'un allylcobalt **C** sous forme σ - et π -allyle en équilibre. L'acide de Lewis BF₃ libéré au cours la formation de **C** pourrait participer à l'activation de la fonction carbonyle et l'addition nucléophile de l'allylcobalt pourrait être amorcée par la présence d'ion Br⁻ dans le milieu (**D**). Ainsi le catalyseur serait régénéré ainsi que l'intermédiaire **E** qui formerait le produit d'allylation après hydrolyse. Cependant, nos résultats expérimentaux qui montrent que le ligand n'est pas indispensable, et notamment qu'aucune induction

asymétrique est observée, que $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ possède une meilleure activité par rapport CoBr_2 , ne militent pas en faveur de ce mécanisme.

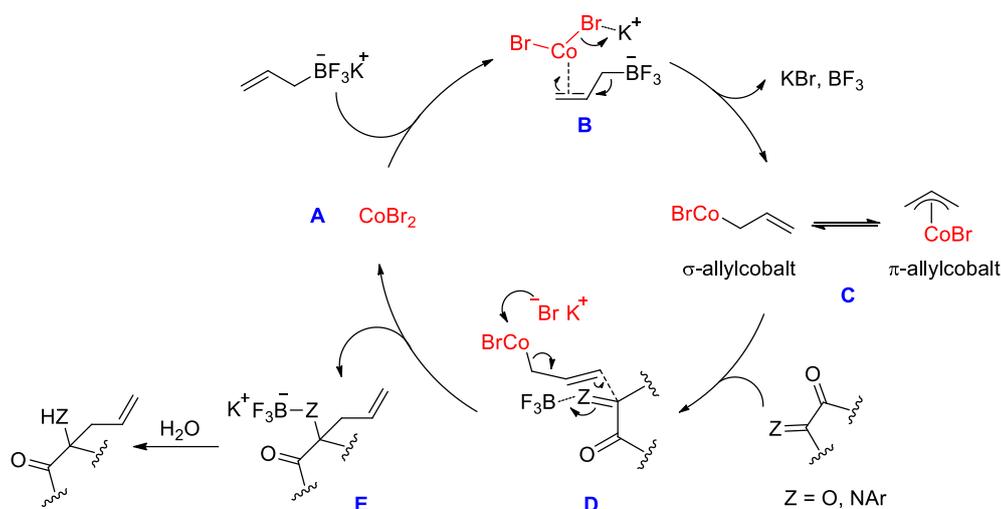


Schéma 128 Hypothèse mécanistique avec formation d'un intermédiaire allylcobalt

Même si un halogénure de cobalt(II) n'est pas spécialement connu pour ces propriétés d'acide de Lewis, ce sel de cobalt a déjà été utilisé en tant que tel, notamment par l'équipe d'Iqbal dans les réactions de protection de fonction alcool,^{165a} dans les réactions d'ouverture des époxydes par une amine^{165b} ou dans la préparation des thioacétals.^{165c} C'est pourquoi une alternative de mécanisme intervenir le cobalt comme acide de Lewis, est proposé (**Schéma 129**). En l'occurrence, le mécanisme débiterait par la coordination du catalyseur de cobalt(II) **A** à la fonction carbonyle du substrat pour donner **B**. Une fois activé, le carbonyle pourrait subir l'addition nucléophile de l'allyltrifluoroborate de potassium selon un intermédiaire à 6 centres pour conduire à **C**. Une hydrolyse permet obtenir le produit d'allylation final. Cette hypothèse reste en accord avec les résultats expérimentaux. En effet, $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ étant un meilleur acide de Lewis que CoBr_2 , son utilisation a conduit à des meilleurs résultats. L'utilisation d'un ligand en association avec le sel de cobalt diminue son caractère acide de Lewis et la réactivité de ce dernier.

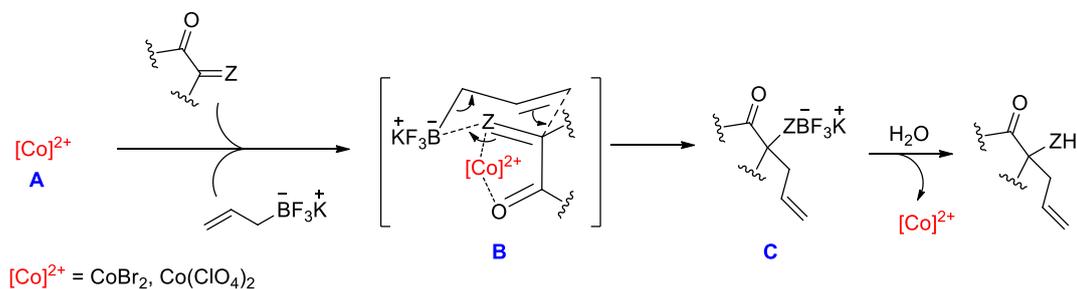


Schéma 129 Mécanisme de l'allylation de groupement carbonyle par le cobalt(II)

¹⁶⁵ a) Iqbal, J. ; Srivastava, R. R. ; Gupta, K. B. ; Khan, M. A. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 901. b) De, A. ; Ghosh, S. ; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8379. c) De, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1035.

Conclusion

La réaction d'allylation de composés carbonylés ainsi que d'imines permet de synthétiser de façon efficace des alcools ou des amines homoallyliques, synthons utiles en synthèse organique. L'intérêt de cette réaction repose aussi sur la création d'un nouveau centre asymétrique qu'il est important mais souvent difficile d'en contrôler la stéréochimie.

Il n'existe que peu d'exemples de réactions d'allylation d'alcènes hétérocycliques ou de cétones cycliques utilisant des catalyseurs au cobalt. Nous avons essayé de développer une réaction d'allylation énantiosélective de divers composés carbonylés en utilisant l'allyltrifluoroborate de potassium comme réactif d'allylation.

Tout d'abord, nous avons testés un substrat possédant une fonction carbonyle activée : une dione-1,2. CoBr_2 et de $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ ont permis de catalyser efficacement la réaction d'allylation et ainsi les produits de mono- et double allylation ont été obtenus. En choisissant judicieusement le complexe de cobalt et la température de réaction et en ajustant la stœchiométrie, il a été possible de former sélectivement l'un ou l'autre de ces composés. L'utilisation du ligand dppp dans le système catalytique n'influe pas sur l'activité du catalyseur au cobalt. C'est probablement la raison pour laquelle les différents essais avec les ligands chiraux n'ont pas permis de former les produits de manière énantiosélective.

Avec d'autres substrats tels que l'indanone, l'isatine ou une cétimine dérivée de l'isatine, CoBr_2 n'a montré qu'une faible activité catalytique. Par contre, $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ grâce à son caractère acide de Lewis plus marqué, a permis de réaliser les réactions d'allylation avec de bons rendements. En revanche, $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ associé à un ligand chiral, ralentit considérablement la réaction pour atteindre une conversion totale et s'avère inefficace pour le développement d'une version asymétrique.

Au vu de ces résultats ainsi qu'en se basant sur les données de la littérature, nous supposons que dans ces réactions le sel de cobalt joue le rôle d'acide de Lewis et active fortement les fonctions carbonyles ou imines pour permettre l'addition nucléophile de l'allyltrifluoroborate de potassium. L'excellente réactivité de cet agent d'allylation n'est probablement pas adaptée pour les réactions que nous souhaitons développer. Il apparaît qu'il s'additionne facilement sur une fonction carbonyle activée et que la propension à former un intermédiaire allylcobalt reste assez limitée pour qu'il puisse générer les produits d'allylation de manière énantiosélective. Pour contourner ce problème, il serait intéressant d'examiner d'autres réactifs d'allylation tels que des allylsilanes ou des allylzinciques formés *in situ*.

Conclusion générale

L'objectif principal de ce travail de thèse était de développer de nouvelles transformations chimiques, efficaces et utiles, catalysées au cobalt et ainsi de montrer la compétitivité des systèmes catalytiques au cobalt par rapport à d'autres catalyseurs à base de métaux de transition. Avec ce travail, nous souhaitons contribuer au développement d'une chimie moderne plus verte et plus respectueuse de l'environnement que ce soit en minimisant la production de déchets (réactions à économie d'atomes) et en gérant mieux les ressources en énergie et en matières premières. Le cobalt étant un métal abondant dans la croûte terrestre, son utilisation comme catalyseur en chimie revêt une importance particulière non seulement économiquement mais aussi du point de vue environnemental.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, une présentation bibliographique des systèmes catalytiques à base d'halogénures de cobalt(II) et d'acétate de cobalt(II) a été réalisée. Étant donné que les complexes au Co(I) possèdent une bonne affinité pour des liaisons carbone-carbone multiples, ils peuvent être appliqués dans une large gamme de réactions en utilisant divers partenaires insaturés pour les cycloadditions de différents ordres ou d'autres types de réactions formant un composé cyclique. Pendant les années 1990, Cheng a décrit un système catalytique se composant d'un halogénure de cobalt(II), d'un ligand phosphoré et de zinc métallique en tant que le réducteur. Ce système catalytique s'est avéré très utile pour une grande variété de transformations et qui permet entre autre de contrôler la régio- ou/et la stéréosélectivité de façon flexible en ajustant différents paramètres (ligands, solvant, additifs, etc). De plus, lorsque le ligand est chiral, il est possible d'effectuer la catalyse asymétrique. La génération d'espèces catalytiques actives de Co(I) est également réalisable à partir de l'acétate de cobalt(II) par la réduction avec du zinc métallique. Ainsi, en présence de trialkylsilylacétylènes, des espèces acétylure de cobalt sont formées et peuvent s'additionner de façon énantiosélective sur des doubles liaisons carbone-carbone assez réactives telles que des esters α,β -insaturés, des alcènes bicycliques ou encore des allènes. L'activité des catalyseurs au cobalt n'est pas limitée au degré d'oxydation +1. Par exemple, l'acétate de cobalt(II) peut servir d'un pré-catalyseur de systèmes catalytiques de Co(III). Ceux-ci sont capables de promouvoir des réactions de C-H activation suivie d'une étape de fonctionnalisation pour introduire une grande variété des fonctions chimiques sur des carbones sp^2 ou sp^3 . Enfin, les catalyseurs à base de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ associés avec un ligand, peuvent être utilisés de manière efficace pour l'hydrosilylation de groupements carbonyles ou d'alcyne terminaux.

Pour le premier projet, nos travaux se sont focalisés sur une réaction à économie d'atomes : la cycloisomérisation de diénynes-1,6,8. Cette réaction permet de synthétiser des hétérobicycliques[4.3.0] à partir d'un substrat polyinsaturé facilement accessible. En plus, au cours de cette réaction deux centres stéréogènes peuvent être formés, ce qui donne une possibilité de développer une version énantiosélective. Pour cette catégorie de réaction, la présence de substituants en position terminale de l'alcyne est un paramètre important gouvernant la réactivité des diénynes vis-à-vis de différents métaux de transition, mais aussi pour le cobalt comme nous l'avons montré. Ainsi, les diénynes possédant un alcyne terminal se révèlent assez réactifs en présence de $\text{Co}(\text{OAc})_2$, de $[\text{Co}_2(\text{dppe})]$ réduit avec du Zn ou sous activation thermique à 80 °C. La réaction procède avec la bonne diastéréosélectivité mais avec la formation de produits secondaires. Néanmoins, les paramètres qui permettent de minimiser la formation de ces produits secondaires ont été identifiés au cours de la phase d'optimisation des conditions réactionnelles (§ II.2.1). L'utilisation de ligands chiraux n'a pas permis de réaliser la cycloisomérisation de diénynes de manière énantiosélective. Étant donné que l'utilisation de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur permet d'obtenir les

cycloadduits relativement propres, nous avons décidé d'étudier ce système catalytique plus en détail. Nous avons également montré que la réaction catalysée avec ce sel de cobalt peut être plus sélective par rapport celle non catalysée en réduisant dans la plupart de cas la formation des sous-produits aromatiques. Pour les diénynes possédants un alcyne interne, le catalyseur plus actif généré à partir de CoI_2 , dppe, Zn et ZnI_2 , doit être utilisé. Les meilleurs résultats dans cette série sont obtenus pour les diénynes possédant un lien *N*-tosylé et une fonction alcyne substituée par un groupement silyle ou méthyle. Enfin, deux mécanismes ont été proposés pour expliquer la réactivité des systèmes catalytiques utilisés pour chaque catégorie de substrats. Dans l'un des systèmes, le degré d'oxydation du cobalt reste constant (+2) alors que l'autre mécanisme fait intervenir des espèces de cobalt +1 et +3 avec des étapes de cyclométallation oxydante et d'élimination réductrice.

Dans le chapitre suivant, nous avons décrit une nouvelle réaction originale d'hydroalcynylation de vinylaziridines avec des dérivés arylacétyléniques. Le système catalytique qui se compose de $\text{Co}(\text{OAc})_2$ et de dppe est capable de promouvoir cette réaction donnant deux produits d'hydroalcynylation avec un ratio dans la plupart des cas équimolaires entre l'ényne-1,4 branchée et son isomère linéaire. Les paramètres et conditions ont été étudiés et optimisés. L'acétate de cobalt(II) lorsqu'il est associé à des ligands chiraux, s'est avéré être bien moins actif, cependant l'ajout du zinc dans le système catalytique permet la formation des deux produits d'hydroalcynylation mais avec des rendements modestes. D'un point de vue induction chirale, le meilleur résultat a été obtenu avec la (*R,R*)-DIOP qui a permis d'obtenir l'ényne-1,4 branchée avec un excès énantiomérique de 32%. Au cours de l'étude du champ d'application de cette réaction, il a été montré qu'il existe un effet électronique important des substituants portés par le noyau aromatique de l'alcyne, ce qui influence considérablement la réactivité. D'autre part, la nature de groupement électroattracteur sur l'atome d'azote de la vinylaziridine modifie le ratio entre deux produits isomères. Pour finir, certaines expériences ont été réalisées afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction. Celui qui nous semble le plus plausible et qui tient compte des résultats expérimentaux, implique la formation d'un acétylure de cobalt qui viendrait s'additionner sur la vinylaziridine. Toutefois, l'étape de formation de l'acétylure de cobalt n'est probablement pas déterminante dans cette transformation, étant donné que celle-ci est possible dans des solvants différents de DMSO ou avec des alcynes non réactifs dans l'hydroalcynylation.

Dans le dernier chapitre de ce manuscrit, les études préliminaires de catalyse énantiosélective au cobalt pour des réactions d'allylation, ont été décrites. Les réactions d'allylation de la dione-1,2, indanone, isatine ou cétimine dérivée de l'isatine en utilisant l'allyltrifluoroborate de potassium, ont été effectuées en présence des sels de cobalt(II) comme CoBr_2 ou $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$. Le rôle du ligand phosphoré ou azoté s'est avéré secondaire ce qui compromet le développement d'une version asymétrique. Bien que la formation d'allylcobalt par la transmétallation avec l'allyltrifluoroborate, a été bien décrite dans la littérature, nous supposons que les catalyseurs au cobalt(II) jouent plutôt le rôle d'activateurs de fonctions carbonyles pour favoriser la réaction d'allylation. Cette hypothèse permet d'expliquer la diastéroselectivité dans le cas de double allylation de la dione-1,2 ainsi que l'absence d'excès énantiomériques pour α -hydroxycétone avec des ligands chiraux. En perspective, des autres méthodes de formation d'espèces d'allylcobalt pourraient être étudiées. Par exemple, nous pensons nous concentrer sur une approche de transmétallation à partir d'un organozincique préparé *in situ*.

Experimental part

I. General considerations

I.1 Reactants and reagents

All reagents were obtained from commercial sources and used as received. All experiments were carried out under an argon atmosphere. Solvents (THF, DCM, toluene and Et₂O) were purified and dried over Braun solvent purification system (MB-SPS-800) or dried by standard procedures prior to use.¹⁶⁶ Other solvent (DCE, MeOH, MeCN) were distilled over calcium hydride CaH₂ under argon atmosphere. Petroleum ether (boiling range 40-60 °C), ethyl acetate, diethyl ether and dichloromethane were used as technical grade for the purification by column chromatography.

I.2 Chromatography

Analytical Thin Layer Chromatography (TLC) was carried out on Merck silica gel60 F₂₅₄. Products were revealed by ultraviolet light (254 or 366 nm) and stained with dyeing reagents solutions as potassium permanganate solution or *p*-anisaldehyde solution in ethanol followed by gentle heating. Flash chromatography was performed on Combiflash® Companion or with Merck silica gel 60 (230-400 mesh).

I.3 Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

¹H, ¹⁹F, ³¹P and ¹³C, spectra were recorded in CDCl₃, DMSO-*d*₆, acetone-*d*₆ at ambient temperature on Bruker Avance III 300 or 400 spectrometers operating at 300 and 400 MHz respectively for ¹H. ¹³C nuclei was observed with ¹H decoupling. Solvent residual signals were used as internal standard.¹⁶⁷ Chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are given in ppm and Hz respectively. The peaks patterns are indicated as the following format multiplicity (s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; sept: septuplet; m: multiplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; dm: doublet of multiplet, etc.). The prefix br. indicates a broadened signal and p. for a pseudo multiplicity.

I.4 High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS)

HRMS were recorded on SYNAPT G2 HDMS (Waters) or on QStar Elite (Applied Biosystems SGIEX) equipped with an Atmospheric Pressure Ionization (API) source. Mass spectra were obtained with a Time of Flight (TOF) analyser.

I.5 Infrared spectroscopy (IR)

Infrared spectra were recorded on a Bruker VERTEX70 Fourier transform infrared spectrometer equipped with a single reflection diamond ATR Bruker A222 accessory. The measurements were realised for pure samples. About 20 scans were averaged at 4 cm⁻¹ resolution for each individual spectrum. The diamond crystal without sample was served as reference. The identification of peaks was done with the standard method proposed in OPUS 6.0 software.

¹⁶⁶ Perrin, D. D. and Armarego, W. L. F. in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 3rd ed., **1988**.

¹⁶⁷ Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Golberg, K. I. *Organometallics*, **2010**, 29, 2176.

I.6 X-Ray Diffraction measurement

Single crystals were crystallized from mixture octane/acetone. A suitable crystal was selected and mounted on a SuperNova, Dual, Cu at home/near, AtlasS2 diffractometer. The crystal was kept at 293 K during data collection. Using Olex2, the structure was solved with structure solution program and refined with the ShelXL refinement package using Least Square minimisation.¹⁶⁸

II. Cobalt-catalyzed cycloisomerisation of dienyne

II.1 General procedures

General procedure A: Reduction of ester

To a solution of ester in anhydrous dichloromethane at -78 °C under argon, DIBAL-H (1M solution in hexane) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 1.5 h at -78 °C and then quenched with 10% aqueous solution NaOH. The resulting mixture was allowed to room temperature and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 times). The combined organic phase was successively washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give the corresponding alcohol after purification by flash column chromatography.

General procedure B: Conversion of alcohol into bromine

To a solution of alcohol in dry dichloromethane (0.2 mL/mmol) at -10 °C was added dropwise a solution of phosphorus tribromide (0.3 equiv.) in dry dichloromethane. The reaction mixture was stirred for 3 h at -10 °C before adding ice-water. The mixture was extracted with diethyl ether, and the organic layer was washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and careful evaporation of the solvents, the crude product was isolated and then purified by vacuum distillation.

General procedure C: Synthesis of dienyne

To a suspension of NaH in anhydrous DMF or dry THF, the deprotonable partner was added at 0°C. After the end of gas evolution, the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and the brominated partner was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then quenched with aqueous NaCl solution, extracted with Et₂O, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel.

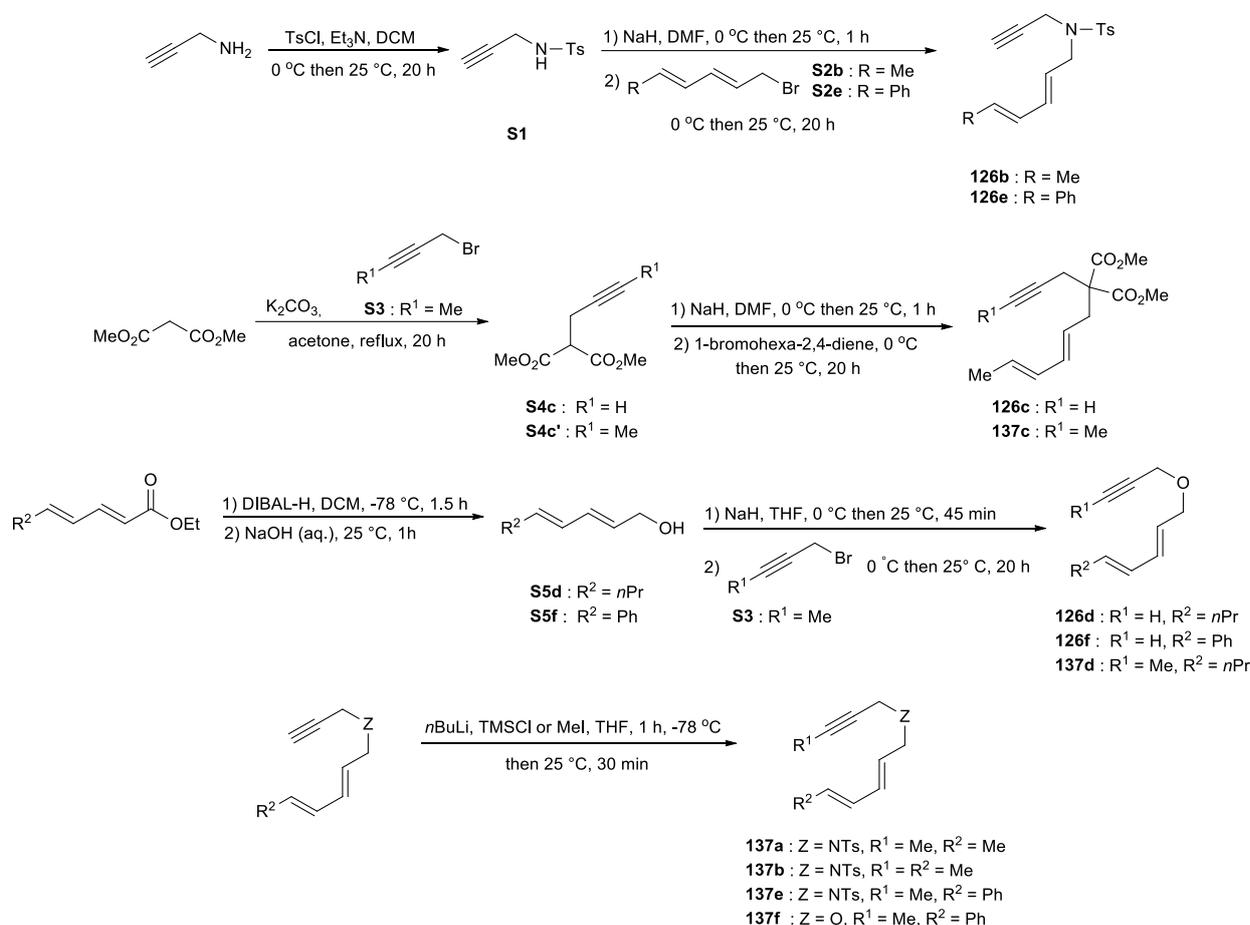
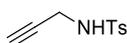
General procedure D: Substitution of the alkynes

n-Butyl lithium (1.6 M solution in hexane) and alkylating agent (methyl iodide or chlorotrimethylsilane) were successively added to a solution of corresponding alkyne in dry THF at -78 °C and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h, then slowly warmed to the room temperature at stirred for another 30 min. After removal of the solvent, the residue was dissolved in diethyl ether and washed with water twice and finally with brine. Then, the organic phase was dried over Na₂SO₄, and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography to give a pure product.

¹⁶⁸ a) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339. b) Sheldrick, G. M. *Acta. Cryst. C17*, **2015**, 3.

General procedure E: Cycloisomerisation

In the glove box, a Schlenk tube was charged with catalyst: cobalt salt (CoI_2 or Co(OAc)_2) (5 mol%) and ligand (5 mol%) and capped with a rubber septum. Outside of the glove box, dry dichloroethane (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 min. In the case of dienyne **137**, powdered zinc (15 mol%) was added to the mixture and stirred for 10 min. Finally, the solution of corresponding dienyne **126** or **137** (0.5 mmol, 1 equiv.) in dichloroethane (1 mL) was added dropwise [if needed with ZnI_2 (10 mol%)]. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 20 h. The solution was cooled to room temperature, filtered through a pad of celite® and washed with DCM. Volatiles were removed *in vacuo* and the crude product was then purified by flash column chromatography.

II.2 Substrate preparation and catalysis**General scheme for substrates synthesis****4-Methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (S1)¹⁶⁹**

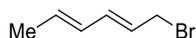
To a solution of tosyl chloride (3.8 g, 20 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (50 mL), propargyl amine (1.3 mL, 21 mmol, 1.05 equiv.) and Et_3N (7 mL, 50 mmol, 2.5 equiv.) were added dropwise successively at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, then diluted with Et_2O (200 mL), washed with

¹⁶⁹ Hashmi, S. A. K.; Weyrauch, J. P.; Kurpejovic, E.; Frost, T. M.; Michlich, B.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5806.

HCl 1M (3 x 100 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate and volatiles were removed *in vacuo* to yield the title product as a white solid (4.1 g, 98%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.31 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.72 (s, 1H, NH), 3.85-3.80 (m, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.10 (t, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 1H, C \equiv CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.8 (C), 136.5 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 78.0 (C), 73.0 (CH), 32.9 (CH₂), 21.6 (CH₃).

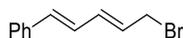
(2E,4E)-1-Bromohexa-2,4-diene (S2b)¹⁷⁰



Following the general procedure B, using (2E, 4E)-hexa-2,4-dien-1-ol (1.97 g, 20 mmol, 1 equiv) in dry dichloromethane (4 mL) and a solution of phosphorus tribromide (1.62 g, 6 mmol, 0.3 equiv.) in dry dichloromethane (4 mL), after vacuum distillation (T_{bp} = 56 °C, P = 350 mbar) the product was isolated as a yellow liquid which contains the mixture of the isomers (ratio 3:1) (3.68 g, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.32-6.23 (m, 1H, CH=CH), 6.13-6.02 (m, 1H, CH=CH), 5.86-5.72 (m, 2H, CH=CH), 4.06 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, CH₂Br), 1.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.5 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 135.2 (CH), 132.2 (CH), 130.2 (CH), 126.0 (CH), 33.8 (CH₂), 18.2 (CH₃).

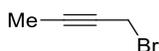
(2E,4E)-1-bromo-5-phenylpenta-2,4-diene (S2e)¹⁷⁵



Following the general procedure B, using (2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-dien-1-ol (0.8 g, 5 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (1.5 mL) and phosphorus tribromide (0.4 g, 1.5 mmol, 0.3 equiv.) in dichloromethane (1.5 mL), the product was obtained as a brown solid (0.93 g, 84%) and used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.35 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.30-7.24 (m, 1H, H^{Ar}), 6.79 (dd, $J(\text{H,H})$ = 15.5 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.63 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.49 (dd, $J(\text{H,H})$ = 15.0 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.02 (dt, $J(\text{H,H})$ = 15.0 and 8.0 Hz, 1H, CH=CH), 4.13 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, CH₂).

1-Bromobut-2-yne (S3)¹⁷¹

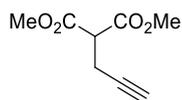


To a solution of triphenylphosphine (14.6 g, 57.1 mmol, 1 equiv.) in dry dichloromethane (160 mL) under argon atmosphere was added dropwise at 0 °C the bromine (9.14 g, 57.1 mmol, 1 equiv.) forming a cloudy pale yellow solution. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, and then but-2-yn-1-ol (4 g, 57.1 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was stirred for 1 h with the temperature raising slowly to room temperature. Then, approximately 500 mL of pentane was added to precipitate the Ph₃PO by-product. The mixture was filtered through a short pad of silica gel and then rinsed with 200 mL of pentane. Careful concentration of the filtrate gives a product as clear oil (4.11 g, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (q, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 2H, CH₂), 1.91 (t, $J(\text{H,H})$ = 2.4 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 83.7 (C), 74.4 (C), 15.7 (CH₂), 3.9 (CH₃).

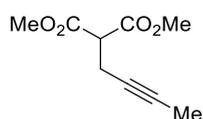
¹⁷⁰ Kim, T.; Mirafzal, G. A.; Liu, J.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7653.

¹⁷¹ Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772.

Dimethyl propargylmalonate (S4c)¹⁷²

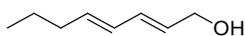
A round-bottomed flask containing powdered potassium carbonate (2.76 g, 20 mmol, 1 equiv.) was charged with dry acetone (20 mL) and dimethyl malonate (2.64 g, 20 mmol, 1 equiv.). The suspension was warmed to reflux and propargyl bromide 80% in toluene (0.952 g, 8 mmol, 0.4 equiv.) was added slowly. The reaction was stirred overnight at reflux. Then, this mixture was cooled to room temperature and filtered over celite®. The solution was concentrated at reduced pressure (volatile product, T = 40 °C, P ≥ 400 mbar). After purification by column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 8:2 – 7:3). The pure product was isolated as colourless liquid (515 mg, 38%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (s, 6H, OCH₃), 3.55 (t, J(H,H) = 7.7 Hz, 1H, CH-CH₂), 2.73 (dd, J(H,H) = 7.7 and 2.7 Hz, 2H, CH-CH₂), 1.96 (t, J(H,H) = 2.7 Hz, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 168.2 (CO), 79.8 (C), 70.5 (CH), 52.8 (CH₃), 50.9 (CH), 18.5 (CH₂).

2-But-2-ynyl-malonic acid dimethyl ester (S4c')¹⁷³

In a round-bottomed flask, a mixture of powdered potassium carbonate (3.87 g, 28 mmol, 1 equiv.), dimethyl malonate (3.7 g, 28 mmol, 1 equiv.) and dry acetone (28 mL) was warmed to reflux before adding slowly 1-bromobut-2-yne (2.44 g, 11 mmol, 0.4 equiv.). The reaction was stirred overnight at reflux. Then, this mixture was cooled to room temperature and filtered over celite®. After purification by column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 – 9:1) the title product was isolated as colorless liquid (496 mg, 24%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 6H, OCH₃), 3.58 (t, J(H,H) = 7.7 Hz, 1H, CH-CH₂), 2.79-2.71 (m, 2H, CH-CH₂), 1.77 (t, J(H,H) = 2.4 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 168.6 (CO), 77.9 (C), 74.5 (C), 52.7 (CH₃), 51.5 (CH), 18.9 (CH₂), 3.5 (CH₃).

(2E,4E)-Octa-2,4-dien-1-ol (S5d)¹⁷⁴

Following the general procedure A, using ethyl octa-2,4-dienoate (1.68 g, 10 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (50 mL) and DIBAL-H (22 mL, 22 mmol, 2.2 equiv.), after column chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2), the alcohol was obtained as a colorless oil (604 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.24 (dd, J(H,H) = 15.3 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.07 (dd, J(H,H) = 15.3 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.80-5.68 (m, 2H, CH=CH), 4.18 (d, J(H,H) = 6.1 Hz, 2H, CH₂-OH), 2.09 (q, J(H,H) = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH), 1.48-1.38 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.36 (br. s, 1H, OH), 0.93 (t, J(H,H) = 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 135.6 (CH), 132.1 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 63.5 (CH₂), 34.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.7 (CH₃).

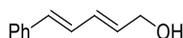
(2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-dien-1-ol (S5f)¹⁷⁵

¹⁷² Iafe, R. G.; Kuo, J. L.; Hochstatter, D. G.; Saga, T.; Turner, J. W.; Merlic, C. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 582.

¹⁷³ Trost, B. M.; Rudd, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4763.

¹⁷⁴ Fischer, D. F.; Barakat, A.; Xin, Z. Q.; Weiss, M. E.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *19*, 8722.

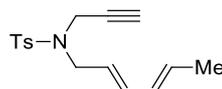
¹⁷⁵ West, T. H.; Daniels, D. S. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4476.



Following the general procedure A, using ethyl 5-phenylpenta-2,4-dienoate (4.34 g, 21 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (105 mL) and DIBAL-H (46.2 mL, 46.2 mmol, 2.2 equiv.), after column chromatography on silica gel (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2 – 7:3), the alcohol was obtained and a white solid (2.31 g, 69%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^A), 7.34 (t, J (H,H) = 7.3 Hz, 2H H^A), 7.29-7.22 (m, 1H, H^A), 6.82 (dd, J (H,H) = 15.8 and 10.5 Hz, 1H, $CH=CH$), 6.59 (d, J (H,H) = 15.8 Hz, 1H, $CH=CH$), 6.50-6.40 (m, 1H, $CH=CH$), 5.99 (dt, J (H,H) = 15.2 and 5.8 Hz, 1H, $CH=CH$), 4.28 (d, J (H,H) = 5.8 Hz, 2H, CH_2-OH), 1.48 (br. s, 1H, OH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 137.1 (C), 132.8 (CH), 132.5 (CH), 131.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 63.5 (CH₂).

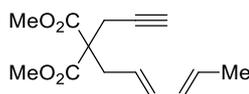
***N*-Hexa-2,4-dienyl-4-methyl-*N*-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide (126b)¹⁷⁶**



Following the general procedure C with 4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **S1** (1.05 g, 5 mmol, 1 equiv.), 1-bromo-hexa-2,4-diene **S2b** (1.04 g, 6.5 mmol, 1.3 equiv.), NaH (0.144 g, 6 mmol, 1.2 equiv.), and anhydrous DMF (30 mL), after the purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2) the title product was obtained as a white solid (1.04 g, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^A), 7.31 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^A), 6.24-6.15 (m, 1H, $CH=CH$), 6.09-5.99 (m, 1H, $CH=CH$), 5.77-5.67 (m, 1H, $CH=CH$), 5.47-5.38 (m, 1H, $CH=CH$), 4.10 (d, J (H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH_2-C), 3.44 (d, J (H,H) = 7.0 Hz, 2H, CH_2-CH), 2.45 (s, 3H, CH_3^{Ts}), 2.02 (t, J (H,H) = 2.4 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 1.77 (d, J (H,H) = 6.8 Hz, 3H, $CH-CH_3$). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.5 (C), 136.1 (C), 135.5 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 123.3 (CH), 76.6 (C), 73.6 (CH), 48.2 (CH₂), 35.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 18.1 (CH₃).

Dimethyl 2-((*2E*, *4E*)-hexa-2,4-dien-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (126c)¹⁷⁷



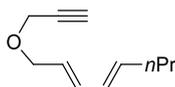
Following the general procedure C with dimethyl propargylmalonate **S4c** (0.46 mg, 2.7 mmol, 1 equiv.), 1-bromo-hexa-2,4-diene **S2b** (0.56 g, 3.5 mmol, 1.3 equiv.), NaH (78 mg, 3.2 mmol, 1.2 equiv.) and dry DMF (15 mL), after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 8:2), the title product was obtained as a white solid (0.49 g, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.17-6.09 (m, 1H, $CH=CH$), 6.06-5.96 (m, 1H, $CH=CH$), 5.71-5.61 (m, 1H, $CH=CH$), 5.37-5.27 (m, 1H, $CH=CH$), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 2.85-2.79 (m, 4H, CH_2), 2.04 (t, J (H,H) = 3.0 Hz, 1H, $C\equiv CH$), 1.75 (d, J (H,H) = 6.7 Hz, 3H, CH_3). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 170.2 (CO), 135.2 (CH), 131.1 (CH), 129.2 (CH), 123.4 (CH), 78.9 (C), 71.4 (CH), 57.2 (C), 52.8 (CH₃), 35.4 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.0 (CH₃).

(*2E*,*4E*)-1-(prop-2-yn-1-yloxy)-octa-2,4-diene (126d)

¹⁷⁶ Paik, S.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2045.

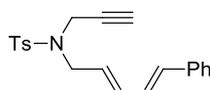
¹⁷⁷ Wang, B.; Cao, P.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 8041.



Following the general procedure C with (2*E*,4*E*)-octa-2,4-dien-1-ol **S5d** (0.6 g, 4.8 mmol, 1 equiv.), propargyl bromide (1.14 g, 9.6 mmol, 2 equiv.), NaH (0.23 g, 9.6 mmol, 2 equiv.) and THF (5 mL), after purification by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the title product was obtained as a yellow liquid (0.489 g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.27 (dd, *J* (H,H) = 15.1 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.07 (dd, *J* (H,H) = 15.1 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.79-5.70 (m, 1H, CH=CH), 5.69-5.60 (m, 1H, CH=CH), 4.16 (d, *J* (H,H) = 2.3 Hz, 2H, CH₂-C), 4.11 (d, *J* (H,H) = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-CH), 2.44 (t, *J* (H,H) = 2.3 Hz, 1H, C≡CH), 2.09 (q, *J* (H,H) = 7.1 Hz, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.49-1.38 (m, 2H, CH₂-CH₃), 0.92 (t, *J* (H,H) = 7.3 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 135.9 (CH), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 125.8 (CH), 79.8 (C), 74.3 (C), 70.0 (CH₂), 56.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.7 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calc. for C₁₁H₁₆NaO [M+Na]⁺ 187.1099; found 187.1093.

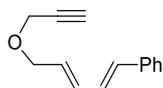
4-Methyl-*N*-(5-phenylpenta-2,4-dienyl)-*N*-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide (**126e**)¹⁷⁸



Following the general procedure C with 4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide **S1** (0.64 g, 3 mmol, 1 equiv.), 1-bromo-5-phenylpenta-2,4-diene **S2e** (0.89 g, 4 mmol, 1.3 equiv.), NaH (86 mg, 3.6 mmol, 1.2 equiv.), and anhydrous DMF (15 mL), after purification by silica gel chromatography flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2), the title product was obtained as an orange solid (1.04 g, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.43-7.39 (m, 2H, H^{Ar}), 7.37-7.31 (m, 4H, H^{Ar}), 7.28-7.23 (m, 1H, H^{Ar}), 6.76 (dd, *J* (H,H) = 15.4 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.56 (d, *J* (H,H) = 15.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.41 (dd, *J* (H,H) = 15.0 and 10.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.75-5.66 (m, 1H, CH=CH), 4.14 (d, *J* (H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH₂-C), 3.95 (d, *J* (H,H) = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH), 2.46 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 2.06 (t, *J* (H,H) = 2.4 Hz, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.6 (C), 136.9 (C), 136.1 (C), 135.3 (CH), 133.6 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 76.6 (C), 73.8 (CH), 48.3 (CH₂), 35.9 (CH₂), 21.6 (CH₃).

(2*E*,4*E*)-5-phenyl-1-(prop-2-yn-1-yloxy)-penta-2,4-diene (**126f**)¹⁷⁹



Following the general procedure C with (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-ol **S5f** (0.4 g, 2.5 mmol, 1 equiv.), propargyl bromide (0.33 g, 2.7 mmol, 1.1 equiv.), NaH (66 mg, 2.7 mmol, 1.1 equiv.) and THF (5 mL) after purification by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the title product was obtained as a yellow oil (0.262 g, 53%).

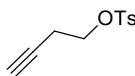
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (d, *J* (H,H) = 8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.34 (t, *J* (H,H) = 7.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.28-7.23 (m, 1H, H^{Ar}), 6.81 (dd, *J* (H,H) = 15.3 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.60 (d, *J* (H,H) = 15.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.48 (dd, *J* (H,H) = 15.3 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.90 (dt, *J* (H,H) = 15.3 and 6.3 Hz, 1H, CH=CH), 4.23-4.18 (m, 4H, CH₂), 2.48 (t, *J* (H,H) = 2.3 Hz, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ =

¹⁷⁸ Xu, H.-D.; Zhou, H.; Pan, Y.-P.; Ren, X.-T.; Wu, H.; Han, M.; Han, R.-Z.; Shen, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2540.

¹⁷⁹ Lee, I. S.; Park, S. Y.; Park, J. H.; Jung, I. G.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 91.

137.1 (C), 133.9 (CH), 133.2 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 79.7 (C), 74.5 (CH), 69.9 (CH₂), 57.0 (CH₂).

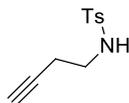
But-3-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (S6)¹⁸⁰



To a solution of but-3-yn-1-ol (1.4 g, 20 mmol, 1 equiv.) in 40 mL of DCM were added DMAP (1.5 g, 12 mmol, 0.6 equiv.) and *p*-toluenesulfonyl chloride (4.58 g, 24 mmol, 1.2 equiv.) at 0 °C. Finally, Et₃N (2.02 g, 20 mmol, 1 equiv.) was then added dropwise and the solution was stirred at 0 °C until complete conversion of starting material (following by TLC). After 2 h, the reaction mixture was diluted with Et₂O and stirred for another 30 min. Precipitated solid was removed by filtration and resulting solution was washed with CuSO₄ (aq. sol. w = 10%), then with aq. sat. solution of NaHCO₃ and finally with brine. The organic combined layers were dried over MgSO₄, filtered and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2) to give a pure product as yellow oil (4.27 g, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.34 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 4.09 (t, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.54 (td, *J*(H,H) = 7.1 and 2.6 Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.95 (t, *J*(H,H) = 2.6 Hz, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 145.1 (C), 133.0 (C), 130.0 (CH), 128.1 (CH), 78.5 (C≡CH), 70.8 (C≡CH), 67.6 (CH₂), 21.8 (CH₃), 19.6 (CH₂).

***N*-(But-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (S7)**¹⁸¹

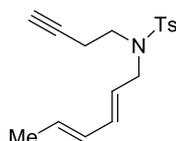


A round-bottomed flask fitted with a reflux condenser was charged with *p*-toluenesulfonamide (6.69 g, 39 mmol, 2.3 equiv.), finely powdered KOH (1.23 g, 22 mmol, 1.3 equiv.) and DMSO (21 mL). The resulting suspension was heated to 50 °C and stirred for 2 h. Then reaction mixture was cooled to room temperature and a tosylated alcohol derivative **S6** (3.92 g, 17 mmol, 1 equiv.) in DMSO (3 mL) was added dropwise followed by sodium iodide NaI (0.76 g, 5 mmol, 0.3 equiv.) in one portion. The mixture was heated to 50 °C and stirred until complete conversion of starting material. After 12 h, the solution was cooled to room temperature and ice water was added followed by DCM. The organic layer was separated and the aqueous was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude product. After purification by silica gel column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2 – 7:3), the pure product was obtained as colorless oil (0.86 g, 23%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.29 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 4.79 (br. s, 1H, NH), 3.09 (q, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 2H, NCH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.32 (td, *J*(H,H) = 6.5 and 2.6 Hz, 2H, CH₂), 1.98 (t, *J*(H,H) = 2.6 Hz, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.6 (C), 137.0 (C), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 80.4 (C≡CH), 70.9 (C≡CH), 41.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 19.8 (CH₂).

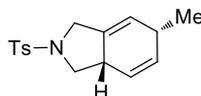
¹⁸⁰ Chen, Y. G.; Shuai, B.; Ma, C.; Zhang, X. J.; Fang, P.; Mei, T. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2969.

¹⁸¹ Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Parker, R. J.; Skidmore, J.; Stephenson, R. A.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064.

***N*-(but-3-yn-1-yl)-*N*-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**126g**)¹⁸²**

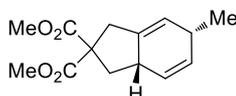
According to the general procedure C, with *N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **S7** (0.75 g, 3.3 mmol, 1 equiv.), NaH (95 mg, 4 mmol, 1.2 equiv.) and (2*E*,4*E*)-1-bromohexa-2,4-diene **S2b** (0.69 g, 4.3 mmol, 1.3 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2) to give a title product as white solid (0.62 g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.05 (dd, *J*(H,H) = 15.2 and 10.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.99-5.90 (m, 1H, CH=CH), 5.70-5.60 (m, 1H, CH=CH), 5.35-5.25 (m, 1H, CH=CH), 3.83 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 3.25 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H, NCH₂), 2.46-2.41 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.94 (t, *J*(H,H) = 2.6 Hz, 1H, C≡CH), 1.72 (d, *J*(H,H) = 6.7 Hz, 3H, CH₃).
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143.4 (C), 137.0 (C), 134.8 (CH), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 124.3 (CH), 81.1 (C≡CH), 70.1 (C≡CH), 50.5 (CH₂), 45.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 19.4 (CH₂), 18.1 (CH₃).

6-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-1*H*-isoindole (127b**)^{114b}**

Following the general procedure E with Co(OAc)₂ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dienyne **126b** (144 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 – 9:1), the product was isolated as a colorless oil (98 mg, 68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.25 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.54 (p. s, 2H, CH=CH), 5.30 (br. s, 1H, CH=C), 3.98-3.90 (m, 1H, CH₂), 3.76 (t, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 1H, CH₂), 3.70-3.63 (m, 1H, CH₂), 2.92-2.80 (m, 1H, CH-CH₂), 2.74-2.63 (m, 1H, CH-CH₃), 2.59 (dd, *J*(H,H) = 8.3 and 12.3 Hz, 1H, CH₂-CH), 2.36 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 0.97 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 3H, CH-CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.4 (C), 134.2 (C), 134.0 (C), 133.4 (CH), 129.7 (CH), 127.5 (CH), 123.5 (CH), 122.0 (CH), 52.8 (CH₂), 50.6 (CH₂), 38.0 (CH), 31.0 (CH), 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃).

6-Methyl-1,3,3a,6-tetrahydro-indene-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester (127c**)¹⁷⁶**

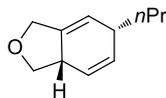
Following the general procedure E with Co(OAc)₂ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), and dienyne **126c** (125 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 – 9:1), the product **127c** was obtained as an inseparable mixture with **128c**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (34 mg, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (dt, *J*(H,H) = 9.8 and 2.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.51 (dm, *J*(H,H) = 9.8 Hz, 1H, CH=CH), 5.25 (br. s, 1H, CH=C), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.99-2.82 (m, 2H, CH₂), 2.82-

¹⁸² Xu, H. D.; Zhou, H.; Pan, Y. P.; Ren, X. T.; Wu, H.; Han, M.; Han, R. Z.; Shen, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2540.

2.74 (m, 1H, $CH-CH_3$), 2.74-2.64 (m, 1H, $CH-CH_2$), 2.57 (dd, $J(H,H) = 12.2$ and 7.2 Hz, 1H, CH_2-CH), 1.71 (p. t, $J(H,H) = 12.2$ Hz, 1H, CH_2-CH), 1.01 (d, $J(H,H) = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

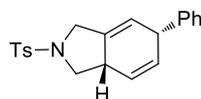
6-Propyl-1,3,3a,6-tetrahydro-isobenzofuran (**127d**)



Following the general procedure E, with $Co(OAc)_2$ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), and dienyne **126d** (82 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), after purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5), the product **127d** was obtained as an inseparable mixture with **128d**. The yield was calculated from 1H NMR spectra, (19 mg, 23%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.66$ (p. s, 2H, $CH=CH$), 5.39 (br. s, 1H, $CH=C$), 4.37-4.30 (m, 1H, CH_2), 4.22-4.15 (m, 1H, CH_2), 4.12 (p. t, $J(H,H) = 7.5$ Hz, 1H, $CH-CH_2$), 3.18 (dd, $J(H,H) = 11.0$ and 7.5 Hz, 1H, CH_2-CH), 3.06-2.95 (m, 1H, CH_2-CH), 2.75-2.66 (m, 1H, $CH-CH_3$), 1.63-1.51 (m, 2H, CH_2-CH_2), 0.93-0.81 (m, 5H, CH_2-CH_3).

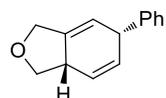
6-Phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-1H-isoinidole (**127e**)



Following the general procedure E, with $Co(OAc)_2$ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) and dienyne **126e** (176 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), after purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5), the product was obtained as a yellow oil (106 mg, 60%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.76$ (d, $J(H,H) = 8.2$ Hz, 2H, H^A), 7.36 (d, $J(H,H) = 8.2$ Hz, 2H, H^A), 7.31-7.27 (m, 2H, H^A), 7.26-7.21 (m, 1H, H^A), 7.08-7.02 (m, 2H, H^A), 5.77 (p. s, 2H, $CH=CH$), 5.51 (br. s., 1H, $CH=C$), 4.10-4.03 (m, 1H, $CH-Ph$), 3.97-3.89 (m, 2H, CH_2-N), 3.85-3.78 (m, 1H, CH_2-N), 3.10-2.98 (m, 1H, CH_2-N), 2.79 (dd, $J(H,H) = 11.2$ and 8.9 Hz, 1H, $CH-CH_2$), 2.47 (s, 3H, CH_3^{Ts}). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 144.2$ (C), 143.5 (C), 134.2 (C), 134.1 (C), 131.3 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 122.2 (CH), 121.7 (CH), 52.9 (CH_2), 50.8 (CH_2), 42.9 (CH), 37.7 (CH), 21.6 (CH_3). HRMS (ESI): m/z : calc. for $C_{21}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$ 352.1371; found 352.1362.

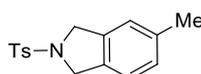
6-Phenyl-1,3,3a,6-tetrahydro-isobenzofuran (**127f**)¹⁷⁹



Following the general procedure E, with $Co(OAc)_2$ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) and dienyne **126f** (99 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), after purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5), the product **127f** was obtained as an inseparable mixture with **128f**. The yield was calculated from 1H NMR spectra, (66 mg, 68%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.39$ -7.31 (m, 2H, H^A), 7.27-7.24 (m, 1H, H^A), 7.24-7.19 (m, 2H, H^A), 5.93-5.81 (m, 2H, $CH=CH$), 5.56 (br. s, 1H, $CH=C$), 4.52-4.44 (m, 1H, $CH-Ph$), 4.36-4.27 (m, 2H, CH_2-O), 4.08-4.00 (m, 1H, CH_2), 3.39 (dd, $J(H,H) = 11.3$ and 7.4 Hz, 1H, CH_2-CH), 3.26-3.14 (m, 1H, $CH-CH_2$).

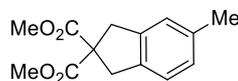
5-Methyl-2-tosylisoinidole (**128b**)¹⁶⁹



Compound **128b** was isolated as a by-product of cycloisomerisation of dienyne **126b**, mainly in absence of cobalt catalyst (59 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.32 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.06 (s, 2H, *H*^{Ar}), 7.00 (s, 1H, *H*^{Ar}), 4.60 (s, 4H, CH₂), 2.42 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 2.33 (s, 3H, CH₃).

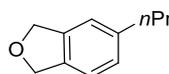
1,3-Dihydro-6-methylindene-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester (**128c**)



Compound **128c** was obtained as an inseparable mixture with **127c**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (27 mg, 22%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.03 (s, 1H, *H*^{Ar}), 7.00 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.57 (s, 4H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃).

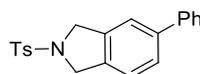
1,3-Dihydro 6-propyl-isobenzofuran (**128d**)



Compound **128d** was obtained as an inseparable mixture with **127d**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (17 mg, 21%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.07 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.03-6.96 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.01 (s, 4H, CH₂-O), 2.53 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 2H, CH₂-CH₂), 1.62-1.51 (m, 2H, CH₂-CH₃), 0.87 (t, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

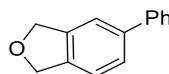
5-Phenyl-2-tosylisindoline (**128e**)¹⁸³



Compound **128e** was isolated as a by-product of cycloisomerisation of dienyne **126e** (26 mg, 15%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.43 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.40-7.31 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.31-7.28 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.16-7.11 (m, 2H, *H*^{Ar}), 6.95 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 4.60 (s, 2H, CH₂), 4.58 (s, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃^{Ts}).

1,3-Dihydro-6-phenylisobenzofuran (**128f**)¹⁸⁴



Compound **128f** was obtained as an inseparable mixture with **127f**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (17 mg, 17%).

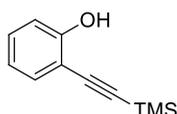
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.46-7.40 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.40-7.32 (m, 4H, *H*^{Ar}), 5.10 (s, 2H, CH₂), 5.09 (s, 2H, CH₂).

2-((Trimethylsilyl)ethynyl)phenol (**S8**)¹⁸⁵

¹⁸³ Fang, X.; Sun, J.; Tong, X. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3800.

¹⁸⁴ Fernández, M.; Ferré, M.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6242.

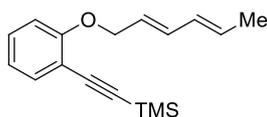
¹⁸⁵ Kanno, H.; Nakamura, K.; Noguchi, K.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1654.



Into suspension of $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (0.22 g, 0.3 mmol, 3 mol%) and CuI (0.17 g, 0.9 mmol, 6 mol%) in toluene (50 mL), 2-iodophenol (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv.) was added followed by ethynyltrimethylsilane (1.5 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) and diisopropylamine DIPA (1.0 g, 10 mmol, 1 equiv.). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was passed through short pad of celite® and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt and the solution was washed with water (2 x 100 mL) and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The pure product was isolated as brown oil (1.61 g, 84%) after purification by silica gel column chromatography (PE/AcOEt = 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (dd, $J(\text{H,H})$ = 7.7 and 1.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.23-7.20 (m, 1H, H^{Ar}), 6.92 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.2 and 0.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.83 (td, $J(\text{H,H})$ = 7.7 and 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.80 (s, 1H, OH), 0.26 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 157.1 (C), 131.6 (CH), 130.7 (CH), 120.2 (CH), 114.6 (CH), 109.5 (C), 102.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 99.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

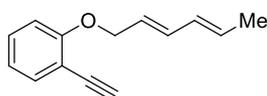
((2-((2E,4E)-Hexa-2,4-dien-1-yloxy)phenyl)ethynyl)trimethylsilane (S9)



The round-bottomed flask was charged with 2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenol **S8** (1.6 g, 8.2 mmol, 1 equiv.), potassium carbonate K_2CO_3 (3.4 g, 24.6 mmol, 3 equiv.) and DMF (50 mL). The resulting suspension was cooled to 0 °C and (2E,4E)-1-bromohexa-2,4-diene **S2b** (1.7 g, 10.7 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to room temperature and stirred for 4 h. After indicated time, the solution was diluted with water and Et_2O . The aqueous layer was separated and extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water, brine and the dried over MgSO_4 . After filtration, the volatiles components were removed under reduced pressure to give a crude product which was purified by flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1). The pure product was isolated as yellow oil (1.46 g, 66%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (dd, $J(\text{H,H})$ = 7.6 and 1.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.23-7.18 (m, 1H, H^{Ar}), 6.90-6.80 (m, 2H, H^{Ar}), 6.38 (dd, $J(\text{H,H})$ = 15.1 and 10.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.13-6.03 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.82-5.66 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.59 (d, $J(\text{H,H})$ = 5.4 Hz, 2H, CH_2), 1.75 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 0.25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 159.8 (C), 134.2 (CH), 133.6 (CH), 130.7 (CH), 130.2 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 112.6 (CH), 112.4 (CH), 109.6 (C), 102.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 99.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 69.2 (CH_2), 18.1 (CH_3), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

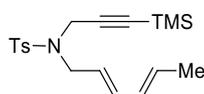
1-Ethynyl-2-((2E,4E)-hexa-2,4-diene-1-yloxy)benzene (133)



S9 (1.46 g, 5.4 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous THF (48 mL) and cooled to 0 °C. The solution of TBAF (1M solution in THF) (16 mL, 16.2 mmol, 3 equiv.) was added dropwise over 10 min. The resulting solution was turned black and stirred at 0 °C for 1 h before quenching with aq. sat. solution of NH₄Cl. The aqueous layer was separated and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with aq. sat. solution of NaHCO₃, water and brine. Finally, the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The pure product was isolated as orange oil (0.8 g, 74%) after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (dd, *J*(H,H) = 7.6 and 1.7 Hz, 1H, *H*^A), 7.30-7.25 (m, 1H, *H*^A), 6.92-6.83 (m, 2H, *H*^A), 6.33 (dd, *J*(H,H) = 15.2 and 10.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.12-6.02 (m, 1H, CH=CH), 5.81-5.67 (m, 2H, CH=CH), 4.63 (d, *J*(H,H) = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.27 (s, 1H, C≡CH), 1.75 (d, *J*(H,H) = 6.6 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 159.8 (C), 134.2 (CH), 133.7 (CH), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 112.5 (CH), 112.4 (CH), 111.8 (C), 81.2 (C≡CH), 80.2 (C≡CH), 69.2 (CH₂), 18.1 (CH₃).

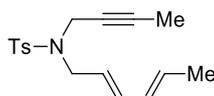
***N*-Hexa-2,4-dienyl-4-methyl-*N*-[3-(trimethylsilyl)-2-propyn-1-yl]-benzenesulfonamide (138a)¹⁸⁶**



Following the general procedure D, with *N*-Hexa-2,4-dienyl-4-methyl-*N*-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide **126b** (1.1 g, 3.8 mmol, 1 equiv.) *n*-BuLi (0.295 g, 4.6 mmol, 1.2 equiv.), TMSCl (0.62 g, 5.7 mmol, 1.5 equiv.) and dry THF (20 mL), after purification by flash column chromatography (PE/AcOEt : 9:1 – 8:2), the product was isolated as a white solid (1.07 g, 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^A), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^A), 6.21-6.11 (m, 1H, CH=CH), 6.08-5.97 (m, 1H, CH=CH), 5.74-5.64 (m, 1H, CH=CH), 5.47-5.37 (m, 1H, CH=CH), 4.08 (s, 2H, CH₂-C), 3.82 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH), 2.42 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 1.75 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 0.00 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.7 (C), 136.5 (C), 135.9 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 123.8 (CH), 98.4 (C), 91.3 (C), 48.6 (CH₂), 37.1 (CH₂), 21.9 (CH₃), 18.5 (CH₃), 0.1 (Si(CH₃)₃).

***N*-Hexa-2,4-dienyl-4-methyl-*N*-but-2-ynyl-benzenesulfonamide (138b)**



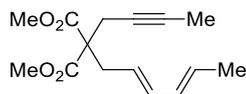
Following the general procedure D with *N*-Hexa-2,4-dienyl-4-methyl-*N*-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide **126b** (0.55 g, 1.9 mmol, 1 equiv.), *n*-BuLi (1.5 mL, 2.3 mmol, 1.2 equiv.), and methyl iodide (175 μL, 2.8 mmol, 1.5 equiv.) and dry THF (10 mL), after the purification by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2), the product was isolated as pale yellow solid (420 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^A), 7.31 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^A), 6.18 (dd, *J*(H,H) = 15.6 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.09-6.00 (m, 1H, CH=CH), 5.77-5.66 (m, 1H, CH=CH), 5.48-5.38 (m, 1H, CH=CH), 4.02 (q, *J*(H,H) = 2.3 Hz, 2H, CH₂-), 3.82 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH), 2.45 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 1.77 (d, *J*(H,H) = 6.7 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.57 (t, *J*(H,H) = 2.3 Hz, 3H, C-CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.1 (C), 136.3 (C), 135.1 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 123.8

¹⁸⁶ Ozawa, T.; Kurahashi, T.; Matsubaro, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5390.

(CH), 81.4 (C), 71.8 (C), 48.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.1 (CH₃), 3.2 (CH₃). **HRMS (ESI)** : *m/z*: calc. for C₁₇H₂₂NO₂S [M+H]⁺ 304.1371; found 304.1365.

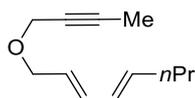
Dimethyl 2-((2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-yl)-2-(but-2-yn-1-yl)malonate (138c)¹⁷⁶



Following the general procedure C, with dimethyl 2-but-2-ynyl malonate **S4c'** (0.47 mg, 2.6 mmol, 1 equiv), 1-bromo-hexa-2,4-diene **S2b** (0.62 g, 3.9 mmol, 1.5 equiv.), NaH (74 mg, 3 mmol, 1.2 equiv.) and dry DMF (15 mL), after the purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1), the title product was obtained as a colorless oil (0.4 g, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.10 (dd, *J*(H,H) = 14.4 and 10.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.05-5.95 (m, 1H, CH=CH), 5.70-5.58 (m, 1H, CH=CH), 5.39-5.28 (m, 1H, CH=CH), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 2.80 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H, CH₂-CH), 2.74 (q, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 2H, C-CH₂-C), 1.78 (t, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 3H, C-CH₃), 1.74 (d, *J*(H,H) = 6.8 Hz, 3H, CH-CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)**: δ = 170.6 (CO), 134.9 (CH), 131.2 (CH), 128.8 (CH), 123.9 (CH), 78.9 (C), 73.4 (C), 57.6 (CH₃), 52.6 (C), 35.5 (CH₂), 23.1 (CH₂), 18.0 (CH₃), 3.5 (CH₃).

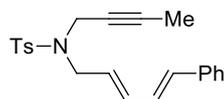
(2E,4E)-1-(But-2-yn-1-yloxy)-octa-2,4-diene (138d)



Following the general procedure C with (2E,4E)-Octa-2,4-dien-1-ol **S5d** (0.3 g, 2.4 mmol, 1 equiv.), 1-bromobut-2-yne **S3** (0.63 g, 4.8 mmol, 2 equiv.), NaH (0.12 g, 4.8 mmol, 2 equiv.) and THF (2.5 mL), after purification by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the title compound was isolated as a yellow liquid product (320 mg, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.26 (dd, *J*(H,H) = 15.6 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 6.06 (dd, *J*(H,H) = 14.7 and 10.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.78-5.60 (m, 2H, CH=CH), 4.11 (q, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 2H, CH₂-C), 4.07 (d, *J*(H,H) = 6.4 Hz, 2H, O-CH₂-CH), 2.08 (q, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.88 (t, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 3H, C-CH₃), 1.49-1.38 (m, 2H, CH₂-CH₃), 0.92 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)**: δ = 135.6 (CH), 134.0 (CH), 129.6 (CH), 126.2 (CH), 82.4 (C), 75.2 (C), 69.9 (CH₂), 57.5 (CH₂), 34.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.6 (CH₃), 3.6 (CH₃). **HRMS (ESI)** : *m/z*: calc. for C₁₂H₁₈NaO [M+Na]⁺ 201.1255; found 201.1250.

N-But-2-ynyl-4-methyl-N-(5-phenylpenta-2,4-dienyl)-benzenesulfonamide (138e)

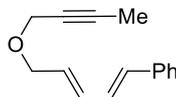


Following the general procedure D, with 4-Methyl-N-(5-phenylpenta-2,4-dienyl)-N-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide **126e** (0.3 g, 0.8 mmol, 1 equiv.) *n*-BuLi (61 mg, 0.96 mmol, 1.2 equiv.), methyl iodide (0.1 g, 1.2 mmol, 1.5 equiv.) and dry THF (4 mL), after purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2), the product was isolated as pale yellow solid (161 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.44-7.38 (m, 2H, H^{Ar}), 7.37-7.30 (m, 4H, H^{Ar}), 7.28-7.22 (m, 1H, H^{Ar}), 6.76 (dd, *J*(H,H) = 15.8 and 10.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.56 (d, *J*(H,H) = 15.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.39 (dd, *J*(H,H) = 15.4 and 10.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.76-5.66 (m, 1H, CH=CH), 4.08-4.04 (m, 2H, CH₂-C), 3.91 (d, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, CH₂-CH), 2.46 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 1.60 (t, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 3H,

C-CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 143.3 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 134.9 (CH), 133.3 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 81.6 (C), 71.8 (C), 48.3 (CH₂), 36.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 3.3 (CH₃). HRMS (ESI) : *m/z*: calc. for C₂₂H₂₇N₂O₂S [M+NH₄]⁺ 383.1793; found 383.1785.

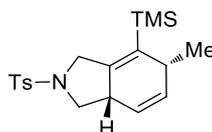
(2E,4E)-5-Phenyl-1-(but-2-yn-1-yloxy)-penta-2,4-diene (138f)



Following the general procedure D, with (2E,4E)-5-phenyl-1-(prop-2-yn-1-yloxy)-penta-2,4-diene **126f** (0.44 g, 2.2 mmol, 1 equiv.), *n*-BuLi (0.17 g, 2.7 mmol, 1.2 equiv.), methyl iodide (0.47 g, 3.3 mmol, 1.5 equiv.), and dry THF (12 mL), after the purification by flash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1) the product was isolated as a colorless oil (226 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.24 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.19-7.12 (m, 1H, *H*^{Ar}), 6.71 (dd, *J*(H,H) = 15.7 and 10.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.48 (d, *J*(H,H) = 15.7 Hz, 1H, CH=CH), 6.36 (dd, *J*(H,H) = 15.4 and 10.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.80 (dt, *J'*(H,H) = 15.4 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH), 4.09-4.01 (m, 4H, CH₂), 1.80 (t, *J*(H,H) = 2.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.2 (C), 133.5 (CH), 132.9 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 82.6 (C), 75.1 (C), 69.8 (CH₂), 57.7 (CH₂), 3.6 (CH₃). HRMS (ESI) : *m/z*: calc. for C₁₅H₁₆NaO [M+Na]⁺ 235.1099; found 235.1094.

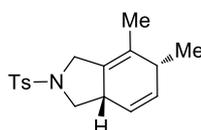
6-Methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-7-(trimethylsilyl)-1,3,3a,6-tetrahydro-1H-isoindole (139a)¹⁸⁴



Following the general procedure E, with dienyne **138a** (181 mg, 0.5 mmol, 1 equiv), CoI₂ (8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dppe (10 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), zinc (6 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (17 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by combiflash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the product **139a** was obtained as an inseparable mixture with **140a**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (131 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.20 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.50 (dt, *J*(H,H) = 10.2 and 2.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.44 (dt, *J*(H,H) = 10.2 and 2.3 Hz, 1H, CH=CH), 3.89-3.82 (m, 1H, C-CH₂), 3.65 (p. t, *J*(H,H) = 8.6 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.64-3.59 (m, 1H, C-CH₂), 2.83-2.66 (m, 2H, CH-CH₂ and CH-CH₃), 2.55 (dd, *J*(H,H) = 11.5 and 8.6 Hz, 1H, CH-CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 0.92 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH-CH₃), 0.00 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

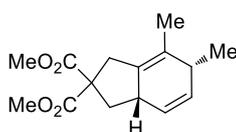
6,7-Dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-1H-isoindole (139b)



Following the general procedure E, with diyne **138b** (152 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), CoI_2 (8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dppe (10 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), zinc (6 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (17 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by combiflash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the product was isolated as colorless oil (104 mg, 69%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.34 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.62 (p. s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.02-3.95 (m, 1H, CH_2), 3.82 (p. t, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.81-3.77 (m, 1H, CH_2), 3.04-2.92 (m, 1H, CH), 2.76-2.65 (m, 1H, CH_2), 2.64 (dd, $J(\text{H,H})$ = 11.5 and 8.7 Hz, 1H, CH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3^{T5}), 1.60 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.08 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 143.4 (C), 134.1 (CH), 134.0 (C), 129.7 (CH), 128.2 (C), 128.0 (C), 127.6 (CH), 121.9 (CH), 52.8 (CH_2), 49.2 (CH_2), 39.4 (CH), 34.4 (CH), 21.5 (CH_3), 19.3 (CH_3), 16.4 (CH_3). **HRMS (ESI) :** m/z : calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1371; found 304.1365.

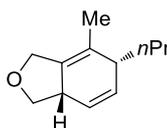
6,7-Dimethyl-1,3,3a,6-tetrahydro-indene-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester (**139c**)¹⁷⁶



Following the general procedure E, with diyne **138c** (132 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), CoI_2 (8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dppe (10 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), zinc (6 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (17 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 – 9:1), the product **139c** was obtained as an inseparable mixture with **140c**. The yield was calculated from ^1H NMR spectra, (49 mg, 37%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.64 (dt, $J(\text{H,H})$ = 9.8 and 2.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.49 (dt, $J(\text{H,H})$ = 9.8 and 2.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.51 (s, 6H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 2.91-2.87 (m, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2$), 2.85-2.75 (m, 1H, CH), 2.69-2.58 (m, 1H, CH), 2.53 (dd, $J(\text{H,H})$ = 12.4 and 6.7 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.68 (t, $J(\text{H,H})$ = 12.4 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.57 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.03 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.3 Hz, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$).

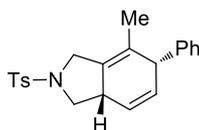
7-Methyl-6-propyl-1,3,3a,6-tetrahydro-isobenzofuran (**139d**)



Following the general procedure E, diyne **138d** (89 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), CoI_2 (8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dppe (10 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), zinc (6 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (17 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by combiflash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the product **139d** was obtained as an inseparable mixture with **140d**. The yield was calculated from ^1H NMR spectra, (17 mg, 19%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.68 (dt, $J(\text{H,H})$ = 9.9 and 2.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.61 (dt, $J(\text{H,H})$ = 9.9 and 2.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.31-4.24 (m, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.07 (p. t, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.14 (dd, $J(\text{H,H})$ = 11.1 and 7.2 Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.07-2.94 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$), 2.79-2.68 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.53 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.27-1.03 (m, 4H, CH_2-CH_2), 0.91 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.4 Hz, 3H, CH_2-CH_3).

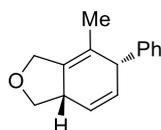
7-Methyl-6-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3a,6-tetrahydro-1H-isoindeole (**139e**)



Following the general procedure E, with dienyne **138e** (123 mg, 0.3 mmol, 1 equiv.), CoI_2 (5 mg, 0.016 mmol, 5 mol%), dppe (6 mg, 0.016 mmol, 5 mol%), zinc (4 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (10 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 8:2), the product **139e** was obtained as a yellow oil (7 mg, 6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.65 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.34-7.29 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.28-7.21 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.18-7.13 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.69-5.55 (m, 2H, CH=CH), 4.09-4.02 (m, 1H, CH-Ph), 3.93-3.85 (m, 1H, C-CH₂), 3.84-3.74 (m, 1H, C-CH₂), 3.74-3.64 (m, 1H, CH-CH₂), 3.02-2.91 (m, 1H, CH-CH₂), 2.70 (dd, *J*(H,H) = 12.0 and 8.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 1.50 (s, 3H, C-CH₃).

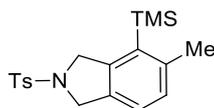
7-Methyl-6-phenyl-1,3,3a,6-tetrahydro-isobenzofuran (**139f**)



Following the general procedure E, with dienyne **138f** (106 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), CoI_2 (8 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), dppe (10 mg, 0.026 mmol, 5 mol%), zinc (6 mg, 0.088 mmol, 15 mol%), and zinc iodide (17 mg, 0.055 mmol, 10 mol%), after purification by combiflash column chromatography (PE/AcOEt = 95:5 – 9:1), the product **139f** was obtained as an inseparable mixture with **140f**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (33 mg, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.21 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.19-7.14 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.09-7.03 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.75 (dt, *J*(H,H) = 9.9 and 2.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.66 (dt, *J*(H,H) = 9.9 and 2.4 Hz, 1H, CH=CH), 4.36-4.28 (m, 2H, C-CH₂ and CH-Ph), 4.17 (p. t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, CH-CH-CH₂), 3.85-3.76 (m, 1H, C-CH₂), 3.29 (dd, *J*(H,H) = 11.1 and 7.3 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.18-3.06 (m, 1H, CH-CH₂), 1.25 (s, 3H, C-CH₃).

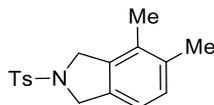
1,3-Dihydro-6-methyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-7-(trimethylsilyl)-1H-isoindole (**140a**)¹⁸⁴



Compound **140a** was obtained as an inseparable mixture with **139a**. The yield was calculated from ¹H NMR spectra, (18 mg, 10%).

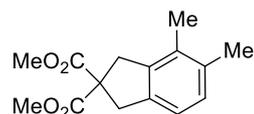
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.21-7.18 (m, 2H, *H*^{Ar}), 6.91 (dd, *J*(H,H) = 12.4 and 7.5 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 4.50 (s, 2H, O-CH₂), 4.40 (s, 2H, O-CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 2.28 (s, 3H, CH₃), 0.22 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

2,3-Dihydro-6,7-dimethyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-1H-isoindole (**140b**)



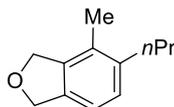
Compound **140b** was isolated as a by-product of cycloisomerisation of dienyne **138b** (16 mg, 11%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.30-7.20 (m, 2H, *H*^{Ar}), 6.95 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 6.82 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.49 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃^{Ts}), 2.15 (s, 3H, C-CH₃), 2.02 (s, 3H, C-CH₃).

1,3,-Dihydro-6,7-dimethylindene-2,2-dicarboxylic acid dimethyl ester (140c)

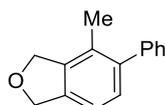
Compound **140c** was obtained as an inseparable mixture with **139c**. The yield was calculated from ^1H NMR spectra, (34 mg, 26%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.90 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.85 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.67 (s, 6H, OCH_3), 3.51 (s, 2H, CH_2), 3.48 (s, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H, C-CH_3), 2.09 (s, 3H, C-CH_3).

1,3-Dihydro-7-methyl-6-propyl-isobenzofuran (140d)

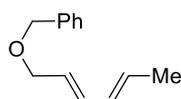
Compound **140d** was obtained as an inseparable mixture with **139d**. The yield was calculated from ^1H NMR spectra, (16 mg, 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.99 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.91 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.04 (s, 2H, O-CH_2), 5.02 (s, 2H, O-CH_2), 2.52 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.7 Hz, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.10 (s, 3H, C-CH_3), 1.51-1.43 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.91 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

1,3-Dihydro-7-methyl-6-phenylisobenzofuran (140f)

Compound **140f** was obtained as an inseparable mixture with **139f**. The yield was calculated from ^1H NMR spectra, (18 mg, 17%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.30 (m, 2H, H^{Ar}), 7.30-7.26 (m, 1H, H^{Ar}), 7.20-7.14 (m, 2H, H^{Ar}), 7.13-7.09 (m, 1H, H^{Ar}), 7.05-7.01 (m, 1H, H^{Ar}), 5.12 (s, 2H, O-CH_2), 5.07 (s, 2H, O-CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3).

((2E,4E)-(Hexa-2,4-dien-1-yloxy)methyl)benzene (141)¹⁸⁷

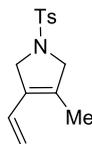
Following the general procedure C, with (2E,4E)-hexa-2,4-dien-1-ol (1 g, 10 mmol, 1 equiv.), NaH (0.26 g, 11 mmol, 1.1 equiv.), benzyl bromide (1.9 g, 11 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (7 mL), after the purification by flash column chromatography (PE/Et₂O = 95:5) the product was isolated as a colorless oil (713 mg, 38%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.28 (m, 5H, H^{Ar}), 6.26 (dd, $J(\text{H,H})$ = 14.6 and 10.4 Hz, 1H, CH=CH), 6.16-6.07 (m, 1H, CH=CH), 5.80-5.66 (m, 2H, CH=CH), 4.54 (s, 2H, CH_2Ph), 4.08 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}$), 1.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 138.4 (C), 133.4 (CH), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 71.9 (CH_2), 70.6 (CH_2), 18.1 (CH_3).

¹⁸⁷ Llaveria, J. ; Beltrán, Á. ; Díaz-Requejo, M. M. ; Matheu, M. I. ; Castillon, S. ; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092.

II.3 Cycloisomerisation of 1,6-enynes

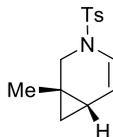
3-Methyl-1-tosyl-4-vinyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole (**143**)¹⁸⁸



The suspension of $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ (12 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) and AgSbF_6 (17 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) in 1 mL of DCM was stirred for 10 min. at room temperature (25 °C). Then 4-methyl-*N*-(2-methylallyl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzene sulfonamide **142** (132 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) was added, followed by additional volume of DCM (1 mL). This mixture was stirred at room temperature until complete conversion of starting material (followed by TLC analysis). Then reaction mixture was filtered through a pad of celite® and washed with DCM. Volatiles were removed *in vacuo* and the crude product was then purified by flash column chromatography (PE/Et₂O = 9:1) to afford a white solid (54 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.30 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.41 (dd, $J(\text{H,H})$ = 17.5 and 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10 (d, $J(\text{H,H})$ = 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.94 (d, $J(\text{H,H})$ = 17.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.22-4.16 (m, 2H, CH_2), 4.08-4.03 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.5 (C), 134.2 (C), 131.6 (C), 129.8 (CH), 129.4 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 115.2 (CH₂), 59.3 (CH₂), 54.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), 11.4 (CH₃).

1-Methyl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**144**)¹⁸⁸



Compound **144** was obtained as a by-product with **143**, white solid (11 mg, 8 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.29 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.26 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, $\text{NCH}=\text{CH}$), 5.37 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.0 and 5.6 Hz, 1H, $\text{NCH}=\text{CH}$), 3.82 (d, $J(\text{H,H})$ = 11.3 Hz, 1H, CH_2), 2.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 11.3 Hz, 1H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 0.89-0.80 (m, 1H, CH), 0.63-0.57 (m, 1H, CH_2), 0.57-0.53 (p. t, 1H, CH_2). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 143.6 (C), 135.1 (C), 129.7 (CH), 127.0 (CH), 120.3 (CH), 112.6 (CH), 46.0 (CH₂), 25.7 (C), 21.9 (CH), 21.5 (CH₃), 20.3 (CH₂), 15.9 (CH₃).

III. Cobalt-catalyzed hydroalkynylation of vinylaziridines

III.1 General procedures

General procedure F: Cobalt-catalyzed hydroalkynylation reaction of vinylaziridines

A Schlenk tube was charged with cobalt(II) acetate (5 mol%) and 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (5 mol%) in a glove-box. Then outside, anhydrous DMSO (0.3 mL), vinylaziridine (1 equiv.) and alkyne (4 equiv.) were added followed by an additional amount of anhydrous DMSO (0.2 mL). The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 2 h. After complete conversion of starting vinylaziridines (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt (50 mL). The

¹⁸⁸ Kim, S. Y. ; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1281.

organic layer was washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL) and dried over MgSO₄. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel column chromatography with gradient of eluent (PE/Et₂O = 9:1 – 7:3).

General procedure G: Sonogashira coupling¹⁸⁹

Trimethylsilylacetylene (1.2 equiv) was added dropwise to the suspension of correspondent aryl iodide (1 equiv.), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.03 equiv.), CuI (0.06 equiv.) and Et₃N (4 equiv.) in DMF (0.6 M) After stirring at 50 °C for 1 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with AcOEt. The organic layer was washed with 1 N aqueous HCl (50 mL), with water (2 x 50 mL) and finally with brine (50 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give the corresponding arylethynyltrimethylsilane (PE/Et₂O = 9:1).

General procedure H: Deprotection of alkynes¹⁹⁰

1 M solution of TBAF in THF (1.1 equiv.) was slowly added at 0 °C to a solution of trimethylsilylethynyl aryl (1 equiv.) in DCM (0.08 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then washed with saturated aqueous NH₄Cl, water and finally with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 95:5 – 9:1) to give the corresponding terminal alkyne.

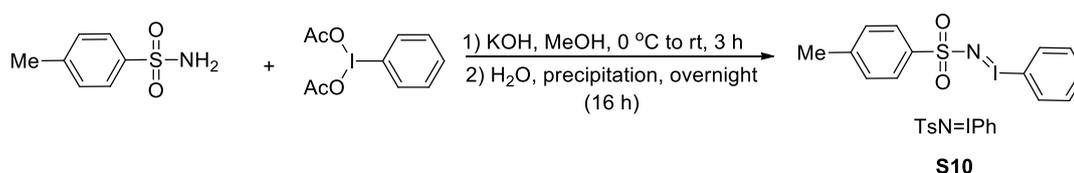
General procedure I: N-Protection of aminoalcohol¹⁹¹

A solution of sulfonyl chloride derivative (1.0 equiv.) in DCM (0.2 M) was added dropwise to a solution of 1,2-alkanolamine (1 equiv.) and Et₃N (2 equiv.) in DCM (0.8 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h before addition of water. The resulting mixture was extracted with DCM (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE/AcOEt = 8:2 – 6:4).

General procedure J: Mitsunobu reaction¹⁹²

A solution of diisopropyl azodicarboxylate (1.0 equiv.) in anhydrous THF (0.7 M) was added dropwise to a solution of the *N*-protected aminoalcohol (1.0 equiv.) and PPh₃ (1.1 equiv.) in anhydrous THF (0.07 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE/Et₂O = 7:3).

III.2 Preparation of vinylaziridine 162

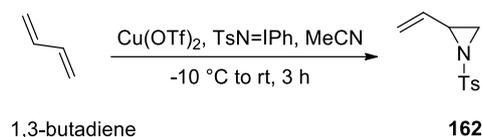


¹⁸⁹ Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948.

¹⁹⁰ Hsung, R. P.; Chidsey, C. E. D.; Sita, L. R. *Organometallics* **1995**, *14*, 4808.

¹⁹¹ Hoppe, I.; Hoffmann, H.; Gärtner, I.; Krettek, T.; Hoppe, D. *Synthesis* **1991**, 1157.

¹⁹² Gandhi, S.; Bisai, A.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2133..



[*N*-(*p*-tolylsulfonyl)imino]phenyliodinane (**S10**)¹⁹³

Diacetoiodobenzene (16.1 g, 50 mmol, 1.0 equiv.) was added by small portions to a stirred mixture of *p*-toluenesulfonamide (8.56 g, 50 mmol, 1.0 equiv.) and potassium hydroxide (7.01 g, 125 mmol, 2.5 equiv.) in methanol (200 mL) at -10 °C. The resulting yellow coloured homogenous solution was stirred for 3 h at room temperature and then poured into distilled water (400 mL) to precipitate a yellow coloured solid on standing overnight at 4 °C. The solid was filtered and washed with petroleum ether, dichloromethane and finally recrystallized from methanol. After drying under *vacuo*, the product was obtained as clearly yellow solid (11.5 g, 61%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.70 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.46 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 3H, *H*^{Ar}), 7.30 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.07 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 2.28 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO):** δ = 142.3 (C), 141.9 (C), 141.7 (C), 137.6 (CH), 131.2 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (CH), 126.1 (CH), 21.4 (CH₃).

1-Tosyl-2-vinylaziridine (**162**)¹⁹⁴

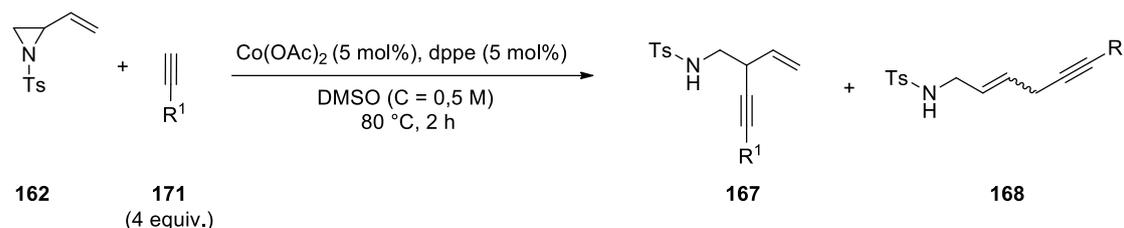


[*N*-(*p*-tolylsulfonyl)imino]phenyliodinane **S10** (1.87 g, 5 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of 1,3-butadiene (0.42 mL, 10 mmol, 2 equiv.) and Cu(OTf)₂ (181 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) in dry MeCN (10 mL) at -10 °C. The reaction was stirred at room temperature for 3 h, then poured into 1 M NaOH (100 mL) and extracted with diethyl ether (200 mL x 2). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE/Et₂O = 7:3) to afford a white solid (545 mg, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.36 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.60-5.40 (m, 2H, CH=CH₂), 5.26 (dd, *J*(H,H) = 9.8 and 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.33-3.26 (m, 1H, CH), 2.82 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H, CH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.24 (d, *J*(H,H) = 4.4 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 144.6 (C), 135.2 (C), 133.0 (CH), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 120.3 (CH₂), 41.0 (CH), 34.2 (CH₂), 21.6 (CH₃).

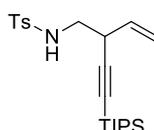
¹⁹³ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 361.

¹⁹⁴ Knight, K. J.; Muldowney, M. P. *Synlett.* **1995**, 949.

III.3 Scope of acetylenes for hydroalkynylation reaction of vinylaziridine **162**

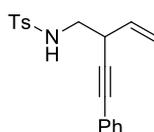
R¹ = Ar, HetAr, TIPS

* TIPS-acétylène with 50 mol% of Zn

III.3.1 Branched **167** and linear **168** enynes: products of hydroalkynylation reaction with alkynes **171**4-Methyl-*N*-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**167a**)

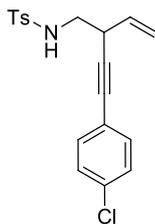
Following general procedure F, with TIPS-acetylene (182 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a colourless oil (35 mg, 17%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.61 (ddd, *J*(H,H) = 17.3, 10.1 and 5.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (dt, *J*(H,H) = 17.3 and 1.3, 1H, CH=CH₂), 5.16 (dt, *J*(H,H) = 10.1 and 1.3, 1H, CH=CH₂), 4.60 (t, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, NH), 3.28-3.21 (m, 1H, CH), 3.14 (ddd, *J*(H,H) = 12.2, 7.2 and 5.9 Hz, 1H, CH₂), 2.93 (ddd, *J*(H,H) = 12.2, 7.2 and 5.9 Hz, 1H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.05-1.00 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 137.0 (C), 133.7 (CH), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 118.2 (CH₂), 104.9 (C), 86.4 (C), 46.9 (CH₂), 36.9 (CH), 21.5 (CH₃), 18.6 (Si(CH)₃), 11.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

4-Methyl-*N*-(2-(phenyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**167b**)

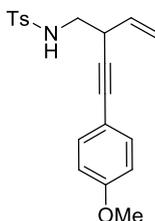
Following general procedure F, with phenylacetylene (102 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (39 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.33-7.27 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.26-7.16 (m, 5H, *H*^{Ar}), 5.64 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 10.1 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.32 (dt, *J*(H,H) = 16.9 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.15 (dt, *J*(H,H) = 10.1 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.73 (t, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, NH), 3.40-3.31 (m, 1H, CH), 3.18-3.09 (m, 1H, CH₂), 3.08-2.98 (m, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 137.0 (C), 133.9 (CH), 131.7 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (2CH), 127.1 (CH), 122.7 (C), 118.3 (CH₂), 86.5 (C), 85.4 (C), 46.8 (CH₂), 36.8 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₉H₁₉NNaO₂S⁺ [M+Na]⁺ 348.1029; found 348.1028. **IR (film) ν_{max}:** 3283, 2976, 2870, 2361, 2253, 1598, 1491, 1443, 1412, 1382, 1306, 1158, 1092, 908, 836, 813, 729, 691, 660, 548 cm⁻¹.

N-((2-(4-Chlorophenyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (167c)

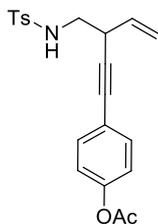
Following general procedure F, with alkyne **171c** (136 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (28 mg, 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.26-7.18 (m, 6H, *H*^{Ar}), 5.63 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 10.1 and 6.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (dt, *J*(H,H) = 16.9 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.16 (dt, *J*(H,H) = 10.1 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.68 (t, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.39-3.32 (m, 1H, CH), 3.18-3.08 (m, 1H, CH₂), 3.08-2.99 (m, 1H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 137.1 (C), 134.5 (C), 133.7 (CH), 133.0 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 121.2 (C), 118.5 (CH₂), 87.5 (C), 84.3 (C), 46.6 (CH₂), 36.8 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₉H₁₉ClNO₂S⁺ [M+H]⁺ 360.0820; found 360.0820. **IR (film)** *v*_{max}: 3274, 3065, 2924, 1703, 1596, 1489, 1400, 1324, 1290, 1155, 1089, 1014, 989, 928, 828, 813, 705, 663, 549, 525 cm⁻¹.

N-((2-(4-Methoxyphenyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (167d)

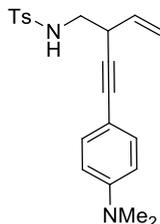
Following general procedure F, with alkyne **171d** (132 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (32 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.27-7.19 (m, 4H, *H*^{Ar}), 6.75 (d, *J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.63 (ddd, *J*(H,H) = 17.0, 10.0 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (dt, *J*(H,H) = 17.0 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.14 (dt, *J*(H,H) = 10.0 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.72 (t, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.37-3.29 (m, 1H, CH), 3.16-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.05-2.96 (m, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 159.6 (C), 143.6 (C), 137.0 (C), 134.1 (CH), 133.1 (CH), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 118.2 (CH₂), 114.7 (C), 113.9 (CH), 85.3 (C), 84.8 (C), 55.3 (CH₃), 46.8 (CH₂), 36.8 (CH), 21.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂NO₃S⁺ [M+H]⁺ 356.1315; found 356.1314. **IR (film)** *v*_{max}: 3380, 2929, 2838, 1640, 1570, 1509, 1462, 1441, 1414, 1326, 1304, 1289, 1245, 1156, 1091, 1030, 988, 926, 831, 812, 736, 704, 660, 548 cm⁻¹.

4-(3-((4-Methylphenylsulfonamido)methyl)pent-4-en-1-yn-1-yl)phenyl acetate (167e)

Following general procedure F, with alkyne **171e** (160 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a colourless oil (39 mg, 41%).

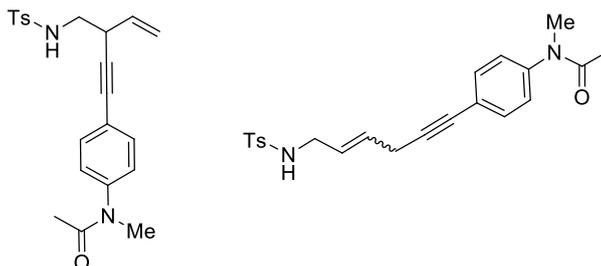
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.30 (d, *J*(H,H) = 8.6 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.21 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.96 (d, *J*(H,H) = 8.6 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.63 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 10.1 and 6.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.30 (dt, *J*(H,H) = 16.9 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.14 (dt, *J*(H,H) = 10.1 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.75 (t, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.38-3.31 (m, 1H, CH), 3.17-3.08 (m, 1H, CH₂), 3.07-2.98 (m, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 169.1 (CO), 150.5 (C), 143.6 (C), 137.1 (C), 133.8 (CH), 132.9 (CH), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 121.6 (CH), 120.3 (C), 118.4 (CH₂), 86.6 (C), 84.6 (C), 46.7 (CH₂), 36.7 (CH), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₁H₂₂NO₄S⁺ [M+H]⁺ 384.1264; found 384.1264. **IR (film) ν_{max}:** 3287, 3061, 2926, 1754, 1640, 1599, 1504, 1418, 1369, 1328, 1267, 1192, 1157, 1091, 1044, 1016, 910, 848, 813, 734, 703, 660, 593, 548 cm⁻¹.

N-((2-((4-Dimethylamino)phenyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (167f)

Following general procedure F, with alkyne **171f** (145 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (15 mg, 16%).

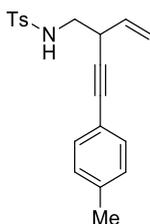
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.22 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.17 (d, *J*(H,H) = 9.0 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.53 (d, *J*(H,H) = 9.0 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.68-5.58 (m, 1H, CH=CH₂), 5.31 (d, *J*(H,H) = 16.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.12 (d, *J*(H,H) = 10.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.68 (t, *J*(H,H) = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.36-3.28 (m, 1H, CH), 3.17-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.03-2.95 (m, 1H, CH₂), 2.90 (s, 6H, 2CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 150.2 (C), 143.5 (C), 137.1 (C), 134.4 (CH), 132.7 (CH), 129.7 (CH), 127.1 (CH), 118.0 (CH₂), 111.8 (CH), 109.4 (C), 86.4 (C), 83.7 (C), 46.9 (CH₂), 40.2 (CH₃), 36.8 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₁H₂₅N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 369.1631; found 369.1631. **IR (film) ν_{max}:** 3282, 2922, 2805, 2361, 2222, 1718, 1638, 1607, 1520, 1495, 1481, 1412, 1327, 1290, 1225, 1189, 1091, 1019, 991, 944, 814, 662, 550 cm⁻¹.

N-Methyl-N-(4-(3-((4-methylphenylsulfonamido)methyl)pent-4-en-1-yn-1-yl)phenyl)acetamide (167g)

N-Methyl-N-(4-(6-(4-methylphenylsulfonamido)hex-4-en-1-yn-1-yl)phenyl)acetamide (168g)

Following general procedure F, with alkyne **171g** (173 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). Both regioisomers (branched/linear = 1.5:1) could not be separated by column chromatography (54 mg, 54%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.67 (m, 4H, H^{Ar}), 7.45-7.36 (m, 3H, H^{Ar}), 7.32-7.25 (m, 5H, H^{Ar}), 7.17-7.05 (m, 4H, H^{Ar}), 5.76-5.57 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}^{\text{lin}}$), 5.37 (d, $J(\text{H,H}) = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{br}}$), 5.27 (br. s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{br}}$), 5.21 (d, $J(\text{H,H}) = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{br}}$), 4.92 (t, $J(\text{H,H}) = 6.5$ Hz, 1H, NH^{br}), 4.68 (t, $J(\text{H,H}) = 6.0$ Hz, 1H, NH^{lin}), 3.62-3.54 (m, 2H, CH_2^{lin}), 3.48-3.39 (m, 1H, CH^{br}), 3.31-3.14 (m, 8H, CH_2^{br} , NCH_3^{br} and $\text{NCH}_3^{\text{lin}}$), 3.11-3.05 (m, 2H, CH_2^{lin}), 2.40 (s, 3H, CH_3^{br}), 2.38 (s, 3H, CH_3^{lin}), 1.86 (s, 6H, $\text{OCCH}_3^{\text{br}}$ and $\text{OCCH}_3^{\text{lin}}$). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 170.9 (CO), 170.8 (CO), 144.4 (C), 144.0 (C), 143.8 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 137.3 (CH), 133.8 (CH), 133.3 (CH), 133.2 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 123.3 (C), 123.2 (C), 122.5 (C), 118.6 (CH_2), 88.0 (C), 84.4 (C), 83.2 (C), 82.0 (C), 46.9 (CH_2), 45.0 (CH_2), 37.3 (2x NCH_3), 37.0 (CH), 22.5 (2x OCCH_3), 22.4 (CH_2), 21.7 (2x CH_3). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 397.1580; found 397.1579. **IR (film) ν_{max} :** 3056, 2925, 2361, 1717, 1636, 1599, 1507, 1420, 1380, 1329, 1305, 1265, 1158, 1091, 1038, 1018, 978, 910, 846, 814, 731, 702, 661, 600, 568, 549 cm^{-1} .

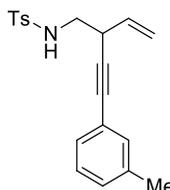
4-Methyl-N-(2-*p*-tolylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167h)

Following general procedure F, with alkyne **171h** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (10 mg, 12%). **Melting point:** $T = 71.7\text{-}75.1$ °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.25-7.17 (m, 4H, H^{Ar}), 7.03 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H, H^{Ar}), 5.63 (ddd, $J(\text{H,H}) = 16.9$, 10.4 and 6.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.31 (dt, $J(\text{H,H}) = 16.9$ and 1.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14 (dt, $J(\text{H,H}) = 10.4$ and 1.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.67 (t, $J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 1H, NH), 3.38-3.31 (m, 1H, CH), 3.17-3.09 (m, 1H, CH_2), 3.06-2.97 (m, 1H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 143.8 (C), 138.7 (C), 137.3 (C), 134.2 (CH), 131.8 (CH), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 119.8 (C), 118.5 (CH_2), 85.8 (C), 85.7 (C), 47.0 (CH_2), 37.0 (CH), 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 340.1366; found 340.1363. **IR (crystal) ν_{max} :** 3308,

2919, 2852, 2360, 2106, 1717, 1643, 1597, 1509, 1495, 1433, 1377, 1320, 1301, 1222, 1176, 1145, 1120, 1092, 1034, 1023, 985, 965, 927, 917, 872, 841, 812, 725, 706, 657, 635, 549 cm⁻¹.

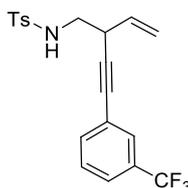
4-Methyl-*N*-(2-*m*-tolylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167m)



Following general procedure F, with alkyne **171m** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (26 mg, 31%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.37 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.31-7.24 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.24-7.18 (m, 1H, *H*^{Ar}), 5.80 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 9.9 and 6.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.47 (dt, *J*(H,H) = 16.9 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.30 (dt, *J*(H,H) = 9.9 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.87 (t, *J*(H,H) = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.56-3.45 (m, 1H, CH), 3.35-3.24 (m, 1H, CH₂), 3.24-3.12 (m, 1H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 143.5 (C), 138.0 (C), 137.1 (C), 133.9 (CH), 132.3 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 122.5 (C), 118.3 (CH₂), 86.0 (C), 85.6 (C), 46.8 (CH₂), 36.7 (CH), 21.5 (CH₃), 21.2 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 340.1366; found 340.1365. **IR (film) ν_{max}:** 3280, 3029, 2922, 2361, 1640, 1598, 1580, 1415, 1325, 1306, 1290, 1216, 1185, 1156, 1091, 1038, 1018, 988, 925, 880, 813, 783, 706, 691, 659, 608, 547 cm⁻¹.

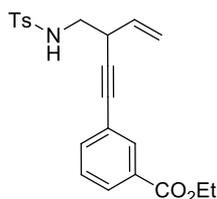
4-Methyl-*N*-(2-((3-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167n)



Following general procedure F, with alkyne **171n** (170 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (10 mg, 10%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.70 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.60 (s, 1H, *H*^{Ar}), 7.57-7.51 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.41 (t, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.33-7.26 (m, 3H, *H*^{Ar}), 5.70 (ddd, *J*(H,H) = 16.7, 9.9 and 6.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.38 (dt, *J*(H,H) = 16.7 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.24 (dt, *J*(H,H) = 9.9 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.68 (t, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.51-3.41 (m, 1H, CH), 3.24-3.16 (m, 1H, CH₂), 3.16-3.07 (m, 1H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.7 (C), 137.0 (C), 134.8 (CH), 133.4 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (C), 124.9 (m, CF₃), 123.6 (C), 118.7 (CH₂), 88.2 (C), 83.9 (C), 46.6 (CH₂), 36.8 (CH), 21.5 (CH₃). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃):** δ = -63.0 (s, CF₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₁₉NO₂SF₃⁺ [M+H]⁺ 394.1083; found 394.1084. **IR (film) ν_{max}:** 3242, 3047, 2869, 1717, 1639, 1597, 1585, 1494, 1432, 1416, 1396, 1322, 1306, 1289, 1238, 1210, 1186, 1159, 1092, 1080, 1018, 997, 974, 950, 895, 873, 816, 803, 776, 732, 705, 660, 550 cm⁻¹.

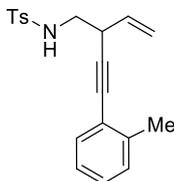
Ethyl 3-(3-(((4-methylphenyl)sulfonyl)amino)methyl)pent-4-en-1-yn-1-yl)benzoate (167o)



Following general procedure F, with alkyne **171o** (174 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (27 mg, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H, H^{Ar}), 7.96 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.75 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.52 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.36 (t, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.27 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.70 (ddd, *J*(H,H) = 16.7, 10.0 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.38 (dt, *J*(H,H) = 16.7 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.22 (dt, *J*(H,H) = 10.0 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.79 (t, *J*(H,H) = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.37 (q, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.47-3.39 (m, 1H, CH), 3.24-3.15 (m, 1H, CH₂), 3.15-3.06 (m, 1H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 1.38 (t, *J*(H,H) = 6.9 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 166.0 (CO), 143.8 (C), 137.2 (C), 135.9 (CH), 133.8 (CH), 132.9 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 123.2 (C), 118.7 (CH₂), 87.6 (C), 84.6 (C), 61.4 (OCH₂), 46.8 (CH₂), 37.0 (CH), 21.7 (CH₃), 14.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₂H₂₇N₂O₄S⁺ [M+NH₄]⁺ 415.1686; found 415.1684. **IR (film) ν_{max}:** 3278, 2982, 2929, 1716, 1640, 1599, 1579, 1430, 1368, 1328, 1289, 1225, 1186, 1156, 1091, 1019, 998, 926, 862, 813, 754, 735, 704, 660, 548 cm⁻¹.

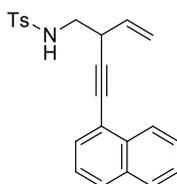
4-Methyl-*N*-(2-*o*-tolylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167p)



Following general procedure F, with alkyne **171p** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (10 mg, 12%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.22 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.17 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.13-7.04 (m, 2H, H^{Ar}), 7.04-6.97 (m, 1H, H^{Ar}), 5.66-5.56 (m, 1H, CH=CH₂), 5.31 (d, *J*(H,H) = 17.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.11 (d, *J*(H,H) = 10.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.61 (t, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.41-3.32 (m, 1H, CH), 3.16-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.04-2.94 (m, 1H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 140.1 (C), 137.0 (C), 134.0 (CH), 132.0 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 122.4 (C), 118.3 (CH₂), 90.2 (C), 84.4 (C), 46.9 (CH₂), 36.9 (CH), 21.5 (CH₃), 20.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 340.1366; found 340.1366. **IR (film) ν_{max}:** 3280, 3062, 2923, 2360, 1640, 1598, 1486, 1455, 1415, 1381, 1326, 1306, 1290, 1216, 1185, 1156, 1092, 1043, 1019, 988, 926, 865, 839, 814, 788, 757, 716, 706, 661, 550 cm⁻¹.

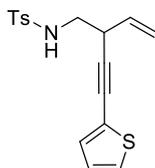
4-Methyl-*N*-(2-(naphthalen-1-ylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167q)



Following general procedure F, with alkyne **171q** (152 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as an orange solid (32 mg, 34%). **Melting point:** T = 59.8-66.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.82-7. (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.71 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.55 (dd, *J*(H,H) = 7.2 and 1.1 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.52-7.42 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.38-7.32 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.18 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.75 (ddd, *J*(H,H) = 17.0, 10.1 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.44 (dt, *J*(H,H) = 17.0 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.22 (dt, *J*(H,H) = 10.1 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.79 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, NH), 3.58-3.50 (m, 1H, CH), 3.30-3.21 (m, 1H, CH₂), 3.20-3.11 (m, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 137.0 (C), 134.0 (CH), 133.3 (C), 133.2 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (CH), 120.3 (C), 118.5 (CH₂), 91.4 (C), 83.5 (C), 46.9 (CH₂), 37.1 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₃H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 376.1366; found 376.1365. **IR (crystal) v_{max}:** 3242, 3057, 2922, 2360, 1432, 1416, 1396, 1322, 1306, 1289, 1159, 1121, 1093, 1080, 997, 928, 910, 895, 873, 816, 803, 776, 732, 705, 660, 569, 550 cm⁻¹.

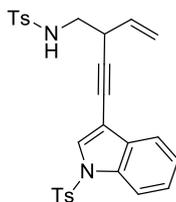
4-Methyl-N-(2-(thiophen-2-ylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167r)



Following general procedure F, with alkyne **171r** (108 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (24 mg, 29%). **Melting point:** T = 41.6-43.0 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.33-7.29 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.22 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.20-7.16 (m, 1H, *H*^{Ar}), 6.98 (d, *J*(H,H) = 4.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 5.68-5.57 (m, 1H, CH=CH₂), 5.30 (d, *J*(H,H) = 16.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.14 (d, *J*(H,H) = 10.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.72 (t, *J*(H,H) = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.38-3.29 (m, 1H, CH), 3.17-3.07 (m, 1H, CH₂), 3.06-2.97 (m, 1H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.6 (C), 137.1 (C), 133.8 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 125.3 (CH), 121.6 (C), 118.4 (CH₂), 86.0 (C), 80.5 (C), 46.7 (CH₂), 36.8 (CH), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₇H₁₈NO₂S₂⁺ [M+H]⁺ 332.0773; found 332.0774. **IR (crystal) v_{max}:** 3281, 3104, 2922, 1639, 1597, 1519, 1493, 1447, 1423, 1357, 1316, 1261, 1224, 1184, 1120, 1090, 1028, 1016, 996, 952, 936, 873, 857, 833, 813, 784, 705, 660, 628, 547 cm⁻¹.

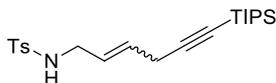
4-Methyl-N-(2-((1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)ethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (167s)



Following general procedure F, with alkyne **171s** (295 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (37 mg, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.70 (t, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 4H, H^{Ar}), 7.60 (s, 1H, H^{Ar}), 7.44 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.30-7.24 (m, 1H, H^{Ar}), 7.22-7.12 (m, 5H, H^{Ar}), 5.66 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 17.0, 10.1 and 6.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (dt, $J(\text{H,H})$ = 17.0 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.17 (dt, $J(\text{H,H})$ = 10.1 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.72 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.5 Hz, 1H, NH), 3.47-3.37 (m, 1H, CH), 3.21-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.11-3.01 (m, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 145.4 (C), 143.6 (C), 137.0 (C), 134.9 (C), 134.1 (C), 133.7 (CH), 130.8 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 120.4 (CH), 118.5 (CH₂), 113.6 (CH), 104.6 (C), 90.9 (C), 76.4 (C), 46.8 (CH₂), 37.1 (CH), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for C₂₈H₃₀N₃O₄S₂⁺ [M+NH₄]⁺ 536.1672; found 536.1675. **IR (film) ν_{max} :** 3288, 2924, 1640, 1597, 1557, 1494, 1446, 1371, 1328, 1305, 1279, 1227, 1188, 1173, 1128, 1089, 1040, 1018, 969, 928, 868, 812, 759, 745, 703, 661, 608, 569, 550, 536 cm⁻¹.

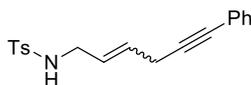
4-Methyl-*N*-(6-(triisopropylsilyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**168a**)



168a was separated from the mixture 1:1 with **167a**. TIPS-acetylene (182 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a colourless oil (32 mg, 16%, E/Z = 2:1).

Major E isomer: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.73 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.29 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.71-5.61 (m, 1H, CH=CH), 5.60-5.52 (m, 1H, CH=CH), 4.25 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.60-3.54 (m, 2H, CH₂), 2.96-2.92 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.07-0.99 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.4 (C), 137.0 (C), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 104.3 (C), 83.2 (C), 44.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.5 (CH₃), 18.6 (Si(CH₃)₃), 11.2 (Si(CH(CH₃)₂)₃). **Minor Z isomer:** **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.29 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.62-3.60 (m, 2H, CH₂), 2.91-2.88 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 128.8 (CH), 126.0 (CH).

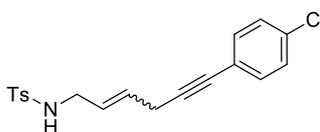
4-Methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**168b**)



168b was separated from the mixture 1:1 with **167b**. Phenylacetylene (102 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (36 mg, 44%, E/Z = 6:1).

Major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.34-7.26 (m, 2H, H^{Ar}), 7.24-7.19 (m, 5H, H^{Ar}), 5.65-5.53 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.31 (br. s, 1H, NH), 3.64-3.54 (m, 2H, CH_2), 3.06-2.96 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.5 (C), 137.1 (C), 131.6 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 123.4 (C), 86.2 (C), 82.9 (C), 44.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_3). **Minor Z isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.33 (br. s, 1H, NH), 3.72-3.66 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 87.0 (C), 81.9 (C), 40.0 (CH_2), 17.9 (CH_2). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 348.1029; found 348.1026. **IR (film) ν_{max} :** 3278, 3062, 2924, 2362, 2198, 1717, 1598, 1490, 1443, 1418, 1324, 1155, 1091, 915, 814, 758, 691, 664, 550 cm^{-1} .

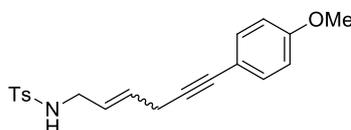
***N*-(6-(4-Chlorophenyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (168c)**



168c was separated from the mixture 1:1 with **167c**. Alkyne **171c** (136 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as an orange solid (30 mg, 33%, E/Z = 10:1). **Melting point:** T = 84.2-84.3 $^{\circ}\text{C}$.

Major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.27-7.17 (m, 6H, H^{Ar}), 5.66-5.52 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.28 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.57-3.50 (m, 2H, CH_2), 3.06-2.98 (m, 2H, CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.5 (C), 137.1 (C), 133.9 (C), 132.8 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 121.9 (C), 87.2 (C), 81.8 (C), 44.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_3). **Minor Z isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.31 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.65-3.60 (m, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 40.0 (CH_2), 18.0 (CH_2). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 360.0820; found 360.0819. **IR (crystal) ν_{max} :** 3268, 2918, 2855, 2360, 2342, 1672, 1653, 1595, 1487, 1473, 1431, 1407, 1377, 1305, 1286, 1222, 1148, 1118, 1087, 1012, 976, 936, 909, 826, 809, 764, 693, 668, 559, 547, 524 cm^{-1} .

***N*-(6-(4-Methoxyphenyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (168d)**

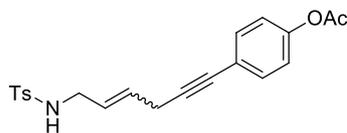


168d was separated from the mixture 1:1 with **167d**. Alkyne **171d** (132 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (27 mg, 30%, E/Z = 7:1). **Melting point:** T = 67.5-71.6 $^{\circ}\text{C}$.

Major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.32-7.25 (m, 4H, H^{Ar}), 6.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.71-5.57 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.46 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.61-3.55 (m, 2H, CH_2), 3.08-3.01 (m, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.3 (C), 143.5 (C), 137.0 (C), 132.9 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 115.5 (C), 113.9 (CH), 84.4 (C), 82.7 (C), 55.3 (CH_3), 44.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_3). **Minor Z isomer:** ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.48 (t, J (H,H) = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.70-3.64 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for C₂₀H₂₂NO₃S⁺ [M+H]⁺ 356.1315; found 356.1315. **IR (film) ν_{\max} :** 3259, 2924, 2852, 2360, 2055, 1676, 1653, 1605, 1570, 1508, 1455, 1412, 1321, 1306, 1290, 1245, 1181, 1158, 1120, 1094, 1032, 975, 916, 855, 834, 811, 798, 755, 717, 655, 608, 567, 548 cm⁻¹.

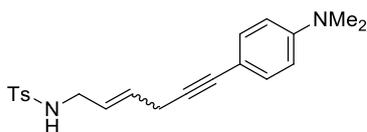
4-(6-(4-Methylphenylsulfonamido)hex-4-en-1-yn-1-yl)phenyl acetate (168e)



168e was separated from the mixture 1:1 with **167e**. Alkyne **171e** (160 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as white solid (38 mg, 40%, E/Z = 10:1). **Melting point:** T = 74.4-74.5 °C.

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.31 (d, J (H,H) = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.22 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.96 (d, J (H,H) = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.65-5.52 (m, 2H, CH=CH), 4.36 (t, J (H,H) = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.63-3.57 (m, 2H, CH₂), 3.04-2.98 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 169.2 (CO), 150.2 (C), 143.5 (C), 137.1 (C), 132.7 (CH), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 121.6 (CH), 121.1 (C), 86.2 (C), 82.1 (C), 44.9 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.1 (CH₃). **Minor Z isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.38 (t, J (H,H) = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.71-3.65 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 87.0 (C), 80.5 (C), 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for C₂₁H₂₅N₂O₄S⁺ [M+NH₄]⁺ 401.1530; found 401.1530. **IR (crystal) ν_{\max} :** 3260, 2923, 2854, 2361, 1917, 1675, 1598, 1558, 1502, 1468, 1414, 1369, 1323, 1306, 1290, 1188, 1092, 1009, 987, 973, 908, 849, 836, 813, 758, 707, 664, 567, 547, 537 cm⁻¹.

N-(6-(4-(Dimethylamino)phenyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (168f)

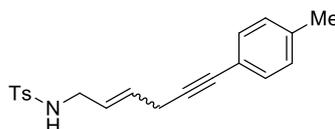


168f was separated from the mixture 1:1 with **167f**. Alkyne **171f** (145 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (13 mg, 14%, E/Z = 7:1).

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J (H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.27-7.14 (m, 4H, H^{Ar}), 6.54 (d, J (H,H) = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.65-5.51 (m, 2H, CH=CH), 4.32 (t, J (H,H) = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.57-3.48 (m, 2H, CH₂), 3.03-2.95 (m, 2H, CH₂), 2.89 (s, 6H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 149.9 (C), 143.5 (C), 137.1 (C), 132.6 (CH), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 118.9 (CH), 111.9 (CH), 110.4 (C), 83.6 (C), 83.4 (C), 44.9 (CH₂), 40.3 (CH₃), 22.4 (CH₂), 21.5 (CH₃). **Minor Z isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.39 (t, J (H,H) = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.65-3.59 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 44.8 (CH₂), 18.0 (CH₂), 15.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for C₂₁H₂₅N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 369.1631; found 369.1631. **IR (film) ν_{\max} :** 3270, 2919, 2882, 2360, 2221, 1676, 1653, 1607, 1520, 1494,

1444, 1432, 1361, 1321, 1304, 1290, 1229, 1189, 1156, 1064, 1036, 983, 948, 909, 848, 812, 796, 758, 706, 661, 591, 566, 527 cm⁻¹.

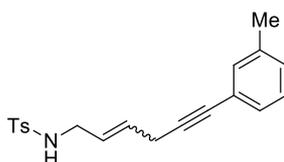
4-Methyl-*N*-(6-(*p*-tolyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (168h)



168h was separated from the mixture 1:1 with **167h**. Alkyne **171h** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (11 mg, 13%, *E/Z* = 6:1). **Melting point:** T = 99.8-110.8 °C.

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.25-7.18 (m, 4H, *H*^{Ar}), 7.02 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.65-5.53 (m, 2H, CH=CH), 4.32 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.57-3.51 (m, 2H, CH₂), 3.04-2.98 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.5 (C), 138.0 (C), 137.1 (C), 131.4 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 120.3 (C), 85.2 (C), 83.0 (C), 44.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.34 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.66-3.60 (m, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 340.1366; found 340.1366. **IR (crystal) v_{max}:** 3267, 3029, 2920, 2854, 2360, 1718, 1674, 1598, 1510, 1493, 1430, 1417, 1322, 1304, 1290, 1212, 1178, 1118, 1092, 1036, 1020, 974, 915, 853, 837, 811, 747, 708, 689, 664, 566, 546, 523 cm⁻¹.

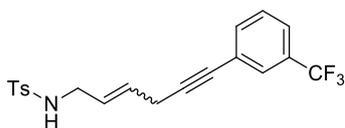
4-Methyl-*N*-(6-(*m*-tolyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (168m)



168m was separated from the mixture 1:1 with **167m**. Alkyne **171m** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (25 mg, 29%, *E/Z* = 6:1).

Major E isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.26 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.19 (br. s, 1H, *H*^{Ar}), 7.17-7.11 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.11-7.03 (m, 1H, *H*^{Ar}), 5.73-5.56 (m, 2H, CH=CH), 4.62 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.63-3.54 (m, 2H, CH₂), 3.11-3.01 (m, 2H, CH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.5 (C), 137.9 (C), 137.1 (C), 132.2 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 123.2 (C), 85.6 (C), 83.1 (C), 44.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.2 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.71-3.64 (m, 2H, CH₂), 2.51 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂NO₂S⁺ [M+H]⁺ 340.1366; found 340.1364. **IR (film) v_{max}:** 3278, 3038, 2922, 2360, 2195, 1717, 1598, 1485, 1418, 1323, 1305, 1185, 1154, 1091, 1038, 1019, 969, 908, 880, 841, 813, 784, 735, 704, 690, 660, 548 cm⁻¹.

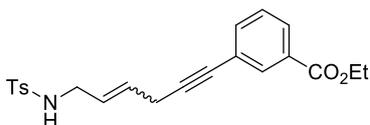
4-Methyl-*N*-(6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (168n)



168n was separated from the mixture 1:1 with **167n**. Alkyne **171n** (170 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (13 mg, 13%, *E/Z* = 4:1).

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.62 (s, 1H, *H*^{Ar}), 7.55-7.50 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.40 (t, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.72-5.59 (m, 2H, CH=CH), 4.41 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.62-3.55 (m, 2H, CH₂), 3.12-3.07 (m, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (C), 138.6 (C), 137.1 (C), 134.7 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 124.5 (m, CF₃), 87.9 (C), 81.5 (C), 44.8 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.5 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.42 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.70-3.65 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -63.0 (s, CF₃). HRMS (ESI): *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₂N₂O₂SF₃⁺ [M+NH₄]⁺ 411.1349; found 411.1350. IR (film) ν_{max}: 3276, 2926, 1717, 1598, 1487, 1433, 1328, 1266, 1239, 1157, 1122, 1092, 1071, 1019, 1001, 970, 901, 839, 803, 737, 695, 660, 549 cm⁻¹.

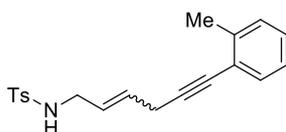
Ethyl 3-((6-(4-methylphenyl)sulfonamido)hex-4-en-1-yn-1-yl)benzoate (**168o**)



168o was separated from the mixture 1:1 with **167o**. Alkyne **171o** (174 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (25 mg, 25%, *E/Z* = 6:1).

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.01 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.94 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.73 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.52 (d, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.34 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.27 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.71-5.58 (m, 2H, CH=CH), 4.50 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, NH), 4.36 (q, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 2H, OCH₂), 3.63-3.56 (m, 2H, CH₂), 3.11-3.05 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.37 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (CO), 143.6 (C), 137.2 (C), 135.8 (CH), 132.8 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 124.0 (C), 87.3 (C), 82.2 (C), 61.4 (CH₂), 45.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.5 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.52 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, NH), 3.70-3.64 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). HRMS (ESI): *m/z*: calcd. for C₂₂H₂₇N₂O₄S⁺ [M+NH₄]⁺ 415.1686; found 415.1685. IR (film) ν_{max}: 3277, 2981, 2361, 1716, 1599, 1578, 1541, 1430, 1368, 1325, 1291, 1228, 1185, 1156, 1092, 1020, 970, 912, 861, 814, 755, 706, 683, 664, 550 cm⁻¹.

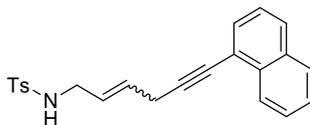
4-Methyl-*N*-(6-(*o*-tolyl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**168p**)



168p was separated from the mixture 1:1 with **167p**. Alkyne **171p** (116 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (10 mg, 12%, $E/Z = 5:1$).

Major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, $J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.27 (d, $J(\text{H,H}) = 7.7$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.21 (d, $J(\text{H,H}) = 8.0$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.15-7.08 (m, 2H, H^{Ar}), 7.07-7.01 (m, 1H, H^{Ar}), 5.69-5.55 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.35 (t, $J(\text{H,H}) = 6.1$ Hz, 1H, NH), 3.58-3.51 (m, 2H, CH_2), 3.10-3.03 (m, 2H, CH_2), 2.31 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.5$ (C), 139.9 (C), 137.1 (C), 131.9 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 123.2 (C), 89.8 (C), 81.9 (C), 44.9 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3). **Minor Z isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.37$ (t, $J(\text{H,H}) = 6.1$ Hz, 1H, NH), 3.67-3.60 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.0$ (CH_2), 18.0 (CH_2). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1366; found 340.1363. **IR (film)** ν_{max} : 3274, 3063, 2923, 2361, 2195, 1716, 1598, 1541, 1486, 1455, 1325, 1185, 1156, 1118, 1092, 1044, 1019, 955, 916, 814, 759, 706, 665, 551 cm^{-1} .

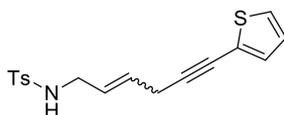
4-Methyl-N-(6-(naphthalen-1-yl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (168q)



168q was separated from the mixture 1:1 with **167q**. Alkyne **171q** (152 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as an orange oil (32 mg, 34%, $E/Z = 7:1$).

Major E isomer: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, $J(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.76 (d, $J(\text{H,H}) = 7.7$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.72 (d, $J(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.67 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.53 (dd, $J(\text{H,H}) = 7.1$ and 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.50-7.40 (m, 2H, H^{Ar}), 7.36-7.29 (m, 1H, H^{Ar}), 7.16 (d, $J(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 2H, H^{Ar}), 5.75-5.59 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.44 (t, $J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.60-3.53 (m, 2H, CH_2), 3.20-3.14 (m, 2H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.5$ (C), 137.1 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 121.1 (C), 91.0 (C), 81.0 (C), 44.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.4 (CH_3). **Minor Z isomer:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.46$ (t, $J(\text{H,H}) = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.70-3.64 (m, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 92.0$ (C), 79.5 (C), 40.0 (CH_2), 18.0 (CH_2). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1366; found 376.1364. **IR (film)** ν_{max} : 3277, 3057, 2922, 2360, 1717, 1653, 1597, 1559, 1541, 1507, 1496, 1417, 1396, 1324, 1305, 1241, 1212, 1185, 1155, 1092, 1051, 1018, 969, 909, 838, 801, 775, 736, 706, 664, 566, 550 cm^{-1} .

4-Methyl-N-(6-(thiophen-2-yl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (168r)

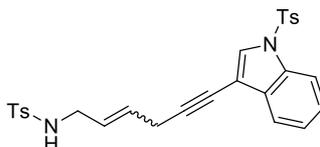


168r was separated from the mixture 1:1 with **167r**. Alkyne **171r** (108 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as an orange solid (27 mg, 32%, *E/Z* = 7:1). **Melting point:** T = 58.8-58.9 °C.

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.30-7.26 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.22 (d, *J*(H,H) = 8.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.19-7.15 (m, 1H, *H*^{Ar}), 6.98 (d, *J*(H,H) = 5.0 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 5.65-5.50 (m, 2H, CH=CH), 4.43 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.57-3.50 (m, 2H, CH₂), 3.04-2.95 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.5 (C), 137.1 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.2 (CH), 122.4 (C), 85.6 (C), 78.0 (C), 44.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.5 (CH₃).

Minor Z isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.64-3.59 (m, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₇H₂₁N₂O₂S₂⁺ [M+NH₄]⁺ 349.1039; found 349.1038. **IR (crystal) ν_{max}:** 3261, 3105, 2920, 2361, 1717, 1673, 1598, 1520, 1494, 1456, 1433, 1358, 1307, 1290, 1185, 1156, 1120, 1092, 1037, 979, 947, 926, 882, 862, 844, 810, 779, 721, 703, 660, 625, 566, 547 cm⁻¹.

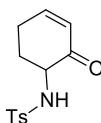
4-Methyl-*N*-(6-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)hex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**168s**)



168s was separated from the mixture 1:1 with **167s**. Alkyne **171s** (295 mg, 1 mmol, 4 equiv.), vinylaziridine **162** (56 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a brown oil (33 mg, 25%, *E/Z* = 5:1).

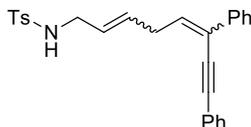
Major E isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.81-7.70 (m, 4H, *H*^{Ar}), 7.66 (s, 1H, *H*^{Ar}), 7.57 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.38-7.31 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.31-7.18 (m, 5H, *H*^{Ar}), 5.79-5.61 (m, 2H, CH=CH), 4.41 (br. s, 1H, NH), 3.67-3.58 (m, 2H, CH₂), 3.19-3.11 (m, 2H, CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.3 (C), 143.5 (C), 137.0 (C), 135.0 (C), 134.2 (C), 131.0 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (CH), 120.5 (CH), 113.6 (CH), 105.4 (C), 90.4 (C), 73.7 (C), 44.8 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.46 (br. s, 1H, NH), 3.75-3.68 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₈H₃₀N₃O₄S₂⁺ [M+NH₄]⁺ 536.1672; found 536.1673. **IR (film) ν_{max}:** 3289, 2923, 2361, 1653, 1597, 1541, 1494, 1446, 1372, 1328, 1305, 1278, 1228, 1188, 1158, 1102, 1089, 1037, 1018, 993, 971, 812, 759, 747, 736, 704, 664, 607, 570, 550, 537 cm⁻¹.

III.3.2 Ring-opening reaction of vinylaziridine with DMSO

6-Methyl-*N*-(2-oxocyclohex-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (169i)

To a solution of vinylaziridine **172i** (63 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in DCE (2 mL) was added DMSO (0.2 g, 2.5 mmol, 10 equiv.) and stirred at 60 °C for 20 h. Then reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with AcOEt, washed with water (3 x 50 mL) and finally with brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and volatiles were removed under reduced pressure. The pure product was isolated as white solid (42 mg, 63%) after purification by silica gel column chromatography (PE/AcOEt = 7:3 – 6:4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.99-6.93 (m, 1H, CH=CH), 6.00 (ddd, *J*(H,H) = 10.0, 2.7 and 1.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.80 (br. s, 1H, NH), 3.67 (ddd, *J*(H,H) = 14.1, 5.2 and 3.4 Hz, 1H, CH), 2.63-2.53 (m, 1H, CH₂), 2.51-2.44 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 1.97-1.85 (m, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 194.5 (CO), 152.0 (CH), 143.7 (C), 136.2 (C), 129.8 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 58.0 (CH), 31.3 (CH₂), 27.8 (CH₂), 21.5 (CH₃).

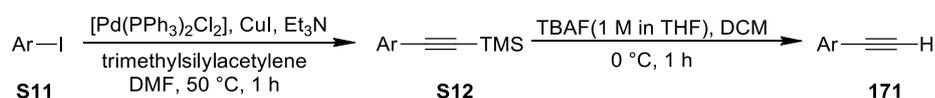
III.3.3 Double addition of phenylacetylene toward vinylaziridine **162***N*-(6,8-diphenylocta-2,5-dien-7-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (170b)

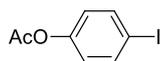
By-product formed due to the cobalt complex with (*S,S*)-PhBOX, (*R,R*)-QuinoxP* or (*S,S*)-MeDuphos. Vinylaziridine **162** (112 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.2 g, 2 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) and (*S,S*)-PhBOX (9 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) instead dppe. The pure product was isolated as an orange oil (36 mg, 34%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.64-7.58 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.52-7.46 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.38-7.31 (m, 5H, *H*^{Ar}), 7.31-7.25 (m, 3H, *H*^{Ar}), 6.28 (t, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, CH=C), 5.72-5.62 (m, 1H, CH=CH), 5.51-5.41 (m, 1H, CH=CH), 4.28 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, NH), 3.56 (td, *J*(H,H) = 6.5 and 1.1 Hz, 2H, NCH₂), 3.21 (t, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.5 (C), 137.8 (C), 137.1 (C), 134.3 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 124.7 (C), 123.2 (C), 95.8 (C), 86.3 (C), 45.3 (CH₂), 33.9 (CH₂), 21.5 (CH₃).

III.3.4 Synthesis of alkynes **171** for hydroalkynylation reaction

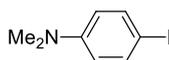
General scheme for preparation of alkynes



Precursors for Sonogashira coupling (S11):**4-Iodophenyl acetate (S11e)¹⁹⁵**

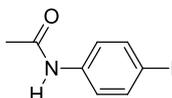
4-iodophenol (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv), DMAP (67 mg, 0.5 mmol, 0.05 equiv.) and triethylamine (0.81 g, 8 mmol, 0.8 equiv.) were dissolved in 30 mL of dry DCM. The resulting solution was stirred at room temperature and solution of acetic anhydride (1.63 g, 16 mmol, 1.6 equiv.) in 10 mL of DCM was added dropwise. After that TLC showed a complete conversion of starting material (1 h), the reaction mixture was washed with water (3 times) and finally with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give a clear pink solid (2.09 g, 80%). The product was used in the next step of synthesis without any further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.89 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 2.31 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.0 (CO), 150.6 (C), 138.5 (CH), 123.8 (CH), 89.8 (C), 21.1 (CH₃).

4-Iodo-*N,N*-dimethylaniline (S11f)¹⁹⁶

To a solution of *N,N*-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol, 1equiv.) in dry DCM (50 mL), potassium iodide (1.99 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) was added. Then, a solution of periodic acid (2.74 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) in water (50 mL) was slowly added to this mixture. Once the addition is completed, the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h. Two phases mixture was washed with aqueous solution of Na₂S₂O₃ and organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 times). Combined organic layers were washed with water, brine and finally dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1) to give a clear yellow solid (2.42 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J*(H,H) = 9.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.52 (d, *J*(H,H) = 9.1 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 2.95 (s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.0 (C), 137.6 (CH), 114.8 (CH), 77.5 (C), 40.4 (CH₃).

***N*-(4-Iodophenyl)acetamide (S11g')¹⁹⁷**

Acetic anhydride (1.84 g, 18 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of *p*-iodoaniline (3.28 g, 15 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until complete consumption of starting material (2 h) and then washed with aqueous saturated solution of NaHCO₃ (2 x 20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under

¹⁹⁵ Xu, C.; Du, W.; Zeng, Y.; Dai, B.; Guo, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 948.

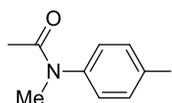
¹⁹⁶ Urner, L. M.; Sekita, M.; Trapp, N.; Schweizer, W. B.; Wörle, M.; Gisselbrecht, J. P.; Boudon, C.; Guldi, D. M.; Diederich, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 91.

¹⁹⁷ Kratochvíl, J.; Novák, Z.; Ghavre, M.; Nováková, L.; Růžička, A.; Kuneš, J.; Pour, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 520.

reduced pressure. The product was isolated as a grey solid and was used in the next step of synthesis without any purification (3.37 g, 86%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.03 (br. s, 1H, NH), 7.61 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.41 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.04 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 169.0 (CO), 139.6 (C), 137.8 (CH), 121.7 (CH), 86.8 (C), 24.5 (CH_3).

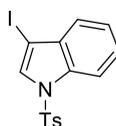
***N*-(4-iodophenyl)-*N*-methylacetamide (S11g)¹⁹⁸**



A solution of *N*-(4-iodophenyl)acetamide **S11g'** (3.37 g, 12.9 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (7 mL) was added to the suspension of NaH (372 mg, 15.5 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous THF (60 mL) at 0 °C. This mixture was stirred for 30 min. at room temperature and then iodomethane (2.2 g, 15.5 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then diluted with DCM (50 mL) and washed with 1 N aqueous HCl (100 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and finally concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (PE/AcOEt = 8:2 – 7:3) to give a pure product as white solid (2.65 g, 75%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.92 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.22 (s, 3H, CH_3), 1.86 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 170.1 (CO), 144.3 (C), 138.9 (CH), 129.0 (CH), 92.6 (C), 37.1 (CH_3), 22.4 (CH_3).

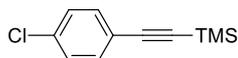
3-iodo-1-tosyl-1*H*-indole (S11s)¹⁹⁹



A solution of iodine (2.79 g, 11 mmol, 1.1 equiv.) in 17 mL of anhydrous DMF was added slowly at room temperature to stirred solution of 1*H*-indole (1.17 g, 10 mmol, 1 equiv.) and KOH (1.4 g, 25 mmol, 2.5 equiv.) in anhydrous DMF (17 mL). This mixture was stirred for 30 min. before addition of the second equivalent of KOH and tosyl chloride (4 g, 21 mmol, 2.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for another 3 h at room temperature. Then, this solution was diluted with water and extracted with DCM (3 times). Combined organic layers were washed with water to remove completely the residue of DMF. Finally, organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was obtained as a brown solid (2.59 g, 65%) and was directly used in the next step of synthesis. **¹H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 7.99 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.72 (s, 1H, H^{Ar}), 7.43-7.36 (m, 2H, H^{Ar}), 7.34 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.26 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.37 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 145.4 (C), 135.0 (C), 134.4 (C), 132.5 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 124.0 (CH), 122.0 (CH), 113.4 (CH), 66.9 (C), 21.6 (CH_3).

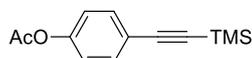
¹⁹⁸ Knauber, T.; Arikan, F.; Röschenthaler, G. V.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689.

¹⁹⁹ Tasch, B. O. A.; Antovic, D.; Merkul, E.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4564.

TMS-protected alkynes (S12):**(4-Chlorophenyl)ethynyltrimethylsilane (S12c)²⁰⁰**

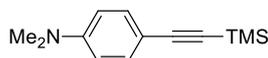
Following general procedure G, with 4-chloro-1-iodobenzene (1.19 g, 4.9 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (0.56 g, 5.9 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.1 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), CuI (57 mg, 0.3 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (2 g, 19.6 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a brown solid (1.01 g, 97%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^A), 7.08 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^A), 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 134.6 (C), 133.3 (CH), 128.6 (CH), 121.8 (C), 104.0 (C), 95.4 (C), 0.4 (Si(CH₃)₃).

4-(Trimethylsilyl)ethynylphenyl acetate (S12e)¹⁹⁵

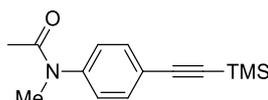
Following general procedure G, with **S11e** (1.3 g, 5 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (0.6 g, 6 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.1 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), CuI (57 mg, 0.3 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (2 g, 20 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as an orange solid (1.14 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^A), 6.84 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^A), 2.09 (s, 3H, CH₃), 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 169.0 (CO), 150.7 (C), 133.2 (CH), 121.6 (CH), 120.9 (C), 104.3 (C), 94.4 (C), 21.2 (CH₃), 0.0 (Si(CH₃)₃).

***N,N*-Dimethyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline (S12f)¹⁹⁶**

Following general procedure G, with **S11f** (1.22 g, 5 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (0.6 g, 6 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.1 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), CuI (57 mg, 0.3 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (2 g, 20 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as an orange solid (746 mg, 69%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^A), 6.62 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^A), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 0.26 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 150.0 (C), 132.9 (CH), 111.4 (CH), 109.7 (C), 106.4 (C), 91.0 (C), 39.9 (CH₃), 0.3 (Si(CH₃)₃).

***N*-Methyl-*N*-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)acetamide (S12g)**

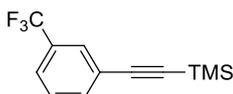
Following general procedure G, with **S11g** (2.46 g, 8.9 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (1 g, 10.7 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.19 g, 0.27 mmol, 0.03 equiv.), CuI (0.1 g, 0.54 mmol, 0.06 equiv.) and

²⁰⁰ Huang, H.; Zhang, G.; Gong, L.; Zhang, S.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2280.

Et₃N (3.6 g, 35.6 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a pale brown solid (1.8 g, 82%). **Melting point:** T = 79.6-83.6 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.10 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 3.22 (s, 3H, CH₃), 1.85 (s, 3H, CH₃), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 170.5 (CO), 144.7 (C), 133.5 (CH), 127.1 (CH), 122.9 (C), 104.0 (C), 95.8 (C), 37.2 (CH₃), 22.6 (CH₃), 0.1 (Si(CH₃)₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C₁₄H₂₀NOSi⁺: 246.1309 [M+H]⁺: found 246.1309. **IR (crystal) ν_{max}:** 3052, 2960, 2360, 2342, 2158, 1717, 1652, 1559, 1506, 1420, 1380, 1349, 1295, 1247, 1221, 1182, 1141, 1085, 975, 838, 756, 698, 637, 574 cm⁻¹.

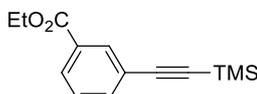
3-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzotrifluoride (S12n)²⁰¹



Following general procedure G, with 1-bromo-3-(trifluoromethyl)benzene (3.37 g, 15 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (1.8 g, 18 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.3 g, 0.45 mmol, 0.03 equiv.), CuI (0.17 g, 0.9 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (6 g, 60 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as an orange oil (3.38 g, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (s, 1H, *H*^{Ar}), 7.60 (d, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.56-7.51 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.40 (t, *J*(H,H) = 7.8 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 135.2 (CH), 131.1 (q, *J*(C,F) = 32.8 Hz, CF₃), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.2 (CH), 124.3 (C), 122.5 (C), 103.5 (C), 96.4 (C), 0.0 (Si(CH₃)₃). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃):** δ = -63.0 (s, CF₃).

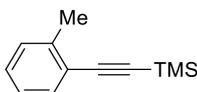
Ethyl 3-((trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (S12o)²⁰²



Following general procedure G, with ethyl 3-iodobenzoate (2.8 g, 10 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (1.1 g, 12 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.2 g, 0.3 mmol, 0.03 equiv.), CuI (0.11 g, 0.6 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (4 g, 40 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a brown oil (2.5 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (t, *J*(H,H) = 1.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.96 (dt, *J*(H,H) = 7.9 and 1.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.61 (dt, *J*(H,H) = 7.9 and 1.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.35 (t, *J*(H,H) = 7.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 4.36 (q, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.38 (t, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 166.0 (CO), 136.1 (CH), 133.1 (CH), 130.8 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 123.6 (C), 104.1 (C), 95.4 (C), 61.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), 0.0 (Si(CH₃)₃).

(*o*-Tolylethynyl)trimethylsilane (S12p)¹⁹⁶



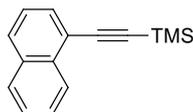
²⁰¹ Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2280.

²⁰² Bertrand, H. C.; Schaap, M.; Baird, L.; Georgakopoulos, N. D.; Fowkes, A.; Thiollier, C.; Kachi, H.; Dinkova-Kostova, A. T.; Wells, G. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7186.

Following general procedure G, with 1-iodo-2-methylbenzene (3.3 g, 15 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (1.8 g, 18 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.3 g, 0.45 mmol, 0.03 equiv.), CuI (0.17 g, 0.9 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (6 g, 60 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a yellow oil (2.6 g, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J*(H,H) = 7.6 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.30-7.22 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.22-7.14 (m, 1H, *H*^{Ar}), 2.51 (s, 3H, CH₃), 0.34 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 140.5 (C), 132.0 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 125.4 (CH), 122.9 (C), 104.0 (C), 98.1 (C), 20.6 (CH₃), 0.0 (Si(CH₃)₃).

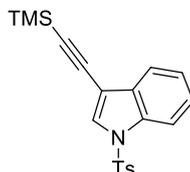
Trimethyl(naphtalen-1-ylethynyl)silane (S12q)¹⁸⁹



Following general procedure G, with 1-iodonaphthalene (1.27 g, 5 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (0.6 g, 6 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.1 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), CuI (57 mg, 0.3 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (2 g, 20 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a brown oil (1.1 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.63 (t, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.51 (dd, *J*(H,H) = 7.2 and 0.9 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.42-7.35 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.35-7.28 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.21 (t, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 133.3 (C), 133.0 (C), 130.7 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 120.7 (C), 103.0 (C), 99.3 (C), 0.0 (Si(CH₃)₃).

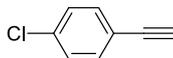
1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)ethynyl)indole (S12s)²⁰³



Following general procedure G, with **S11s** (2 g, 5 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylacetylene (0.6 g, 6 mmol, 1.2 equiv.), [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.1 g, 0.15 mmol, 0.03 equiv.), CuI (57 mg, 0.3 mmol, 0.06 equiv.) and Et₃N (2 g, 20 mmol, 4 equiv.). The pure product was isolated as a brown solid (1.49 g, 81%).

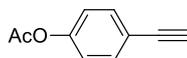
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.60-7.54 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.43 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.18-7.12 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.12-7.08 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.03 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 2.15 (s, 3H, CH₃), 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 145.3 (C), 135.0 (C), 134.1 (C), 130.8 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 123.7 (CH), 120.6 (CH), 113.5 (CH), 105.2 (C), 99.2 (C), 95.8 (C), 21.6 (CH₃), 0.0 (Si(CH₃)₃).

²⁰³ Arai, S.; Hori, H.; Amako, Y.; Nishida, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7493.

Deprotected alkynes 171:**1-Chloro-4-ethynylbenzene (171c)**²⁰⁴

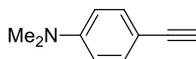
Following general procedure H, with **S12c** (1 g, 4.8 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (5.3 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a brown solid (364 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.17 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.98 (s, 1H, C \equiv CH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 134.9 (C), 133.4 (CH), 128.7 (CH), 120.6 (C), 82.5 (C \equiv CH), 78.2 (C \equiv CH).

4-Ethynylphenyl acetate (171e)¹⁹⁵

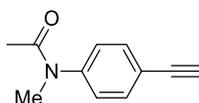
Following general procedure H, with **S12e** (1.1 g, 4.8 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (5.3 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a white solid (561 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.11 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.10 (s, 1H, C \equiv CH), 2.34 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 169.0 (CO), 150.9 (C), 133.3 (CH), 121.7 (CH), 119.8 (C), 82.8 (C \equiv CH), 77.3 (C \equiv CH), 21.1 (CH₃).

4-Ethynyl-*N,N*-dimethylaniline (171f)¹⁹⁶

Following general procedure H, with **S12f** (0.74 g, 3.4 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (3.7 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a clear orange solid (428 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.61 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.97 (s, 7H, C \equiv CH, N(CH₃)₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 150.4 (C), 133.2 (CH), 111.7 (CH), 108.8 (C), 84.9 (C \equiv CH), 74.8 (C \equiv CH), 40.2 (N(CH₃)₂).

***N*-(4-Ethynylphenyl)-*N*-methylacetamide (171g)**

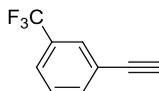
Following general procedure H, with **S12g** (1.8 g, 7.3 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (8 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a white yellow solid (0.94 g, 74%). **Melting point:** T = 147.7-149.2 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.13 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.23 (s, 3H, NCH₃), 3.10 (s, 1H, C \equiv CH), 1.87 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 170.5 (CO), 145.1 (C), 133.7 (CH), 127.3 (CH), 121.9 (C), 82.8 (C \equiv CH), 78.6 (C \equiv CH), 37.3 (NCH₃), 22.7 (CH₃). **HRMS (ESI):**

²⁰⁴ Jepsen, T. H.; Kristensen, J. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9423.

m/z : calcd for $C_{11}H_{12}NO^+$: 174.0913 $[M+H]^+$: found 174.0915. **IR (crystal)** ν_{\max} : 3202, 2929, 2360, 2342, 2100, 1648, 1601, 1559, 1541, 1521, 1502, 1457, 1419, 1377, 1294, 1266, 1178, 1136, 1082, 1018, 970, 922, 842, 784, 722, 667, 596, 569, 552, 519 cm^{-1} .

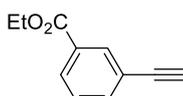
3-Ethynylbenzotrifluoride (171n)²⁰¹



Following general procedure H, with **S12n** (3.18 g, 13 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (14.3 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a yellow liquid (1.16 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (s, 1H, H^{Ar}), 7.64 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.58 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.44 (t, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.13 (s, 1H, $C\equiv CH$). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ = 135.2 (CH), 131.0 (q, $J(C,F)$ = 32.4 Hz, CF_3), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.3 (CH), 123.1 (C), 122.3 (C), 82.1 ($C\equiv CH$), 78.8 ($C\equiv CH$). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)**: δ = -63.0 (s, CF_3).

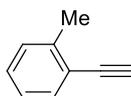
Ethyl 3-(ethynyl)benzoate (171o)²⁰²



Following general procedure H, with **S12o** (2.4 g, 10 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (11 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a brown solid (1.39 g, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (s, 1H, H^{Ar}), 8.00 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.63 (d, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.38 (t, $J(H,H)$ = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.36 (q, $J(H,H)$ = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 3.10 (s, 1H, $C\equiv CH$), 1.37 (t, $J(H,H)$ = 7.0 Hz, 3H, CH_3). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ = 165.7 (CO), 136.1 (CH), 133.2 (CH), 130.8 (C), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 122.5 (C), 82.7 ($C\equiv CH$), 78.1 ($C\equiv CH$), 61.2 (CH_2), 14.3 (CH_3).

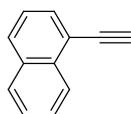
1-Ethynyl-2-methylbenzene (171p)¹⁹⁵



Following general procedure H, with **S12p** (2.5 g, 13 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (14.3 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a yellow liquid (825 mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (d, $J(H,H)$ = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.15-7.05 (m, 2H, H^{Ar}), 7.01 (t, $J(H,H)$ = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.14 (s, 1H, $C\equiv CH$), 2.33 (s, 3H, CH_3). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ = 142.1 (C), 133.9 (CH), 130.8 (CH), 130.1 (CH), 126.9 (CH), 123.3 (C), 83.9 ($C\equiv CH$), 82.3 ($C\equiv CH$), 21.9 (CH_3).

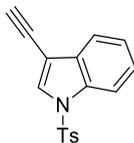
1-Ethynyl-naphthalene (171q)¹⁸⁹



Following general procedure H, with **S12q** (1.1 g, 4.9 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (5.4 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a brown oil (686 mg, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.61 (dd, $J(\text{H,H})$ = 7.2 and 0.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.48-7.42 (m, 1H, H^{Ar}), 7.41-7.36 (m, 1H, H^{Ar}), 7.28 (t, $J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.34 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 134.9 (C), 134.4 (C), 132.6 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 121.1 (C), 83.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 83.1 ($\text{C}\equiv\text{CH}$).

1-Tosyl-3-ethynylindole (**171s**)²⁰³

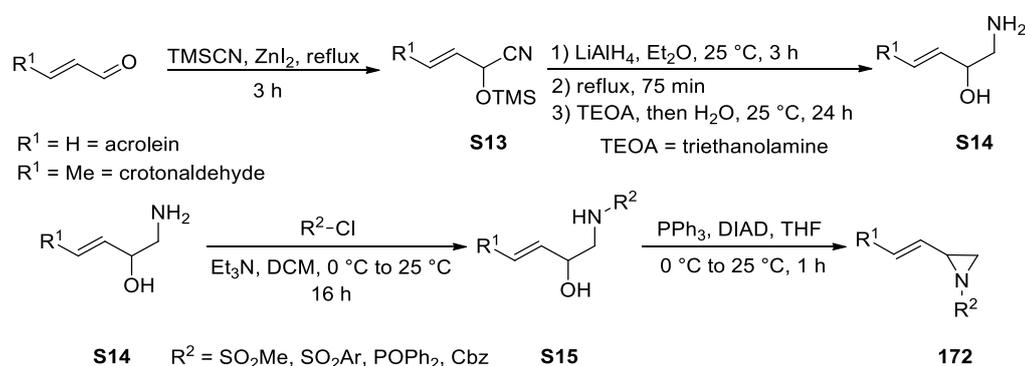


Following general procedure H, with **S12s** (1.6 g, 4.4 mmol, 1 equiv.) and 1 M solution of TBAF in THF (4.8 mL, 1.1 equiv.). The pure product was isolated as a brown solid (508 mg, 39%).

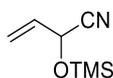
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.74-7.68 (m, 3H, H^{Ar}), 7.56 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.31-7.26 (m, 1H, H^{Ar}), 7.25-7.19 (m, 1H, H^{Ar}), 7.16 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.18 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.28 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 145.4 (C), 134.9 (C), 134.1 (C), 130.8 (C), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 120.5 (CH), 113.6 (CH), 104.1 (C), 81.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 75.0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 21.6 (CH_3).

III.4 Scope of *N*-substituted vinylaziridines **172** in hydroalkynylation reaction

III.4.1 Synthesis of vinylaziridines **172** through dehydration of 1,2-alkanolamines



2-((Trimethylsilyl)oxy)but-3-enenitrile (**S13**)²⁰⁵



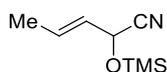
A mixture of freshly distilled acrolein (3.3 mL, 50 mmol, 1 equiv.), TMSCN (6.3 mL, 50 mmol, 1 equiv.) and a catalytic amount of zinc iodide (30 mg) was heated for 2 h under reflux (the reaction progress was monitored by ^1H NMR). The title product was obtained after distillation under reduced pressure (75 °C, 100 mbar) to give a colourless liquid (5.23 g, 67%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.96-5.81 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.55 (dd, $J(\text{H,H})$ = 16.9 and 1.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.38 (dd, $J(\text{H,H})$ = 10.1 and 1.1 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.95 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.9 Hz, 1H, CH), 0.22 (s,

²⁰⁵ Gardrat, C.; Latxague, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 811.

9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 133.0 (CH), 119.0 (CH₂), 118.4 (CN), 62.6 (CH), 0.3 (Si(CH₃)₃).

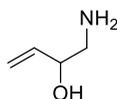
(E)-2-((Trimethylsilyloxy)pent-3-enenitrile (S13j)²⁰⁶



A mixture of freshly distilled (*E*)-crotonaldehyde (4.1 mL, 50 mmol, 1 equiv.), TMSCN (6.3 mL, 50 mmol, 1 equiv.) and a catalytic amount of zinc iodide (30 mg) was heated for 2 h under reflux (the reaction progress was monitored by ¹H NMR). The title product was obtained after distillation under reduced pressure (82 °C, 100 mbar) to give a colourless liquid (5.9 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.01-5.89 (m, 1H, CH=CH), 5.59-5.48 (m, 1H, CH=CH), 4.86 (d, *J*(H,H) = 6.3 Hz, 1H, CH), 1.74 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.19 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 131.4 (CH), 126.4 (CH), 118.9 (CN), 62.3 (CH), 17.6 (CH₃), 0.1 (Si(CH₃)₃).

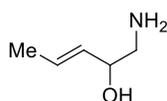
1-Aminobut-3-en-2-ol (S14)²⁰⁵



A solution of 2-((trimethylsilyloxy)but-3-enenitrile **S13** (5.2 g, 33 mmol, 1 equiv.) in anhydrous diethyl ether (40 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (2.6 g, 70 mmol, 2.1 equiv.) in anhydrous diethyl ether (80 mL). After refluxing for 75 min., the reaction mixture was cooled to room temperature. Triethanolamine (10.8 g, 72.6 mmol, 2.2 equiv.) was then added dropwise under stirring over 20 min. followed by water (2.6 mL, 144 mmol, 4.4 equiv.) over 10 min. A greyish mass was formed and the stirring was continued for 24 h. The mixture was then filtered and the solid was washed with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was distilled under reduced pressure (85 °C, 35 mbar) to give a colourless liquid (1.17 g, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.75-5.65 (m, 1H, CH=CH₂), 5.18 (dt, *J*(H,H) = 17.3 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.05 (dt, *J*(H,H) = 10.6 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.99-3.91 (m, 1H, CH), 2.70 (dd, *J*(H,H) = 13.1 and 4.0 Hz, 1H, CH₂), 2.53 (dd, *J*(H,H) = 13.1 and 7.1 Hz, 1H, CH₂), 2.25-1.61 (br. s, 3H, NH₂, OH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (CH₂), 114.2 (CH), 71.6 (CH), 45.7 (CH₂).

1-Aminopent-3-en-2-ol (S14j)²⁰⁷



A solution of (*E*)-2-((trimethylsilyloxy)pent-3-enenitrile **S13j** (4.2 g, 25 mmol, 1 equiv.) in anhydrous diethyl ether (40 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (2 g, 52 mmol, 2.1 equiv.) in anhydrous diethyl ether (80 mL). After refluxing for 75 min., the reaction mixture was cooled to room temperature. Triethanolamine (8.1 g, 52.4 mmol, 2.1 equiv.) was then added dropwise under stirring over 20 min.

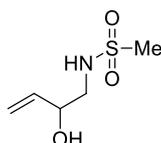
²⁰⁶ Duffield, J. J. ; Regan, A. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 663.

²⁰⁷ Bol, K. M. ; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6425.

followed by water (2 mL, 110 mmol, 4.4 equiv.) over 10 min. A greyish mass was formed and the stirring was continued for 24 h. The mixture was then filtered and the solid was washed with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was distilled under reduced pressure (100 °C, 35 mbar) to give a colourless liquid (1.5 g, 59%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.78-5.63 (m, 1H, CH=CH), 5.47-5.38 (m, 1H, CH=CH), 5.28 (s, 1H, OH), 4.00-3.93 (m, 1H, CH), 2.79 (dd, *J*(H,H) = 12.3 and 4.3 Hz, 1H, CH₂), 2.60 (dd, *J*(H,H) = 12.3 and 7.3 Hz, 1H, CH₂), 1.69 (d, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.63-1.27 (br. s, 2H, NH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 130.4 (CH), 126.4 (CH), 71.7 (CH), 46.1 (CH₂), 16.4 (CH₃).

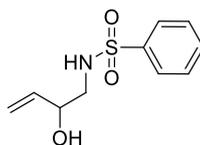
N-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)methanesulfonamide (S15a)



Following general procedure I, with **S14** (182 mg, 2.1 mmol, 1 equiv.), methylsulfonyl chloride (304 mg, 2.1 mmol; 1 equiv.) and Et₃N (0.4 g, 4.2 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as colourless liquid (250 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (ddd, *J*(H,H) = 17.7, 10.4 and 5.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39 (dt, *J*(H,H) = 17.7 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.27 (dt, *J*(H,H) = 10.4 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.96 (br. s, 1H, NH), 4.38-4.28 (m, 1H, CH), 3.37-3.28 (m, 1H, CH₂), 3.1-3.05 (m, 1H, CH₂), 3.00 (s, 3H, CH₃) 2.44 (d, *J*(H,H) = 4.0 Hz, 1H, OH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 137.2 (CH), 117.0 (CH₂), 71.5 (CH), 48.4 (CH₂), 40.3 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C₅H₁₁NO₃SNa⁺: 188.0352 [M+Na]⁺: found 138. 0348.

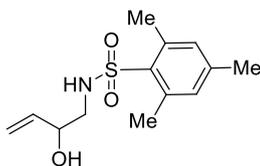
N-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (S15b)



Following general procedure I, with **S14** (0.42 g, 4.8 mmol, 1 equiv.), benzenesulfonyl chloride (0.85 g, 4.8 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (1 g, 9.6 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as colourless liquid (0.57 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92-7.86 (m, 2H, H^{Ar}), 7.63-7.57 (m, 1H, H^{Ar}), 7.57-7.50 (m, 2H, H^{Ar}), 5.77 (ddd, *J*(H,H) = 17.3, 10.7 and 5.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.49-5.41 (m, 1H, NH), 5.30 (dt, *J*(H,H) = 17.3 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.20 (dt, *J*(H,H) = 10.7 and 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.29-5.21 (m, 1H, CH), 3.21-3.11 (m, 1H, CH₂), 2.95-2.85 (m, 1H, CH₂), 2.56 (d, *J*(H,H) = 4.4 Hz, 1H, OH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 139.6 (C), 137.0 (CH), 132.8 (CH), 129.2 (CH), 127.0 (CH), 117.2 (CH₂), 71.4 (CH), 48.3 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C₁₀H₁₃NO₃SNa⁺: 250.0508 [M+Na]⁺: found 250.0510.

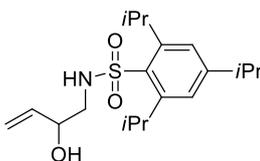
N-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (S15c)



Following general procedure I, with **S14** (0.61 g, 7 mmol, 1 equiv.), 2-mesitylenesulfonyl chloride (1.5 g, 7 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (1.4 g, 14 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as white clear pink solid (643 mg, 34%). **Melting point:** T = 64.7-68.9 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (s, 2H, H^{Ar}), 5.76 (ddd, J(H,H) = 17.1, 10.4 and 5.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.29 (d, J(H,H) = 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.19 (d, J(H,H) = 10.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.01-4.88 (m, 1H, NH), 4.28-4.15 (m, 1H, CH), 3.16-3.02 (m, 1H, CH₂), 2.89-2.76 (m, 1H, CH₂), 2.64 (s, 6H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.03 (d, J(H,H) = 4.6 Hz, 1H, OH). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 142.3 (C), 139.1 (C), 137.2 (CH), 133.4 (C), 132.0 (CH), 117.1 (CH₂), 71.2 (CH), 47.7 (CH₂), 22.9 (CH₃), 20.9 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z: calcd for C₁₃H₂₀NO₃S⁺: 270.1158 [M+H]⁺: found 250.270.1160. **IR (crystal) v_{max}:** 3393, 3260, 2981, 2939, 2856, 2360, 2342, 1646, 1602, 1561, 1541, 1381, 1223, 1185, 1150, 1054, 845, 824, 648, 573, 522 cm⁻¹.

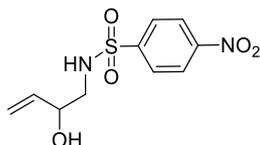
N-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (S15d)



Following general procedure I, with **S14** (0.9 g, 10.3 mmol, 1 equiv.), 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride (3.1 g, 10.3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (2.1 g, 20.6 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as white solid (1.96 g, 54%). **Melting point:** T = 99.1-102.8 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (s, 2H, H^{Ar}), 5.89 (ddd, J(H,H) = 17.3, 10.4 and 5.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.41 (d, J(H,H) = 17.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.29 (d, J(H,H) = 10.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.98-4.87 (m, 1H, NH), 4.43-4.33 (m, 1H, CH), 4.31-4.16 (m, 2H, CH^{iPr}), 3.32-3.19 (m, 1H, CH₂), 3.07-2.91 (m, 2H, CH₂ and CH^{iPr}), 2.17 (d, J(H,H) = 4.2 Hz, 1H, OH), 1.43-1.29 (m, 18H, CH₃^{iPr}). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 152.8 (C), 150.3 (C), 137.3 (CH), 132.1 (C), 123.9 (CH), 117.1 (CH₂), 71.3 (CH), 48.0 (CH₂), 34.1 (CH), 29.7 (CH), 24.9 (CH₃), 23.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z: calcd for C₁₉H₃₂NO₃S⁺: 354.2097 [M+H]⁺: found 354.2099. **IR (crystal) v_{max}:** 3566, 3286, 2956, 2866, 2360, 2341, 1684, 1653, 1601, 1560, 1507, 1458, 1424, 1382, 1361, 1315, 1255, 1223, 1194, 1148, 1068, 1038, 928, 880, 845, 815, 658, 583 cm⁻¹.

N-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (S15e)

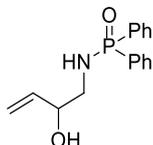


Following general procedure I, with **S14** (0.2 g, 2.3 mmol, 1 equiv.), 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.51 g, 2.3 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.5 g, 4.6 mmol, 2 equiv.). The residue was purified by silica gel chromatography (PE/AcOEt = 1:1) to give a yellow solid (0.5 g, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (d, J(H,H) = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 8.06 (d, J(H,H) = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.78 (ddd, J(H,H) = 17.2, 10.5, and 5.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.32 (dt, J(H,H) = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂),

5.27 (br, 1H, *NH*), 5.23 (dt, $J(\text{H,H}) = 10.5$ and 1.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.33-4.22 (m, 1H, *CH*), 3.23 (dd, $J(\text{H,H}) = 12.9$ and 3.6 Hz, 1H, CH_2), 2.94 (dd, $J(\text{H,H}) = 12.9$ and 7.8 Hz, 1H, CH_2), 2.12 (br, 1H, *OH*). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 150.4$ (C), 146.0 (C), 137.0 (CH), 128.7 (CH), 124.8 (CH), 118.0 (CH_2), 71.7 (CH), 48.5 (CH_2). **HRMS (ESI)**: m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}^+$: 290.0805 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$: found 290.0805.

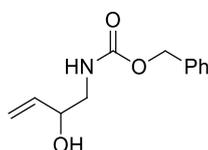
***N*-(2-Hydroxybut-3-en-1-yl)-*P,P*-diphenylphosphinic amide (S15g)**



Following general procedure I, with **S14** (1.1 g, 12.6 mmol, 1 equiv.), diphenylphosphinic chloride (3 g, 12.6 mmol, 1equiv.) and Et_3N (2.5 g, 25.2 mmol, 2 equiv.). The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10:1$). The pure product was isolated as white solid (1.96 g, 54%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ - 7.79 (m, 4H, H^{Ar}), 7.51 - 7.35 (m, 6H, H^{Ar}), 5.78 (ddd, $J(\text{H,H}) = 17.4$, 10.2 and 5.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.35 (dt, $J(\text{H,H}) = 17.4$ and 1.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (dt, $J(\text{H,H}) = 10.2$ and 1.4 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.64 (d, $J(\text{H,H}) = 5.6$ Hz, 1H, *OH*), 4.24 (br. s, 1H, *NH*), 3.40-3.29 (m, 1H, *CH*), 3.19-3.07 (m, 1H, CH_2), 3.04-2.91 (m, 1H, CH_2). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 138.2$ (CH), 132.4 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.6$ Hz, CH), 132.2 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.3$ Hz, CH), 132.0 (d, $^1J(\text{C,P}) = 130.3$ Hz, C), 131.7 (d, $^1J(\text{C,P}) = 130.7$ Hz, C), 131.1 (d, $^3J(\text{C,P}) = 3.3$ Hz, CH), 128.8 (d, $^4J(\text{C,P}) = 1.4$ Hz, CH), 128.7 (d, $^4J(\text{C,P}) = 1.4$ Hz, CH), 116.3 (CH_2), 72.4 (d, $^3J(\text{C,P}) = 3.8$ Hz, CH), 47.7 (d, $^2J(\text{C,P}) = 2.0$ Hz, CH_2). **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 26.7$ (s). **HRMS (ESI)**: m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{P}^+$: 288.1148 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: found 288.1149.

Benzyl (2-hydroxybut-3-en-1-yl)carbamate (S15h)²⁰⁸

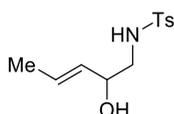


Following general procedure I, with **S14** (0.19 g, 2.2 mmol, 1 equiv.), benzyl chloroformate (0.37 g, 2.2 mmol, 1 equiv.) and Et_3N (0.4 g, 4.4 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as colourless oil (223 mg, 46%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ - 7.31 (m, 5H, H^{Ar}), 5.93-5.80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (d, $J(\text{H,H}) = 17.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (d, $J(\text{H,H}) = 10.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20-5.10 (m, 3H, *CH* and CH_2), 4.29 (br. s, 1H, *NH*), 3.52-3.42 (m, 1H, CH_2), 3.24-3.14 (m, 1H, CH_2), 2.32 (br. s, 1H, *OH*). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)**: $\delta = 157.0$ (CO), 137.7 (CH), 136.4 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 116.5 (CH_2), 72.1 (CH), 67.0 (CH_2), 46.6 (CH_2).

(*E*)-*N*-(2-Hydroxypent-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (S15j)²⁰⁷

²⁰⁸ Bose, D. S.; Gurjar, M. K. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3313.



Following general procedure I, with **S14j** (0.5 g, 5 mmol, 1 equiv.), tosyl chloride (1 g, 5 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (1 g, 10 mmol, 2 equiv.). The pure product was isolated as colourless oil (580 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.29 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.75-5.64 (m, 1H, CH=CH), 5.36 (ddd, *J*(H,H) = 15.4, 7.0 and 1.7 Hz, 1H, CH=CH), 4.84 (p. t, 1H, NH), 4.16-4.08 (m, 1H, CH), 3.06 (ddd, *J*(H,H) = 12.4, 7.3 and 3.8 Hz, 1H, CH₂), 2.84 (ddd, *J*(H,H) = 12.4, 7.3 and 5.1 Hz, 1H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.90 (d, *J*(H,H) = 3.8 Hz, 1H, OH), 1.65 (d, *J*(H,H) = 6.7 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.5 (C), 136.8 (C), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 127.1 (CH), 71.2 (CH), 48.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 17.7 (CH₃).

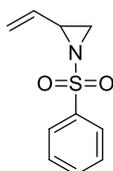
2-Ethynyl-1-(methylsulfonyl)-aziridine (**172a**)²⁰⁹



Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)methanesulfonamide **S15a** (0.3 g, 1.8 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.36 g, 1.8 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.5 g, 2 mmol, 1.1 equiv.). The product was isolated as white solid (147 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.50-5.34 (m, 2H, CH=CH₂ and CH=CH₂), 5.19 (dd, *J*(H,H) = 9.0 and 2.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.11-3.03 (m, 1H, CH), 2.92 (s, 3H, CH₃), 2.64 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.13 (d, *J*(H,H) = 4.5 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 132.9 (CH), 120.4 (CH₂), 40.5 (CH₃), 39.7 (CH), 33.5 (CH₂).

1-(Phenylsulfonyl)-2-vinylaziridine (**172b**)²¹⁰



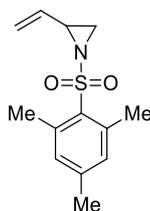
Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)benzenesulfonamide **S15b** (0.48 g, 2.1 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.42 g, 2.1 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.6 g, 2.3 mmol, 1.1 equiv.). The product was isolated as white solid (0.22 g, 49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00-7.95 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.70-7.63 (m, 1H, *H*^{Ar}), 7.61-7.54 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.60-5.39 (m, 2H, CH=CH₂ and CH=CH₂), 5.27 (dd, *J*(H,H) = 9.7 Hz and 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.36-3.29 (m, 1H, CH), 2.84 (d, *J*(H,H) = 7.1 Hz, 1H, CH₂), 2.26 (d, *J*(H,H) = 4.5 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 138.2 (C), 133.6 (CH), 132.9 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 120.4 (CH₂), 41.1 (CH), 34.3 (CH₂).

1-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl)-2-vinylaziridine (**172c**)

²⁰⁹ Feng, J. J.; Lin, T. Y.; Zhu, C. Z.; Wang, H.; Wu, H. H.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2178.

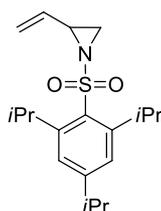
²¹⁰ Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3321.



Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide **S15c** (0.2 g, 0.8 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.16 g, 0.8 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.23 g, 0.9 mmol, 1.1 equiv). The product was isolated as yellow solid (85 mg, 31%). **Melting point:** T = 68.2-73.9 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.87 (s, 2H, *H^{Ar}*), 5.45 (ddd, *J*(H,H) = 17.2, 9.9 and 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (dd, *J*(H,H) = 17.2 and 1.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.13 (dd, *J*(H,H) = 9.9 and 1.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.23-3.15 (m, 1H, CH), 2.71 (d, *J*(H,H) = 7.0 Hz, 1H, CH₂), 2.61 (s, 6H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.07 (d, *J*(H,H) = 4.4 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.0 (C), 140.0 (C), 133.4 (CH), 132.8 (C), 131.8 (CH), 119.8 (CH₂), 39.9 (CH), 33.9 (CH₂), 23.0 (CH₃), 21.0 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C₁₃H₁₈NO₂S⁺: 252.1053 [M+H]⁺: found 252.1052. **IR (crystal) *v*_{max}:** 2978, 2937, 2360, 2342, 1699, 1683, 1637, 1560, 1507, 1448, 1379, 1334, 1225, 1192, 1103, 1069, 1052, 1034, 971, 936, 861, 796, 740, 669, 632, 538 cm⁻¹.

1-(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-2-vinylaziridine (172d)

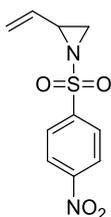


Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide **S15d** (0.28 g, 0.8 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.16 g, 0.8 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.23 g, 0.9 mmol, 1.1 equiv). The product was isolated as white solid (0.24 g, 89%). **Melting point:** T = 76.4-81.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 2H, *H^{Ar}*), 5.56 (ddd, *J*(H,H) = 17.2, 10.1 and 7.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.41 (dd, *J*(H,H) = 17.2 and 1.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.24 (dd, *J*(H,H) = 10.1 and 1.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.43-4.30 (m, 2H, CH^{*Pr*}), 3.36-3.29 (m, 1H, CH^{*Pr*}), 2.99-2.88 (m, 1H, CH), 2.86 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.21 (d, *J*(H,H) = 4.5 Hz, 1H, CH₂), 1.33-1.23 (m, 18H, CH₃^{*Pr*}). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 153.4 (C), 151.1 (C), 133.5 (CH), 131.5 (C), 123.8 (CH), 119.8 (CH₂), 40.4 (CH), 34.2 (CH), 34.1 (CH₂), 29.7 (CH), 24.9 (CH₃), 23.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd for C₁₉H₃₀NO₂S⁺: 336.1992 [M+H]⁺: found 336.1992. **IR (crystal) *v*_{max}:** 2957, 2929, 2869, 2360, 2341, 1683, 1636, 1598, 1507, 1458, 1424, 1382, 1335, 1311, 1298, 1222, 1151, 1105, 1071, 1059, 985, 968, 884, 843, 759, 732, 698, 679, 631, 583, 544 cm⁻¹.

1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-2-vinylaziridine (172e)²¹¹

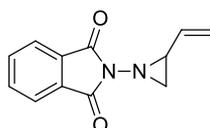
²¹¹ Hashimoto, T.; Takino, K.; Hato, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 8213.



Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide **S15e** (0.2 g, 0.7 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.16 g, 0.7 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.2 g, 0.8 mmol, 1.1 equiv.). The residue was purified by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 8:2) to give a yellow solid (60 mg, 32%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 8.16 (d, *J*(H,H) = 8.9 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.57-5.48 (m, 1H, CH=CH₂), 5.48-5.43 (m, 1H, CH=CH₂), 5.34-5.26 (m, 1H, CH=CH₂), 3.42-3.33 (m, 1H, CH), 2.91 (d, *J*(H,H) = 7.2 Hz, 1H, CH₂), 2.33 (d, *J*(H,H) = 4.7 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 150.8 (C), 144.2 (C), 132.4 (CH), 129.2 (CH), 124.5 (CH), 121.3 (CH₂), 42.0 (CH), 34.9 (CH₂).

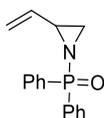
2-(2-Vinylaziridin-1-yl)isoindoline-1,3-dione (172f)²¹²



1,3-Butadiene (1.62 mL, 18.5 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of 2-aminoisoindoline-1,3-dione (1 g, 6.17 mmol, 1 equiv.) and (diacetoxyiodo)benzene (1.41 g, 4.63 mmol, 0.75 equiv.) in anhydrous dichloromethane (30 mL) at -10 °C. The reaction temperature was slowly increased to room temperature and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The colourless solution was then diluted with dichloromethane (30 mL) and washed with water (3 x 30 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (PE/DCM = 1:1) to give a yellow solid (0.45 g, 45%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81-7.74 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.72-7.65 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.78 (ddd, *J*(H,H) = 17.3, 10.3 and 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.54 (dd, *J*(H,H) = 17.3 and 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.36 (dd, *J*(H,H) = 10.3 and 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.16-3.04 (m, 1H, CH), 2.73 (dd, *J*(H,H) = 7.8 and 2.3 Hz, 1H, CH₂), 2.51 (dd, *J*(H,H) = 5.8 and 2.3 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 165.1 (CO), 134.3 (CH), 134.1 (CH), 130.5 (C), 123.2 (CH), 119.7 (CH₂), 44.1 (CH₂), 38.8 (CH).

Diphenyl(2-vinylaziridin-1-yl)phosphine oxide (172g)



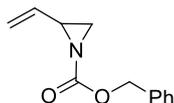
Following general procedure J, with *N*-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)-*P,P*-diphenylphosphinic amide **S15g** (0.3 g, 1 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.2 g, 1 mmol, 1 equiv.) and PPh₃ (0.29 g, 1.1 mmol, 1.1 equiv.). The product was isolated as white solid (180 mg, 67%). **Melting point:** T = 104.2-110.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.92-7.83 (m, 4H, *H*^{Ar}), 7.52-7.37 (m, 6H, *H*^{Ar}), 5.64 (ddd, *J*(H,H) = 17.2, 10.3 and 7.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (dd, *J*(H,H) = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.17 (dd, *J*(H,H) = 10.3 and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.25-3.15 (m, 1H, CH), 2.69 (ddd, *J*(H,H) = 17.3, 6.0 and 1.4 Hz, 1H, CH₂), 2.07

²¹² Yin, J.; Mekelburg, T.; Hyland, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9113.

(ddd, $J(\text{H,H}) = 13.2, 3.4$ and 1.4 Hz, 1H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.0$ (d, $^3J(\text{C,P}) = 5.0$ Hz, CH), 133.0 (d, $^1J(\text{C,P}) = 127.1$ Hz, C), 132.8 (d, $^1J(\text{C,P}) = 128.3$ Hz, C), 131.9 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.6$ Hz, CH), 131.8 (d, $^4J(\text{C,P}) = 2.6$ Hz, CH), 131.7 (d, $^2J(\text{C,P}) = 9.4$ Hz, CH), 131.1 (d, $^4J(\text{C,P}) = 9.4$ Hz, CH), 128.6 (d, $^3J(\text{C,P}) = 3.8$ Hz, CH), 128.5 (d, $^3J(\text{C,P}) = 3.8$ Hz, CH), 118.8 (CH_2), 37.2 (d, $^2J(\text{C,P}) = 5.4$ Hz, CH), 30.5 (d, $^2J(\text{C,P}) = 6.9$ Hz, CH_2). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.3$ (s). HRMS (ESI): m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NOP}^+$: 270.1042 $[\text{M}+\text{H}]^+$: found 270.1043. IR (crystal) ν_{max} : 3076, 3055, 2984, 2360, 2339, 1716, 1638, 1589, 1507, 1480, 1440, 1334, 1307, 1281, 1227, 1195, 1124, 1105, 1025, 989, 956, 920, 846, 806, 753, 697, 629, 539.

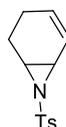
Benzyl 2-vinylaziridine-1-carboxylate (172h)



Following general procedure J, with benzyl (2-hydroxybut-3-en-1-yl)carbamate **S15h** (0.2 g, 0.9 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.18 g, 0.9 mmol, 1 equiv.) and PPh_3 (0.26 g, 1 mmol, 1.1 equiv.). The product was isolated as colourless oil (76 mg, 42%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ -7.32 (m, 5H, H^{Ar}), 5.57-5.44 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29-5.25 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (s, 2H, CH_2), 3.05-2.98 (m, 1H, CH), 2.53 (d, $J(\text{H,H}) = 6.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.21 (d, $J(\text{H,H}) = 3.7$ Hz, 1H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0$ (CO), 136.0 (C), 134.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 119.3 (CH_2), 68.5 (CH_2), 39.7 (CH), 33.0 (CH_2). HRMS (ESI): m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$: 204.1019 $[\text{M}+\text{H}]^+$: found 204.1019.

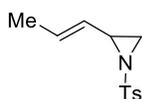
7-Tosyl-7-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (172i)¹⁴²



$[N-(p\text{-tolylsulfonyl})\text{imino}]$ phenyliodinane **S10** (3.8 g, 10 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of 1,3-cyclohexadiene (0.96 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.36 g, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) in dry MeCN (20 mL) at 0°C . The reaction was stirred at room temperature for 3 h, then poured into 1 M NaOH (200 mL) and extracted with diethyl ether (200 mL x 3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 7:3) to afford a white solid (0.38 g, 15%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.30 (d, $J(\text{H,H}) = 8.4$ Hz, 2H, H^{Ar}), 5.92-5.81 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.32-3.27 (m, 1H, CHCHN), 3.18-3.12 (m, 1H, CH_2CHN), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.09-1.91 (m, 3H, CHCH_2 and CH_2CH_2), 1.53-1.44 (m, 1H, CH_2CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.2$ (C), 135.6 (C), 133.5 (CH), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 120.4 (CH), 41.6 (CH), 36.6 (CH), 21.6 (CH_3), 20.4 (CH_2), 18.6 (CH_2).

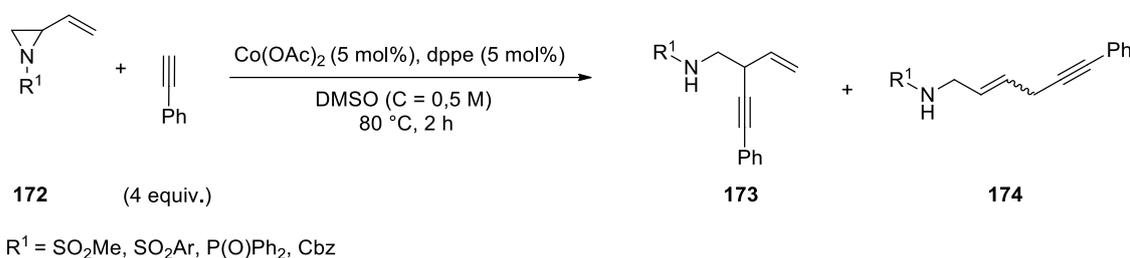
(E)-2-(prop-1-en-1-yl)-1-tosylaziridine (172j)¹⁴²



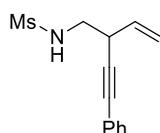
Following general procedure J, with (*E*)-*N*-(2-hydroxypent-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **S15j** (0.5 g, 2 mmol, 1 equiv.), DIAD (0.4 g, 2 mmol, 1 equiv.) and PPh_3 (0.58 g, 2.2 mmol, 1.1 equiv.). The product was isolated as colourless oil (347 mg, 73%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.32 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.92-5.82 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.13 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 15.5, 7.8 and 1.8 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.29-3.22 (m, 1H, CH), 2.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 1H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.16 (d, $J(\text{H,H})$ = 4.2 Hz, 1H, CH_2), 1.66 (dd, $J(\text{H,H})$ = 6.6 and 1.8 Hz, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ = 144.4 (C), 135.3 (C), 132.3 (CH), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 126.0 (CH), 40.9 (CH), 34.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 17.8 (CH_3).

III.4.2 Hydroalkynylation reaction of vinylaziridines **172**



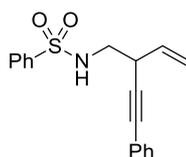
N-(2-(Phenylethynyl)but-3-en-1-yl)methanesulfonamide (**173a**)



Following general procedure F, with vinylaziridine **172a** (37 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as an orange solid (20 mg, 32%). **Melting point:** $T = 63.3\text{-}69.0$ °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.32 (m, 2H, H^{Ar}), 7.30-7.22 (m, 3H, H^{Ar}), 5.75 (ddd, $J(\text{H,H})$ = 16.9, 10.1 and 5.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.45 (dt, $J(\text{H,H})$ = 16.9 and 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (dt, $J(\text{H,H})$ = 10.1 and 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.54 (t, $J(\text{H,H})$ = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.57-3.48 (m, 1H, CH), 3.39-3.30 (m, 1H, CH_2), 3.28-3.18 (m, 1H, CH_2), 2.94 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):** δ = 133.8 (CH), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 122.6 (C), 118.6 (CH_2), 86.5 (C), 85.7 (C), 46.8 (CH_2), 41.1 (CH), 37.3 (CH_3). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 267.1162; found 267.1164. **IR (crystal) ν_{max} :** 3285, 3081, 2928, 2854, 1597, 1572, 1489, 1455, 1410, 1366, 1293, 1140, 1128, 1092, 1031, 979, 921, 866, 814, 753, 690, 656, 533, 518 cm^{-1} .

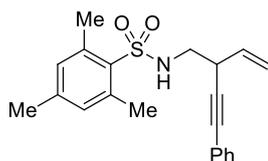
N-(2-(Phenylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**173b**)



Following general procedure F, with vinylaziridine **172b** (52 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (19 mg, 24%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.79 (m, 2H, H^{Ar}), 7.53-7.47 (m, 1H, H^{Ar}), 7.46-7.39 (m, 2H, H^{Ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, H^{Ar}), 7.25-7.20 (m, 3H, H^{Ar}), 5.64 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 10.3 and 6.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.32 (dt, *J*(H,H) = 16.9 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.15 (dt, *J*(H,H) = 10.3 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.77 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.40-3.33 (m, 1H, CH), 3.21-3.11 (m, 1H, CH₂), 3.10-3.01 (m, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 140.1 (C), 133.8 (CH), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 122.6 (C), 118.4 (CH₂), 86.3 (C), 85.5 (C), 46.8 (CH₂), 36.8 (CH). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₈H₁₈NO₂S⁺ [M+H]⁺ 312.1053; found 312.1053. **IR (film) ν_{max}:** 3280, 3062, 2928, 1640, 1598, 1572, 1490, 1446, 1414, 1324, 1156, 1091, 1071, 1026, 988, 926, 864, 828, 753, 718, 687, 581, 552, 526 cm⁻¹.

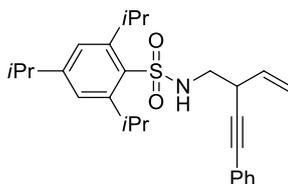
2,4,6-Trimethyl-*N*-(2-(phenylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (173c)



Following general procedure F, with vinylaziridine **172c** (63 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (32 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.27 (m, 2H, H^{Ar}), 7.26-7.19 (m, 3H, H^{Ar}), 6.86 (s, 2H, H^{Ar}), 5.62 (ddd, *J*(H,H) = 16.9, 10.1 and 6.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.32 (dt, *J*(H,H) = 16.9, and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.14 (dt, *J*(H,H) = 10.1, and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.81 (t, *J*(H,H) = 6.5 Hz, 1H, NH), 3.39-3.31 (m, 1H, CH), 3.14-3.05 (m, 1H, CH₂), 3.00-2.90 (m, 1H, CH₂), 2.57 (s, 6H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.3 (C), 139.1 (C), 134.0 (CH), 133.6 (C), 132.0 (CH), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 122.6 (C), 118.3 (CH₂), 86.6 (C), 85.5 (C), 46.4 (CH₂), 36.6 (CH), 22.9 (CH₃), 21.0 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 371.1788; found 371.1791. **IR (film) ν_{max}:** 3301, 2978, 2938, 2362, 1704, 1639, 1566, 1490, 1442, 1403, 1320, 1150, 1085, 1057, 1032, 987, 925, 851, 756, 717, 691, 575, 535 cm⁻¹.

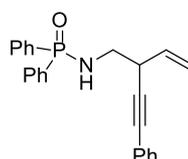
2,4,6-Triisopropyl-*N*-(2-(phenylethynyl)but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (173d)



Following general procedure F, with vinylaziridine **172d** (84 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (25 mg, 23%). **Melting point:** T = 84.9-90.2 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.27 (m, 2H, H^{Ar}), 7.26-7.19 (m, 3H, H^{Ar}), 7.09 (s, 2H, H^{Ar}), 5.68 (ddd, J(H,H) = 17.0, 10.1 and 6.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.35 (dt, J(H,H) = 17.0, and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.16 (dt, J(H,H) = 10.1, and 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.67 (t, J(H,H) = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.14-4.02 (m, 2H, CH^{Pri}), 3.51-3.42 (m, 1H, CH^{Pri}), 3.21-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.09-2.99 (m, 1H, CH₂), 2.89-2.76 (m, 1H, CH), 1.25-1.13 (m, 18H, CH₃^{Pri}). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 152.8 (C), 150.3 (C), 134.1 (CH), 132.3 (C), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (C), 118.3 (CH₂), 86.6 (C), 85.5 (C), 46.5 (CH₂), 36.9 (CH), 34.1 (CH), 29.7 (CH), 24.9 (CH₃), 23.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z: calcd. for C₂₇H₃₆NO₂S⁺ [M+H]⁺ 438.2461; found 438.2460. **IR (crystal) v_{max}:** 3305, 2959, 2928, 2867, 2361, 1699, 1683, 1644, 1599, 1561, 1490, 1459, 1383, 1319, 1295, 1253, 1194, 1162, 1084, 1058, 1010, 996, 986, 926, 883, 847, 756, 694, 656, 623, 558, 527 cm⁻¹.

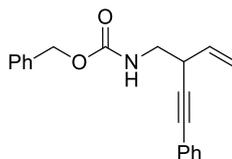
***P,P*-Diphenyl-*N*-(2-(phenylethynyl)but-3-en-1-yl)phosphinic amide (173g)**



Following general procedure F, with vinylaziridine **172g** (67 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (30 mg, 27%). **Melting point:** T = 51.7-52.8 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.96-7.84 (m, 4H, H^{Ar}), 7.51-7.44 (m, 2H, H^{Ar}), 7.45-7.36 (m, 6H, H^{Ar}), 7.31-7.25 (m, 3H, H^{Ar}), 5.77 (ddd, J(H,H) = 16.8, 10.1 and 6.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.45 (dt, J(H,H) = 16.8 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.22 (dt, J(H,H) = 10.1 and 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.59-3.51 (m, 1H, CH), 3.31-3.23 (m, 1H, NH), 3.22-3.04 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 134.7 (CH), 132.3 (d, ¹J(C,P) = 127.7 Hz, C), 132.2 (d, ¹J(C,P) = 128.4 Hz, C), 132.1 (d, ²J(C,P) = 9.6 Hz, CH), 132.0 (d, ²J(C,P) = 9.6 Hz, CH), 132.0 (d, ³J(C,P) = 2.8 Hz, CH), 131.9 (d, ³J(C,P) = 2.8 Hz, CH), 131.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 123.1 (C), 117.9 (CH₂), 87.6 (C), 85.2 (C), 44.6 (d, ²J(C,P) = 1.5 Hz, CH₂), 38.7 (d, ³J(C,P) = 7.3 Hz, CH). **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 23.8 (s). **HRMS (ESI):** m/z: calcd. for C₂₄H₂₃NOP⁺ [M+H]⁺ 372.1512; found 372.1513. **IR (crystal) v_{max}:** 3149, 3058, 2924, 2856, 2360, 1703, 1592, 1489, 1438, 1313, 1160, 1123, 1070, 1026, 997, 911, 861, 754, 725, 690, 574, 550, 521 cm⁻¹.

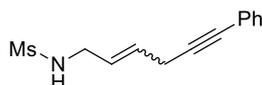
Benzyl (2-(phenylethynyl)but-3-en-1-yl)carbamate (173h)



Following general procedure F, with vinylaziridine **172h** (51 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a colourless oil (42 mg, 55%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.37 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.37-7.30 (m, 5H, *H*^{Ar}), 7.30-7.26 (m, 3H, *H*^{Ar}), 5.87-5.74 (m, 1H, CH=CH₂), 5.45 (d, *J*(H,H) = 16.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.23 (d, *J*(H,H) = 9.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.16-5.07 (m, 3H, OCH₂ and NH), 3.56-3.45 (m, 2H, CH and CH₂), 3.40-3.30 (m, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 156.6 (CO), 136.7 (C), 134.7 (CH), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.5 (CH), 123.3 (C), 119.3 (CH), 117.9 (CH₂), 87.6 (C), 85.2 (C), 67.1 (CH₂), 45.2 (CH₂), 37.4 (CH). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₀NO₂⁺ [M+H]⁺ 306.1489; found 306.1489. **IR (film) ν_{\max} :** 3340, 3062, 3034, 2942, 2360, 1701, 1598, 1516, 1491, 1404, 1330, 1244, 1142, 1052, 1027, 988, 924, 826, 756, 733, 692, 604, 576, 528 cm⁻¹.

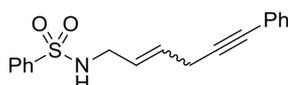
4-Methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)methanesulfonamide (174a)



174a was separated from the mixture 1:1 with **173a**. Vinylaziridine **172a** (37 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow solid (18 mg, 29%, *E/Z* = 15:1). **Melting point:** T = 65.6-73.2 °C.

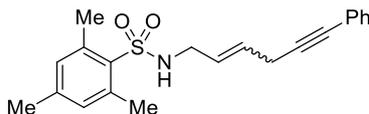
Major *E* isomer: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.39-7.29 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.29-7.19 (m, 3H, *H*^{Ar}), 5.84-5.67 (m, 2H, CH=CH), 4.49 (br. s, 1H, NH), 3.81-3.74 (m, 2H, CH₂), 3.22-3.11 (m, 2H, CH₂), 2.95 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 131.6 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 123.4 (C), 86.0 (C), 83.1 (C), 44.8 (CH₂), 41.2 (CH₃), 22.3 (CH₂). **Minor *Z* isomer:** **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.86-3.83 (m, 2H, CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₃H₁₉N₂O₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 267.1162; found 267.1161. **IR (crystal) ν_{\max} :** 3274, 3020, 2925, 2893, 2360, 1717, 1672, 1598, 1489, 1438, 1315, 1141, 1101, 1053, 1039, 981, 971, 909, 837, 753, 687, 516 cm⁻¹.

N-(6-Phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (174b)



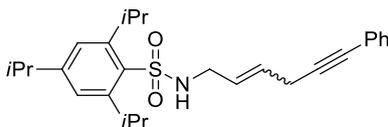
174b was separated from the mixture 1:1 with **173b**. Vinylaziridine **172b** (52 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (23 mg, 29%, *E/Z* = 6:1).

Major *E* isomer: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.84-7.76 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.48-7.38 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.34-7.26 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.24-7.19 (m, 3H, *H*^{Ar}), 5.65-5.52 (m, 2H, CH=CH), 4.58 (t, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, NH), 3.65-3.59 (m, 2H, CH₂), 3.03-2.98 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 140.1 (C), 132.7 (CH), 131.6 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 123.4 (C), 86.0 (C), 83.0 (C), 44.9 (CH₂), 22.3 (CH₂). **Minor *Z* isomer:** **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.59 (t, *J*(H,H) = 5.9 Hz, 1H, NH), 3.74-3.68 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 86.8 (C), 81.5 (C), 40.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₈H₁₈N₂O₂S⁺ [M+H]⁺ 312.1053; found 312.1054. **IR (film) ν_{\max} :** 3280, 3060, 2923, 2361, 1559, 1541, 1507, 1417, 1155, 1092, 1071, 1038, 999, 833, 754, 720, 689, 585, 527 cm⁻¹.

2,4,6-Trimethyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (174c)

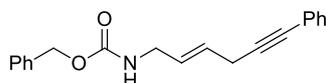
174c was separated from the mixture 1:1 with **173c**. Vinylaziridine **172c** (63 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (25 mg, 28%, *E/Z* = 7:1).

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.25 (m, 2H, H^{Ar}), 7.25-7.17 (m, 3H, H^{Ar}), 6.86 (s, 2H, H^{Ar}), 5.64-5.51 (m, 2H, CH=CH), 4.46 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.53-3.47 (m, 2H, CH₂), 3.03-2.96 (m, 2H, CH₂), 2.56 (s, 6H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 142.2 (C), 139.1 (C), 133.8 (C), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 123.4 (C), 86.0 (C), 82.9 (C), 44.4 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.3 (CH₂), 20.9 (CH₃). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.47 (t, *J*(H,H) = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.60-3.56 (m, 2H, CH₂), 2.55 (s, 6H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 39.0 (CH₂), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 371.1788; found 371.1791. **IR (film)** ν_{max}: 3302, 2975, 2923, 2360, 2197, 1717, 1602, 1566, 1490, 1442, 1404, 1381, 1187, 1149, 1099, 1033, 968, 914, 852, 756, 691, 653, 576, 536 cm⁻¹.

2,4,6-Triisopropyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (174d)

174d was separated from the mixture 1:1 with **173d**. Vinylaziridine **172d** (84 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a yellow oil (30 mg, 27%, *E/Z* = 8:1).

Major E isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.24 (m, 2H, H^{Ar}), 7.24-7.14 (m, 3H, H^{Ar}), 7.09 (s, 2H, H^{Ar}), 5.73-5.53 (m, 2H, CH=CH), 4.29 (t, *J*(H,H) = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.15-4.04 (m, 2H, CH₂), 3.59-3.51 (m, 2H, CH^{iPr}), 3.06-2.98 (m, 2H, CH₂), 2.88-2.75 (m, 1H, CH^{iPr}), 1.25-1.13 (m, 18H, CH₃^{iPr}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C), 150.3 (C), 132.3 (C), 131.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (C), 123.8 (CH), 86.0 (C), 83.0 (C), 44.5 (CH₂), 34.2 (CH), 29.6 (CH), 24.9 (CH₃), 23.6 (CH₃), 22.3 (CH₂). **Minor Z isomer:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.67-3.61 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 39.5 (CH₂), 28.5 (CH), 18.0 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₇H₃₆NO₂S⁺ [M+H]⁺ 438.2461; found 438.2461. **IR (film)** ν_{max}: 3299, 2959, 2929, 2870, 2360, 2200, 1654, 1636, 1599, 1560, 1490, 1424, 1384, 1318, 1264, 1194, 1149, 1070, 1039, 970, 939, 882, 846, 818, 756, 737, 691, 624, 579, 556, 528 cm⁻¹.

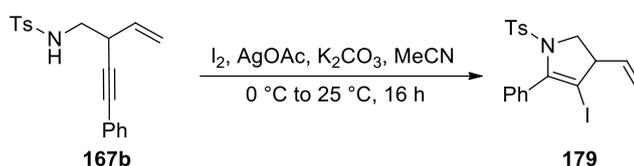
(*E*)-Benzyl (6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)carbamate (174h)

174h was separated from the mixture 1:2 with **173h**. Vinylaziridine **172h** (51 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.), phenylacetylene (0.1 g, 1 mmol, 4 equiv.), Co(OAc)₂ (2 mg, 0.012 mmol, 5 mol%) and dppe (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%). The pure product was isolated as a colourless oil (20 mg, 26%).

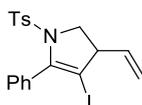
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.37 (m, 2H, H^{Ar}), 7.37-7.31 (m, 5H, H^{Ar}), 7.29-7.25 (m, 3H, H^{Ar}), 5.81 (dt, *J*(H,H) = 15.2 and 5.8 Hz, 1H, CH=CH), 5.67 (dt, *J*(H,H) = 15.2 and 5.8 Hz, 1H, CH=CH), 5.10 (s, 2H, OCH₂), 4.80 (br. s, 1H, NH), 3.87-3.78 (m, 2H, CH₂), 3.18-3.13 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 156.4 (CO), 136.8 (C), 131.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 123.8 (C), 86.8 (C), 83.0 (C), 67.0 (CH₂), 42.8 (CH₂), 22.6 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₀H₂₀NO₂⁺ [M+H]⁺ 306.1489; found 306.1491. **IR (film) ν_{max}:** 3340, 3063, 3033, 2929, 2360, 2197, 1698, 1600, 1586, 1520, 1491, 1453, 1409, 1315, 1243, 1175, 1068, 1027, 1001, 914, 756, 693, 577, 530 cm⁻¹.

III.5 Synthetic application of hydroalkynylation products

General scheme for iodocyclization of the branched product **167b**



4-Iodo-5-phenyl-1-tosyl-3-vinyl-2,3-dihydro-1H-pyrrole (**179**)²¹³



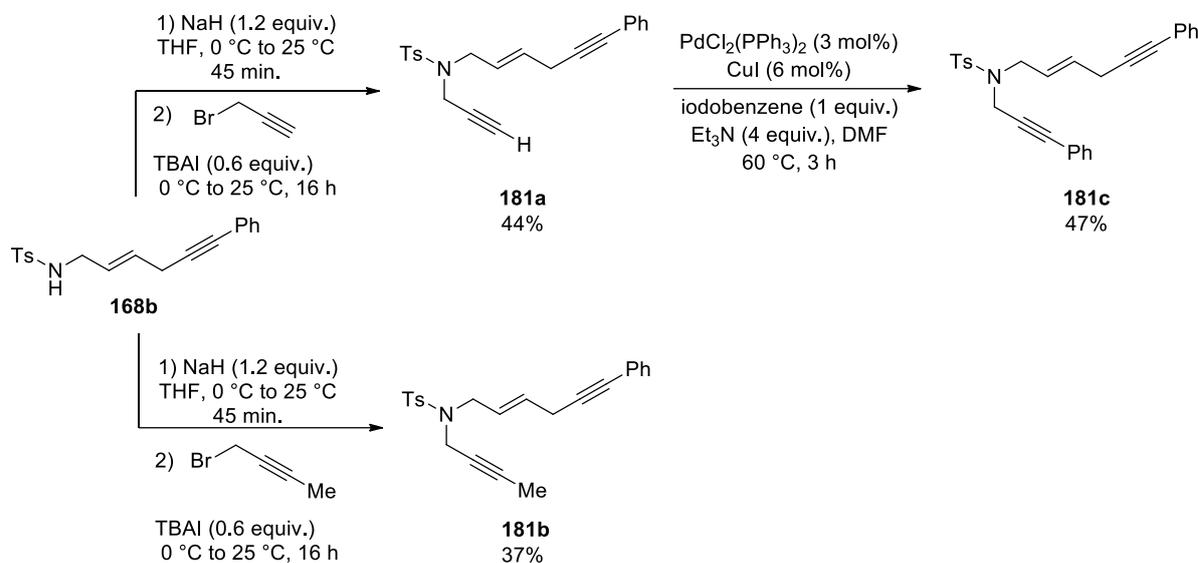
To a suspension of potassium carbonate (21 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv) and silver acetate (25 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv) in anhydrous MeCN (1 mL) was added *N*-(2-ethynylphenylbut-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **167b** (32 mg, 0.1 mmol, 1 equiv). The solution of iodine (28 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv) in MeCN (2.5 mL) was added dropwise to resulting mixture at 0 °C. After complete addition and formation of yellow solids, the reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then at room temperature overnight (16 h). The dark yellow suspension was filtered through celite® and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on neutral alumina (PE/Et₂O = 8:2) to afford the pure product as a white solid (20 mg, 44%). **Melting point:** T = 122.8-124.6 °C.

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆): δ = 7.57 (d, *J*(H,H) = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.54-7.48 (m, 2H, H^{Ar}), 7.45 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.43-7.39 (m, 3H, H^{Ar}), 5.16-5.05 (m, 1H, CH=CH₂), 5.03-4.96 (m, 2H, CH=CH₂), 4.30 (dd, *J*(H,H) = 12.8 and 9.6 Hz, 1H, CH₂), 3.81 (dd, *J*(H,H) = 12.8 and 6.7 Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.25 (m, 1H, CH), 2.46 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆):** δ = 146.0 (C), 145.6 (C), 139.0 (CH), 135.3 (C), 134.0 (C), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 118.7 (CH₂), 87.4 (C), 56.3 (CH₂), 54.8 (CH), 21.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₁₉H₁₉NO₂SI⁺ [M+H]⁺ 452.0176; found 452.0176. **IR (crystal) ν_{max}:** 2923, 2862, 2360, 1684, 1635, 1594, 1559, 1489, 1445, 1420, 1398, 1351, 1301, 1291,

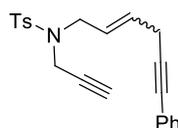
²¹³ Ding, C. H.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9586.

1230, 1183, 1165, 1087, 1074, 1037, 1018, 1000, 966, 932, 910, 887, 768, 725, 694, 683, 660, 621, 612, 566, 545, 520 cm^{-1} .

General scheme for preparation of endiynes-1,6,9 from linear product **168b**



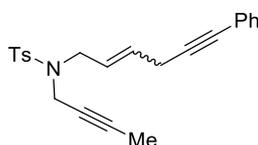
4-Methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**181a**)



According to the general procedure C. To a suspension of NaH (28 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (4 mL), 4-methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide **168b** (0.32 g, 1 mmol, 1 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and cooled again at 0 °C before addition of propargyl bromide (80% solution in toluene) (0.14 g, 1.2 mmol, 1.2 equiv) and TBAI (0.27 g, 0.6 mmol, 0.6 equiv). The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2). The pure product was isolated as a yellow oil (0.18 g, 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.45-7.37 (m, 2H, H^{Ar}), 7.35-7.27 (m, 5H, H^{Ar}), 5.85-5.71 (m, 2H, CH=CH), 4.16-4.10 (m, 2H, NCH₂), 3.88 (d, $J(\text{H,H})$ = 5.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.28-3.15 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.07-2.01 (m, 1H, C≡CH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.8 (C), 136.4 (C), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 125.6 (CH), 123.7 (C), 86.3 (C), 83.2 (C), 76.5 (C), 73.9 (C≡CH), 48.2 (CH₂), 36.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 21.8 (CH₃). **HRMS (ESI):** m/z : calcd. for C₂₂H₂₅N₂O₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 381.1631; found 381.1632. **IR (film) ν_{max} :** 3287, 2922, 2361, 1718, 1597, 1559, 1490, 1442, 1344, 1306, 1156, 1120, 1090, 1070, 1037, 1018, 972, 899, 814, 756, 691, 657, 542 cm^{-1} .

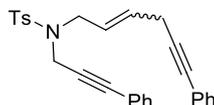
N-(But-2-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**181b**)



According to the general procedure C. To a suspension of NaH (12 mg, 0.5 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (2 mL), 4-methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)benzenesulfonamide **168b** (0.13 g, 0.4 mmol, 1 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and cooled again at 0 °C before addition of 1-bromobut-2-yne (66 mg, 0.5 mmol, 1.2 equiv) and TBAI (90 mg, 0.24 mmol, 0.6 equiv). The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2). The pure product was isolated as a yellow solid (79 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.35-7.29 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.26-7.17 (m, 5H, *H*^{Ar}), 5.73-5.61 (m, 2H, CH=CH), 3.96 (d, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 2H, NCH₂), 3.76 (d, *J*(H,H) = 4.6 Hz, 2H, NCH₂), 3.12-3.07 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.48 (t, *J*(H,H) = 2.4 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.2 (C), 136.3 (C), 131.6 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 125.7 (CH), 123.5 (C), 86.2 (C), 82.9 (C), 81.6 (C), 71.8 (C), 47.9 (NCH₂), 36.4 (NCH₂), 22.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 3.2 (CH₃).

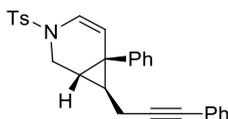
4-Methyl-*N*-(6-phenylhex-2-en-5-yn-1-yl)-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**181c**)



Was prepared according a Sonogashira (General procedure G). To suspension of [PdCl₂(PPh₃)₂] (11 mg, 0.015 mmol, 0.03 equiv.), CuI (6 mg, 0.03 mmol, 0.06 equiv.), iodobenzene (0.1 g, 0.5 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (0.2 g, 2 mmol, 4 equiv.) in DMF (1 mL) was added solution of endiyne **181a** (0.17 g, 0.5 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.5 mL). The pure product was isolated as a yellow oil (106 mg, 47%) after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 8:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.46-7.38 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.34-7.21 (m, 8H, *H*^{Ar}), 7.09 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.89-5.77 (m, 2H, CH=CH), 4.38-4.30 (m, 2H, NCH₂), 3.97-3.90 (m, 2H, NCH₂), 3.30-3.18 (m, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 143.7 (C), 136.3 (C), 131.8 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 125.8 (CH), 123.7 (C), 122.5 (C), 86.4 (C), 86.0 (C), 83.3 (C), 82.1 (C), 48.5 (CH₂), 37.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.6 (CH₃). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₈H₂₉N₂O₂S⁺ [M+NH₄]⁺ 457.1944; found 457.1943. **IR (film) ν_{max}:** 3060, 2922, 2360, 2341, 1718, 1598, 1559, 1541, 1490, 1443, 1346, 1306, 1290, 1160, 1120, 1091, 1070, 1029, 971, 909, 814, 757, 713, 692, 660, 584, 528 cm⁻¹.

6-Phenyl-7-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ene (**182c**)²¹⁴



The product was prepared according the literature method. Platinum dichloride (7 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), was added to solution of endiyne **181c** (77 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL). The solution was heated to 80 °C and stirred overnight for complete conversion and then filtered through a short pad of silica and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a crude product

²¹⁴ Newcomb, E.T.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1772.

which was then purified by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 8:2). The pure product was isolated as a yellow viscous oil (28 mg, 35%).

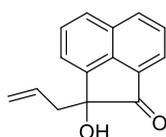
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J*(H,H) = 8.3 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 7.30-7.11 (m, 12H, *H*^{Ar}), 6.31 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H, NCH=CH), 5.38 (d, *J*(H,H) = 8.0 Hz, 1H, NCH=CH), 4.08 (d, *J*(H,H) = 12.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.14 (d, *J*(H,H) = 12.4 Hz, 1H, NCH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.97 (dd, *J*(H,H) = 17.4 and 7.2 Hz, 1H, CH₂), 1.82 (dd, *J*(H,H) = 17.4 and 6.5 Hz, 1H, CH₂), 1.17-1.10 (m, 2H, 2CH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 144.1 (C), 139.8 (C), 135.0 (C), 131.7 (CH), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 124.0 (C), 120.5 (CH), 117.2 (CH), 88.2 (C), 81.2 (C), 40.6 (CH₂), 31.6 (CH), 29.7 (CH), 28.0 (C), 21.8 (CH₃), 20.2 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₈H₂₆NO₂S⁺ [M+H]⁺ 440.1679; found 440.1679. **IR (film) ν_{max}:** 3058, 3026, 2920, 2360, 1683, 1637, 1597, 1541, 1490, 1443, 1420, 1397, 1345, 1305, 1279, 1212, 1164, 1112, 1094, 1070, 1039, 1019, 998, 971, 933, 913, 843, 813, 756, 735, 692, 674, 614, 591, 528 cm⁻¹.

IV. Cobalt-catalyzed allylation reactions

General procedure K: Cobalt-catalyzed allylation

A Schlenk tube was charged in glove box with cobalt catalyst: [CoBr₂ (10 mol%) or Co(ClO₄)₂·6H₂O (5 mol%), if need dppp (5 mol%). Then, the mixture of THF/DCE = 1:1 was added (0.5 mL) and stirred for 30 min. to form a clear homogenous solution. The substrate with carbonyl function (1 equiv.) and potassium allyltrifluoroborate (1.5 equiv.) were added followed by additional volume of equimolar mixture of solvents THF/DCE (0.5 mL). The reaction was heated at T °C (T = 40-80 °C) and stirred for indicated time. Then, the solution was diluted with AcOEt, washed with water (3 x 50 mL) and finally with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

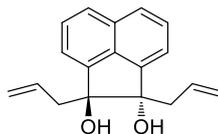
2-Allyl-2-hydroxy-1,2-dihydroacenaphthylen-1-one (195)²¹⁵



Following general procedure K, with CoBr₂ (5 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), dppp (10 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), acenaphthylene-1,2-dione (46 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) and potassium allyltrifluoroborate (56 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv). The reaction was performed at 40 °C for 2 h. The pure product was isolated as clear yellow solid (50 mg, 89%) after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 9:1 – 7:3).

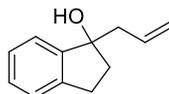
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, *J*(H,H) = 8.2 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.94 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.88 (d, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.73 (t, *J*(H,H) = 7.3 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.70-7.62 (m, 2H, *H*^{Ar}), 5.76-5.62 (m, 1H, CH=CH₂), 5.14-5.01 (m, 2H, CH=CH₂), 2.85 (s, 1H, OH), 2.81 (dd, *J*(H,H) = 13.6 and 6.4 Hz, 1H, CH₂), 2.67 (dd, *J*(H,H) = 13.6 and 8.3 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 205.0 (CO), 141.4 (C), 139.2 (C), 132.1 (CH), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 125.4 (CH), 124.6 (C), 122.2 (CH), 120.7 (CH), 120.3 (C), 119.4 (CH₂), 79.4 (C), 42.8 (CH₂).

²¹⁵ Naruta, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3774.

1,2-Diallyl-1,2-dihydroacenaphthylene-1,2-diol (196)²¹⁶

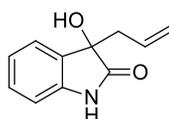
Following general procedure K, with $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), acenaphthylene-1,2-dione (46 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) and potassium allyltrifluoroborate (112 mg, 0.76 mmol, 3 equiv). The reaction was performed at 80 °C for 16 h. The pure product was isolated as white solid (54 mg, 81%) after purification by silica gel column chromatography (PE/Et₂O = 8:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, $J(\text{H,H})$ = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.54 (dd, $J(\text{H,H})$ = 8.2 and 7.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.38 (d, $J(\text{H,H})$ = 7.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.90-5.74 (m, 2H, 2CH=CH₂), 5.19-5.06 (m, 4H, 2CH=CH₂), 2.82 (dd, $J(\text{H,H})$ = 14.2 and 6.7 Hz, 2H, 2CH₂), 2.57 (dd, $J(\text{H,H})$ = 14.2 and 8.0 Hz, 2H, 2CH₂), 2.53 (s, 2H, 2OH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 144.8 (C), 134.3 (CH), 134.1 (C), 130.6 (C), 128.1 (CH), 124.6 (CH), 119.4 (CH and CH₂), 86.4 (C), 43.8 (CH₂).

1-Allyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (202)²¹⁷

Following general procedure K, with CoBr_2 (5 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), dppp (10 g, 0.025 mmol, 10 mol%), 1-indanone (33 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and potassium allyltrifluoroborate (56 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was performed at 60 °C for 20 h. The pure product was isolated as clear yellow solid (32 mg, 73%) after purification by silica gel column chromatography (PE/Acetone = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.30 (m, 1H, H^{Ar}), 7.29-7.20 (m, 3H, H^{Ar}), 5.94-5.80 (m, 1H, CH=CH₂), 5.22-5.13 (m, 2H, CH=CH₂), 3.06-2.95 (m, 1H, Ph(CH₂)), 2.88-2.77 (m, 1H, Ph(CH₂)), 2.65 (dd, $J(\text{H,H})$ = 13.4 and 7.8 Hz, 1H, (CH₂)CH=CH₂), 2.53 (dd, $J(\text{H,H})$ = 13.4 and 6.9 Hz, 1H, (CH₂)CH=CH₂), 2.39-2.29 (m, 1H, CH₂(CH₂)), 2.14-2.04 (m, 1H, CH₂(CH₂)), 1.98 (s, 1H, OH). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 147.1 (C), 143.0 (C), 133.8 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 125.0 (CH), 122.9 (CH), 118.8 (CH₂), 82.8 (C), 45.0 (CH₂), 39.7 (CH₂), 29.4 (CH₂).

3-Allyl-3-hydroxyindolin-2-one (204)²¹⁸

Following general procedure K, with $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), isatin (37 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and potassium allyltrifluoroborate (56 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was performed at 40 °C for 3 h. The pure product was isolated as a clear yellow solid (32 mg, 68%) after purification by silica gel column chromatography (DCM/Acetone = 9:1).

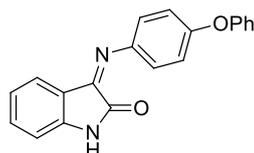
²¹⁶ Reddy, C.; Babu, S. A.; Aslam, N. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40199.

²¹⁷ Frandrick, K. R.; Frandrick, D. R.; Gao, J. J.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Li, W.; Song, J. J.; Lu, B.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3748.

²¹⁸ Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5909.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.78 (br. s, 1H, NH), 7.38 (d, *J*(H,H) = 7.5 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.27 (td, *J*(H,H) = 7.5 and 1.3 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 7.08 (td, *J*(H,H) = 7.7 and 1.3 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 6.87 (d, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 5.78-5.62 (m, 1H, CH=CH₂), 5.19-5.09 (m, 2H, CH=CH₂), 2.92 (s, 1H, OH), 2.75 (dd, *J*(H,H) = 13.4 and 6.4 Hz, 1H, CH₂), 2.62 (dd, *J*(H,H) = 13.4 and 8.4 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆):** δ = 179.2 (CO), 142.1 (C), 132.2 (CH), 132.0 (C), 129.3 (CH), 124.6 (CH), 121.9 (CH), 119.3 (CH₂), 109.9 (CH), 75.7 (C), 42.6 (CH₂).

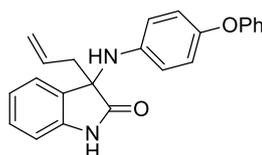
3-((4-Phenoxyphenyl)imino)indolin-2-one (205)²¹⁹



To the solution of isatin (0.74 g, 5 mmol, 1 equiv.) in anhydrous ethanol (7.5 mL) was added *p*-phenoxyaniline (0.93 g, 5 mmol, 1 equiv.) in one portion. The mixture was stirred at 85 °C for 2 h. Once a reaction completed, the contents were cooled to room temperature. The precipitated isatin ketimine was collected by filtration and washed with a mixture EtOH/hexane = 1:9. The dark yellow solid was dried *in vacuo* to give a pure product (1.22 g, 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (br. s, 1H, NH), 7.41-7.28 (m, 3H, *H*^{Ar}), 7.15-7.02 (m, 7H, *H*^{Ar}), 6.96-6.89 (m, 2H, *H*^{Ar}), 6.79 (t, *J*(H,H) = 7.7 Hz, 1H, *H*^{Ar}). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 165.5 (N=C), 157.4 (CO), 155.6 (C), 154.6 (C), 145.9 (C), 145.4 (C), 134.6 (CH), 130.1 (CH), 126.3 (CH), 123.8 (CH), 123.0 (CH), 120.4 (CH), 119.9 (CH), 119.2 (CH), 116.6 (C), 112.0 (CH).

3-Allyl-3-((4-phenoxyphenyl)amino)indolin-2-one (206)



Following general procedure K, with Co(ClO₄)₂·6H₂O (5 mg, 0.012 mmol, 5 mol%), 3-((4-phenoxyphenyl)imino)indolin-2-one **205** (78 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) and potassium allyltrifluoroborate (56 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv). The reaction was performed at 60 °C for 20 h. The pure product was isolated as a yellow solid (42 mg, 48%) after purification by silica gel column chromatography (PE/AcOEt = 9:1 – 8:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (br. s, 1H, NH), 7.31-7.16 (m, 4H, *H*^{Ar}), 7.05 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 6.95 (t, *J*(H,H) = 7.4 Hz, 1H, *H*^{Ar}), 6.90-6.79 (m, 3H, *H*^{Ar}), 6.66 (d, *J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 6.27 (d, *J*(H,H) = 8.8 Hz, 2H, *H*^{Ar}), 5.84-5.68 (m, 1H, CH=CH₂), 5.26-5.16 (m, 2H, CH=CH₂), 4.29 (br. s, 1H, NH), 2.71 (dd, *J*(H,H) = 13.5 and 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.59 (dd, *J*(H,H) = 13.5 and 7.9 Hz, 1H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 180.3 (CO), 158.4 (C), 149.3 (C), 141.4 (C), 139.8 (C), 130.2 (CH), 130.1 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 124.2 (CH), 123.1 (CH), 122.2 (CH), 121.2 (CH₂), 120.5 (CH), 117.6 (CH), 116.2 (CH),

²¹⁹ Piscopo, E.; Diurno, M. V.; Antonucci, M.; Imperatrice, F.; Califano, G.; Cataldi, M. T.; Nebulosi, R. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **1985**, *61*, 1571.

110.7 (CH), 64.7 (C), 44.6 (CH₂). **HRMS (ESI):** *m/z*: calcd. for C₂₃H₂₁N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 357.1598; found 357.1599.

Résumé

L'utilisation du cobalt en synthèse et catalyse organiques est reconnue depuis les années 1970, notamment dans la réaction de Pauson-Khand. Dès lors, de nombreux systèmes catalytiques au cobalt ont prouvé leur efficacité dans diverses transformations chimiques telles que les cycloadditions [2+2+2] ou l'activation des liaisons C(sp²)-H.

Dans ce manuscrit, sont présentés des transformations chimiques basées sur l'utilisation de catalyseurs au cobalt s'effectuant essentiellement avec économie d'atomes, et les essais de développement des versions énantioselectives.

Tout d'abord, l'activité de catalyseurs au cobalt(I) a été établie dans la réaction de cycloisomérisation de diénynes pour obtention de bicycles[4.3.0]. Les études concernant différents paramètres du système catalytique ainsi que le champ d'application sont présentés.

Les catalyseurs à base d'acétate de cobalt(II) se sont révélés très efficaces pour les réactions d'hydroalcynylation. L'hydroalcynylation de vinylaziridines a été développée après optimisation du système catalytique et, le domaine d'application selon la nature des réactants a été défini.

Finalement, les études préliminaires de l'allylation énantiosélective avec les catalyseurs de cobalt(II) ont été réalisées. Ceux-ci se sont révélés plutôt comme activateurs du groupement carbonyle, compromettant la version asymétrique de la réaction.

Mots-clés : synthèse organique, catalyse, catalyse asymétrique, cobalt, cycloisomérisation, hydroalcynylation

Abstract

The application of cobalt in organic synthesis and catalysis has been known since the 1970s, especially in Pauson-Khand reaction. Until now, a lot of catalytic systems with cobalt have demonstrated their efficiency in various chemical transformations including [2+2+2] cycloadditions or the activation of C(sp²)-H bonds.

In this manuscript are presented the chemical transformations based on the use of cobalt to catalyze atom-economical reactions, and the attempts to develop enantioselective versions.

First of all, the activity of cobalt(I) catalysts was established for the cycloisomerisation reaction of dienyne giving bicyclic[4.3.0]. The studies of different parameters of the catalytic system, as well as the scope reaction, will be presented.

Moreover, the catalysts based on cobalt(II) acetate proved to be very efficient for hydroalkynylation reactions. The hydroalkynylation reaction of vinylaziridines was developed after catalyst optimisation and, the scope reaction according to the nature of reactants was defined.

Finally, preliminary studies of enantioselective allylation using cobalt(II) catalysts were performed. These promoters were found to be activators of the carbonyl group, thus compromising the asymmetric version of the reaction.

Key-words: organic synthesis, catalysis, asymmetric catalysis, cobalt, cycloisomerisation, hydroalkynylation