



**EFFORTS VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA CYLINDROCARINE PAR CYCLOADDITION  
INTRAMOLÉCULAIRE IMPLIQUANT DES AMINOCARBÈNES DE CHROME**

par

**Isabelle Rajotte**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, avril 2016

Le 8 avril 2016

*le jury a accepté le mémoire de Madame Isabelle Rajotte  
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino  
Directeur de recherche  
Département de chimie

Professeur Claude Legault  
Évaluateur interne  
Département Chimie

Professeur Jean Lessard  
Président-rapporteur  
Département de chimie

« *Pas de patience, pas de science.* »

Jean-Pierre Jarroux

## SOMMAIRE

Des travaux précédents ont explorés la réactivité des aminocarbènes de chrome. Dans cet ouvrage, il sera question d'appliquer cette réactivité à la synthèse de la cylindrocarine qui est de la famille des alcaloïdes indoliques, les *aspidosperma*.

Le premier chapitre traitera de la réaction entre un aminocarbène de chrome et un diène dans le but de former une diénamine. Il sera question de la réactivité entre les aminocarbènes de chrome et les diènes sur un substrat portant un groupement indole. Aussi, il y est expliqué pourquoi le manque de réactivité entre les diénamines et les indoles nous a poussés à se tourner vers une nouvelle approche de synthèse.

Le deuxième chapitre présente des métathèses entre des aminocarbènes de chrome et des fonctions alcynes dans le but de former des aminocarbènes de chrome vinylogues. Il sera question de la stabilité des aminocarbènes de chrome vinylogues et de la possibilité de les piéger de manière intra- et intermoléculaire. Aussi, la portée de cette réaction sera déterminée en étudiant l'influence de différents groupements fonctionnels sur l'alcyne.

Dans le troisième chapitre, il sera question de la réaction entre un aminocarbène de chrome de type lactame et de sa réactivité vis-à-vis une double liaison intramoléculaire pour permettre la formation d'un composé bicyclique. La portée de cette réaction sera étudiée en ajoutant des groupements fonctionnels à différents endroits sur la molécule.

Mots clés : cylindrocarine, aminocarbène, cycloaddition, chrome, *aspidosperma*.

## REMERCIEMENTS

Je dois commencer par remercier mon directeur de recherche Claude Spino. Malgré qu'après ces deux années à te côtoyer je sois encore intimidée en ta présence, j'ai le plus grand respect pour la personne et le professeur que tu es. J'ai énormément apprécié tes qualités de pédagogue et de gestionnaire. Tu sais transmettre ta passion pour la science à tes étudiants, et c'est ce qui a su me garder motivée pendant ces deux années. Merci Claude.

Je tiens à remercier tous mes collègues du laboratoire Spino que j'ai côtoyés au courant de ces deux années : Martin Déry, Philippe Abel, Kevin Assouvie, Nora Heinrich, Jean-Philippe Croisetière, Samuel Aubert-Nicol, Pascal Léveillé et Machhindra Gund. Aussi, je me dois de remercier tous les stagiaires qui sont venus égayer le laboratoire et nous divertir pendant quelques mois : Anthony Labelle, Louise Simard, Marc-André Legault et Laura Lesco.

Je veux prendre le temps de remercier ma famille pour leur support affectif et aussi financier. J'ai la chance d'avoir une famille unie qui m'encourage, qui m'appuie et qui me permet d'être fière de mes accomplissements. Sans l'appui de mes parents, de mes grands-parents, et de mes sœurs, je ne serais jamais allée aussi loin. Je dois aussi remercier mon amoureux Jean-François pour son oreille de scientifique et la compréhension qu'il a de la difficulté des études graduées.

Merci à tous les professeurs du département de chimie et au personnel de soutien qui m'ont permis d'effectuer cette maîtrise à l'université de Sherbrooke : Jean-Marc Chapuzet, Guillaume Bélanger, Patrick Ayotte, Solange Thériault (secrétariat), Philip Richter (informatique), Michel Trottier, René Gagnon (MS), Maurice Luc et François Rivard (magasin).

Un dernier merci aux Professeurs Claude Legault et Jean Lessard qui ont accepté d'être membre du jury de cet ouvrage, ainsi qu'aux organismes subventionnaires qui m'ont permis d'effectuer ces travaux : le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, le Fonds de recherche du Québec en nature et technologie, et l'Université de Sherbrooke.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	IV
REMERCIEMENTS	V
TABLE DES MATIÈRES	VI
Liste des abréviations	VIII
Liste des tableaux	IX
Liste des figures	X
Liste des schémas	XI
INTRODUCTION	1
I.1 Les <i>Aspidosperma</i>	1
I.1.1. Provenance et propriétés biologiques	3
I.1.2. Synthèses précédentes d'alcaloïdes de la famille des <i>aspidosperma</i>	3
I.1.2.1 Woodward	4
I.1.2.2 Ban et Saxton	5
I.1.2.3 Padwa	7
I.1.2.4 Vanderwal	8
I.1.2.5 Boger	9
I.2 Généralités concernant les carbènes de Fischer et en particulier les aminocarbènes de chrome	10
I.2.1 Carbènes de Fischer	11
I.2.2 Aminocarbènes de chrome	12
I.2.2a Réactivité avec des diènes	13
I.2.2b Synthèses des aminocarbènes de chrome	17
I.3 Approche synthétique pour la cylindrocarine	20
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DE LA DIÉNAMINE	22
1.1. Synthèse du formamide diène	24
1.2. Formation du carbène de chrome	29
1.3 Tentatives de cyclisation avec la diénamine	35
CHAPITRE 2 : NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE BASÉE SUR LES MÉTATHÈSES D'ALCYNES	41
2.1. Introduction et généralités	41
2.2. Synthèse des formamide-alcynes	46
2.2.1 Substrat modèle	48

2.3. Essais de métathèses	52
CHAPITRE 3 : NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE BASÉE SUR UN AMINOCARBÈNE DE CHROME DE TYPE LACTAME	65
3.1 Approche synthétique de 3 <sup>e</sup> génération	65
3.2 Synthèse des aminocarbènes de chrome	69
3.2.1 Synthèse du substrat modèle <b>234</b>	69
3.2.2 Insertion du premier levier synthétique	72
3.2.3 Insertion du deuxième levier synthétique	76
3.3 Cyclisation des aminocarbènes de chrome	79
3.4 Conclusion	83
CONCLUSION GÉNÉRALE	84
RÉFÉRENCES ET NOTES	86
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	89
General considerations	90
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET DES CARBONES	123

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMCC	aminocarbène de chrome
Ac	acyle
Bn	benzyle
Bu	butyle
CGSM	chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse
DCM	dichlorométhane
Dibal	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
Et	éthyle
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
KHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
Me	méthyle
NaH	hydrure de sodium
Ph	phényle
Qté.	quantité
Rdt.	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
THF	tétrahydrofurane
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilylane ou <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TMS	triméthylsilane ou triméthylsilyle

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Alkylation de l'alcyne protégé .....	50
<b>Tableau 2.</b> Conditions de métathèse de l'alcyne <b>167</b> seul .....	53
<b>Tableau 3.</b> Conditions de métathèse de l'alcyne <b>167</b> en présence d'éthoxyacétylène <b>187</b> .....	54
<b>Tableau 4.</b> Conditions de métathèse de l'alcyne <b>167</b> en présence de l'énoate <b>190</b> .....	56
<b>Tableau 5.</b> Conditions d'alkylation du lactame <b>254</b> .....	70
<b>Tableau 6.</b> Conditions de métathèse croisée .....	76
<b>Tableau 7.</b> Conditions de cyclisation du composé <b>234</b> .....	80

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Structure de la cylindrocarine	1
<b>Figure 2.</b> Squelette pentacyclique général des <i>aspidosperma</i>	2
<b>Figure 3.</b> Divers composés de la famille des <i>aspidosperma</i>	2
<b>Figure 4.</b> Origine biosynthétique du squelette plumérane	3
<b>Figure 5.</b> Structure de la strychnine	4
<b>Figure 6.</b> Structure de l'aspidospermine	6
<b>Figure 7.</b> Alcaloïdes de la famille des <i>aspidosperma</i> synthétisés par Boger	9
<b>Figure 8.</b> Formes limites de résonance des carbènes de type Schrock	11
<b>Figure 9.</b> Formes limites de résonance des carbènes de type Fischer	12
<b>Figure 10.</b> Formes limites de résonance des aminocarbènes de chrome	13
<b>Figure 11.</b> Orbitales moléculaires HOMO et LUMO des partenaires diène et diénophiles.	36
<b>Figure 12.</b> - Différence des associations cation-anion entre les lactames et les amides acycliques	71
<b>Figure 13.</b> Molécules de la famille d'alcaloïdes des indolizidines	83

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.	4
Schéma 2.	5
Schéma 3.	6
Schéma 4.	7
Schéma 5.	8
Schéma 6.	9
Schéma 7.	10
Schéma 8.	14
Schéma 9.	15
Schéma 10.	16
Schéma 11.	17
Schéma 12.	18
Schéma 13.	18
Schéma 14.	19
Schéma 15.	20
Schéma 16.	21
Schéma 17.	21
Schéma 18.	22
Schéma 19.	23
Schéma 20.	24
Schéma 21.	24
Schéma 22.	25
Schéma 23.	26
Schéma 24.	26
Schéma 25.	27
Schéma 26.	28
Schéma 27.	29
Schéma 28.	30
Schéma 29.	31

Schéma 30.	32
Schéma 31.	33
Schéma 32.	34
Schéma 33.	34
Schéma 34.	36
Schéma 35.	37
Schéma 36.	37
Schéma 37.	38
Schéma 38.	39
Schéma 39.	39
Schéma 40.	40
Schéma 41.	41
Schéma 42.	42
Schéma 43.	43
Schéma 44.	44
Schéma 45.	45
Schéma 46.	46
Schéma 47.	46
Schéma 48.	47
Schéma 49.	47
Schéma 50.	48
Schéma 51.	49
Schéma 52.	49
Schéma 53.	51
Schéma 54.	52
Schéma 55.	54
Schéma 56.	55
Schéma 57.	57
Schéma 58.	58
Schéma 59.	58
Schéma 60.	59
Schéma 61.	60

Schéma 62.	61
Schéma 63.	62
Schéma 64.	62
Schéma 65.	63
Schéma 66.	63
Schéma 67.	64
Schéma 68.	65
Schéma 69.	66
Schéma 70.	67
Schéma 71.	68
Schéma 72.	69
Schéma 73.	69
Schéma 74.	70
Schéma 75.	72
Schéma 76.	72
Schéma 77.	73
Schéma 78.	74
Schéma 79.	75
Schéma 80.	75
Schéma 66.	78
Schéma 67.	79
Schéma 68.	79
Schéma 70.	81
Schéma 71.	81
Schéma 72.	82
Schéma 73.	83

## INTRODUCTION

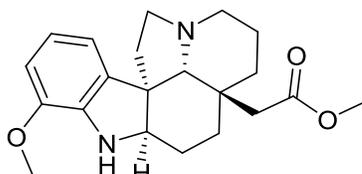
La synthèse de produits naturels est un domaine qui ne cesse de grandir. À chaque année, de nouvelles molécules sont extraites et caractérisées et certaines d'entre elles présentent des effets biologiques intéressants et pourraient être utilisées à des fins thérapeutiques. Cependant, ces molécules représentent souvent des défis synthétiques importants. Les chimistes de synthèse se font une mission de constamment développer de nouvelles méthodes de synthèses permettant l'accès à des molécules de plus en plus complexes.

En 2015, la chimie médicinale est un des domaines les plus compétitifs et qui évolue rapidement. Les chimistes qui tentent de trouver de nouveaux médicaments sont constamment en besoin de nouvelles méthodes de synthèse qui leurs permettraient d'accéder à des groupements fonctionnels ou à des squelettes complexes le plus rapidement possible.

Ce mémoire présente des travaux qui appliquent la méthodologie des réactions impliquant des aminocarbènes de chrome à la synthèse d'un alcaloïde de la famille des *aspidosperma*, la cylindrocarine. À la section I.2, il sera question de la réactivité et des propriétés des aminocarbènes de chrome avec différents groupements fonctionnels dans le but de former un squelette pentacyclique. Commençons cette introduction par une description de la cible et de son intérêt pharmacologique.

### I.1 Les *Aspidosperma*

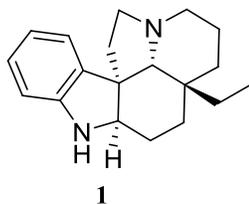
La cylindrocarine a été isolée pour la première fois en 1962 par le groupe de Trojanek d'écorces de l'arbre *Aspidosperma cylindrocarpon* qui est originaire de l'Amérique du sud.<sup>1</sup> La cylindrocarine fait partie de la famille des *Aspidosperma* qui contient plus de 250 composés à ce jour.



**Cylindrocarine**

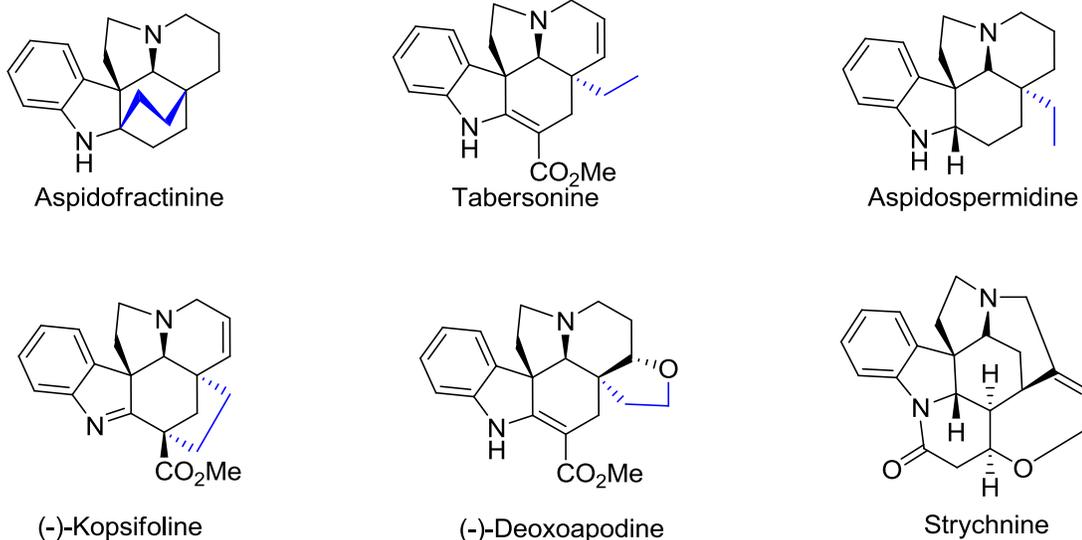
**Figure 1.** Structure de la cylindrocarine

Ce qui caractérise les *aspidosperma* est leur structure pentacyclique **1** présenté à la figure 2 ci-dessous. La majorité des molécules de cette famille possèdent un minimum de cinq cycles. Cependant, certaines d'entre elles diffèrent quelque peu de cette structure de base. Malgré ces différences, elles sont tout de même considérées comme membres de la famille des *aspidosperma* puisqu'elles sont toutes extraites d'arbres du même genre.<sup>1</sup>



**Figure 2.** Squelette pentacyclique général des aspidosperma

La figure 3 ci-dessous présente six composés de la famille des aspidosperma. Chacune de ces molécules possède la structure pentacyclique présentée à la figure 2, à l'exception de la strychnine qui est un *aspidosperma* heptacyclique un peu plus complexe.



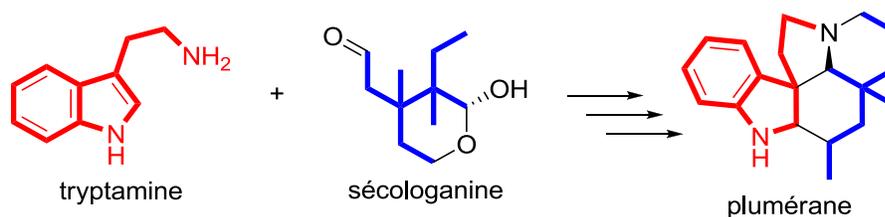
**Figure 3.** Divers composés de la famille des *aspidosperma*

L'aspido spermidine est la molécule la plus simple de sa famille. Elle possède essentiellement la structure pentacyclique des *aspidosperma* sans aucun autre groupement fonctionnel. La chaîne latérale en bleu est

une des parties de cette structure générale qui diffère le plus d'une molécule à l'autre. Tel que le démontre la variété de molécules de la figure 3 ci-haut, la chaîne latérale présente souvent des connectivités différentes.

### I.1.1. Provenance et propriétés biologiques

La cylindrocarine est produite par l'arbre *Aspidosperma cylindrocarpon*. Les alcaloïdes de cette famille contiennent tous un groupement fonctionnel indoline (rouge), issu de la tryptamine ou de l'acide aminé tryptophane, ainsi qu'un fragment carboné provenant de la sécologanine (bleu), donnant un squelette carboné de type plumérane (figure 4).<sup>2</sup>



**Figure 4.** Origine biosynthétique du squelette plumérane

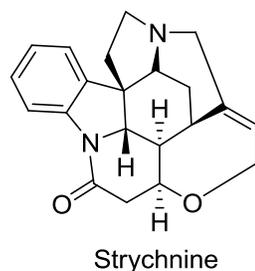
Beaucoup d'alcaloïdes de la famille des *aspidosperma* tel que l'aspidospermine et la québrachamine sont biologiquement actifs.<sup>3</sup> En effet, on a rapporté en 2009 des effets antibactériens d'extraits des espèces *Aspidosperma ramiflorum* et *Aspidosperma pyricolum* sur la bactérie staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et sur la bactérie E. Coli (*Escherichia coli*).<sup>4</sup> De plus, il a été rapporté en 2012 que des extraits des espèces *Aspidosperma megalocarpon* et *Aspidosperma macrocarpon* démontraient des effets antimalarial et antileishmanial.<sup>1</sup> Ces propriétés antibactériennes leur confèrent un intérêt synthétique dans un but thérapeutique.

### I.1.2. Synthèses précédentes d'alcaloïdes de la famille des *aspidosperma*

La cylindrocarine n'a été synthétisée qu'une seule fois depuis sa découverte en 1962, et ce, par le groupe de Saxton en 1985.<sup>5</sup> Cependant, puisque la structure pentacyclique **1** demeure la même pour la majorité des *aspidosperma*, cette section présente des stratégies de synthèses marquantes qui pourraient s'appliquer à la cylindrocarine. Elles sont présentées en ordre chronologique.

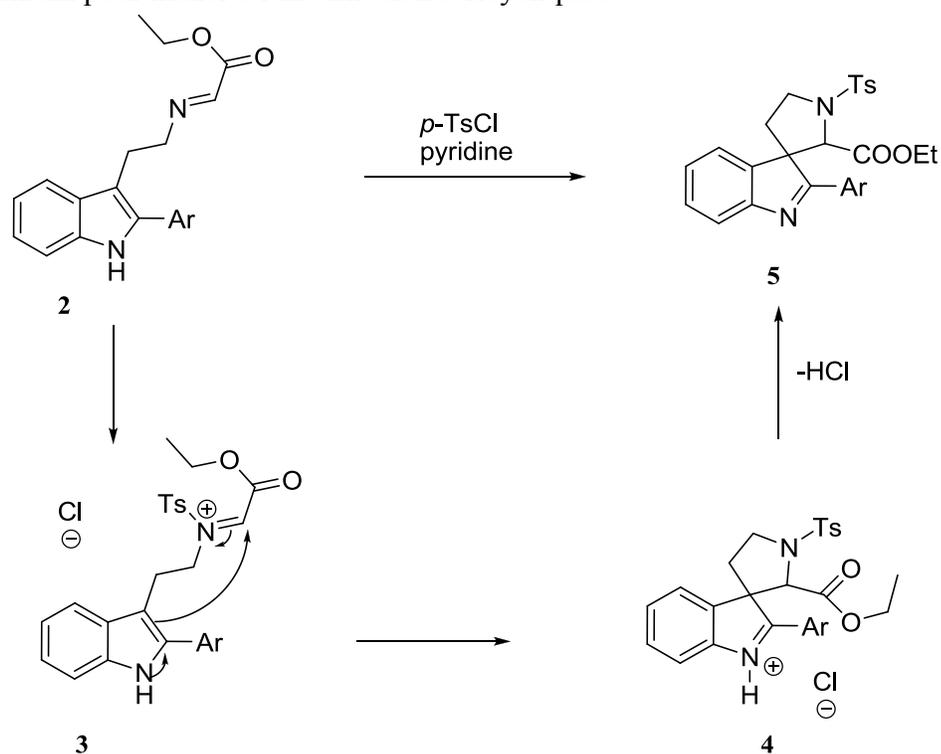
### 1.1.2.1 Woodward

La première synthèse d'un *aspidosperma* a été effectuée par le groupe de Woodward en 1954.<sup>6</sup> Pionnier de la synthèse de produits naturels, Woodward présente une synthèse de la strychnine (figure 5) en 29 étapes linéaires.



**Figure 5.** Structure de la strychnine

De ces 29 étapes, seulement deux étapes clés sont présentées dans cette section. La première réaction clé de cette stratégie de synthèse, présentée ci-dessous au schéma 1, permet la formation d'un troisième cycle en effectuant une attaque de l'indole sur un iminium. Pour se faire, l'intermédiaire **2** est mis en présence de chlorure de *p*-toluènesulfonyle pour permettre la formation de l'iminium **3**. Ainsi, l'indole peut attaquer cet iminium pour mener à l'intermédiaire tricyclique **5**.



Une deuxième étape clé, présentée au schéma 2, permet la formation d'un quatrième cycle. Après avoir clivé le groupement aryle de la molécule **5**, Woodward effectue une déprotection du groupement indoline sur la molécule **6** en présence d'acide chlorhydrique et de méthanol, qui se poursuit, *in situ*, par l'attaque de l'atome d'azote de l'indoline **7**, maintenant libre, sur un des esters pour conduire à l'intermédiaire **8**. Après une étape de tautomérisation, il y a formation de l'intermédiaire tétracyclique **9**. Par la suite, de nombreuses étapes sont nécessaires pour former les trois cycles restants et permettre l'obtention de la strychnine.

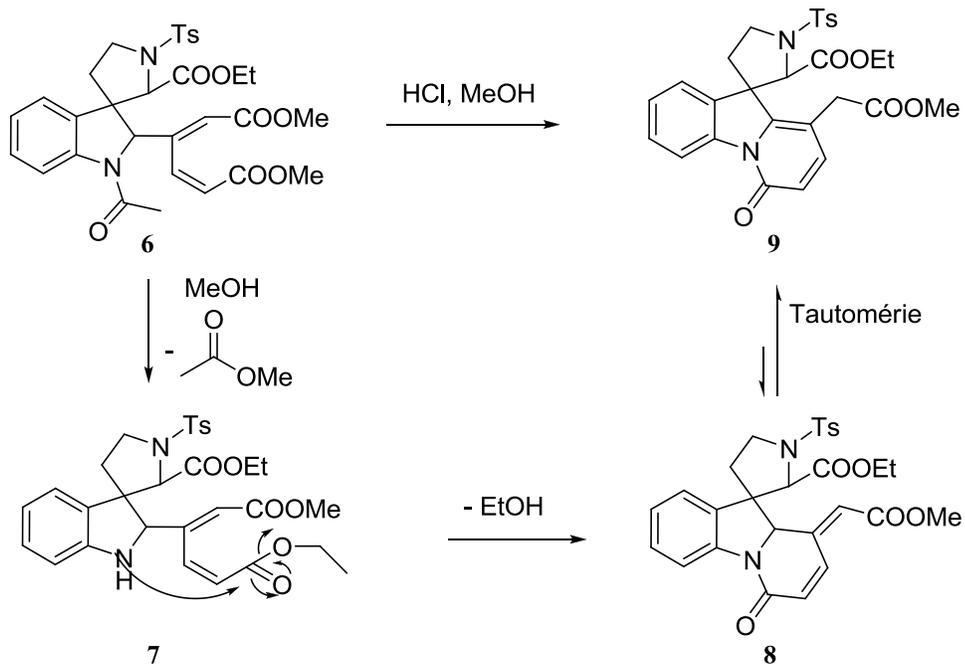
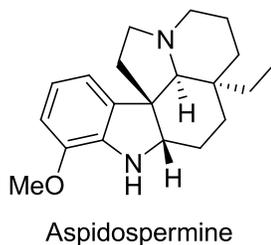


Schéma 2.

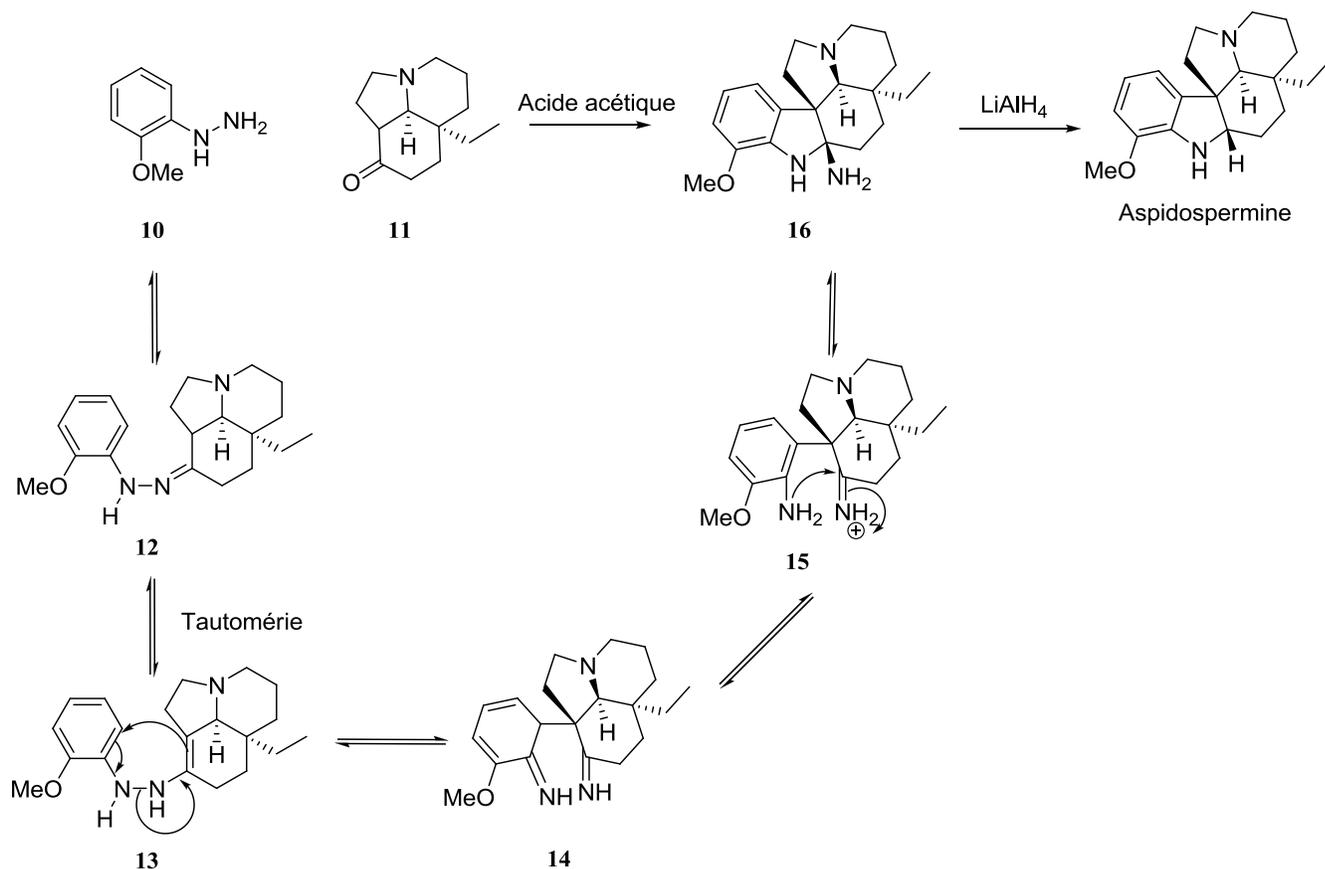
### 1.1.2.2 Ban et Saxton

Dix ans après Woodward, le groupe de Ban publie une synthèse de l'aspidospermine (figure 6) avec une approche de synthèse complètement différente.<sup>7</sup> Dans le cas de Woodward, les deux premiers cycles formés sont ceux du groupement aromatique indole. Par la suite, en utilisant l'indoline, il parvient à former les cinq cycles de la strychnine (figure I.5 ; p. 5). Dans le cas présent, la formation de l'indoline est plutôt la dernière étape de la synthèse.



**Figure 6.** Structure de l'aspidospermine

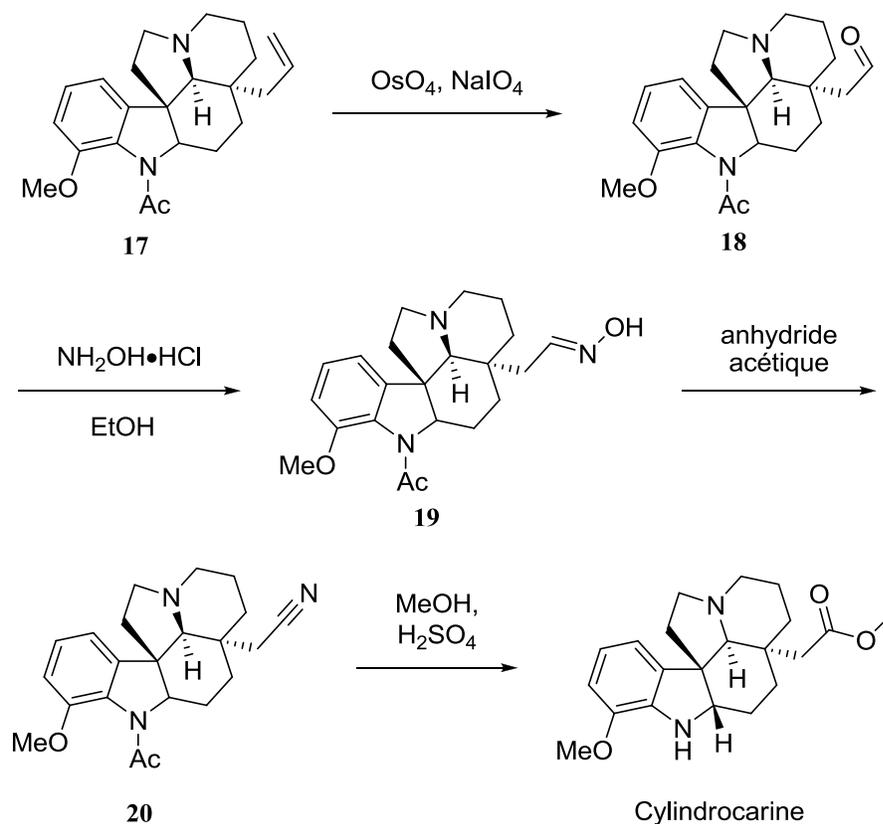
En effet, le groupe de Ban débute plutôt par la synthèse du composé tricyclique **11** présenté au schéma 3. Lorsque mis en présence de l'hydrazine **10**, une synthèse d'indole de Fischer s'effectue pour permettre l'obtention de l'intermédiaire pentacyclique **16**.<sup>8</sup> À la suite d'une réduction, l'aspidospermine est obtenue.



**Schéma 3.**

Quelques années plus tard, en 1985, le groupe de Saxton publie la première et la seule synthèse de la cylindrocarine en utilisant la même stratégie de synthèse que le groupe de Ban.<sup>5</sup> De la même manière,

c'est-à-dire avec une synthèse d'indole de Fischer, ils forment l'intermédiaire pentacyclique **17** (schéma 4).



**Schéma 4.**

Quatre étapes, présentées au schéma 4, sont alors nécessaires pour passer de l'intermédiaire pentacyclique **17** à la cylindrocarine. Premièrement, il y a clivage oxydatif de la double liaison de l'intermédiaire **17** en aldéhyde **18**. Cet aldéhyde est ensuite transformé en oxime correspondante **19**. Avec de l'anhydride acétique, l'oxime est transformée en nitrile **20**. La méthanolyse du nitrile en présence d'acide sulfurique permet la formation de la fonction ester de la cylindrocarine. Dans ces conditions, il y a aussi clivage du groupement acétyle ce qui termine la synthèse de la cylindrocarine.

### 1.1.2.3 Padwa

On fait un bon de 20 ans dans le temps pour présenter une nouvelle synthèse de la strychnine par le groupe de Padwa.<sup>9</sup> Cette fois-ci, c'est une toute nouvelle chimie qui est utilisée. En effet, l'étape clé de

cette approche synthétique est présentée au schéma 5 ci-dessous. Il s'agit d'une cycloaddition-[4+2] entre un furane et un indole de manière intramoléculaire catalysée par l'iodure de magnésium.

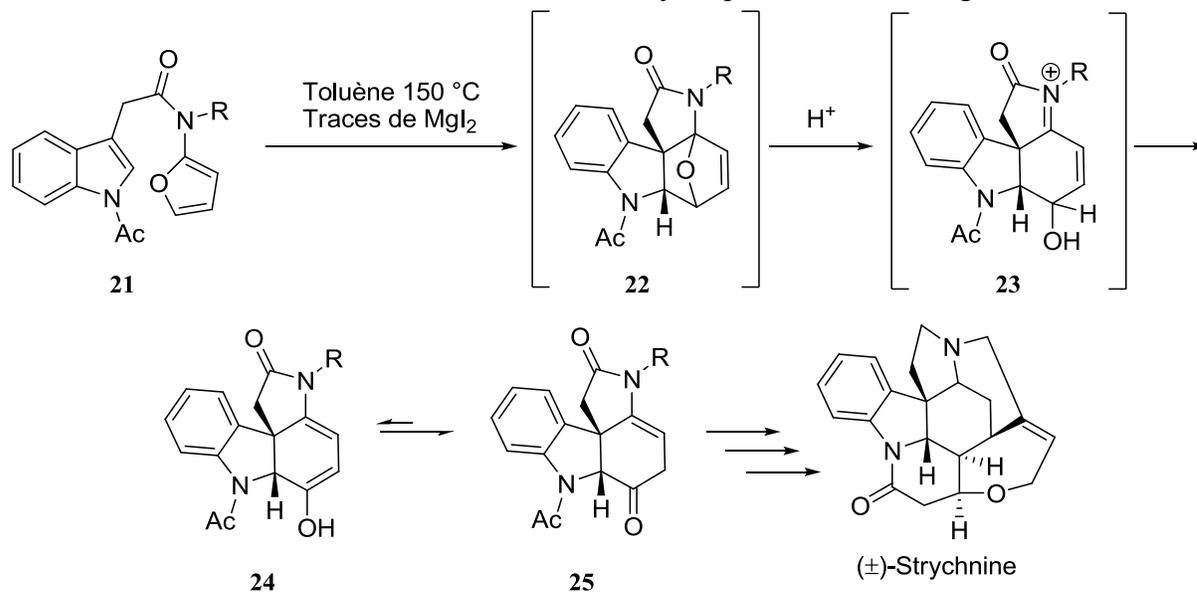


Schéma 5.

Suite à la cycloaddition, le composé **22** est mis en présence d'un acide protique pour permettre la formation de l'iminium **23** tout en brisant le lien C-O pontant. Une déprotonation permet la neutralisation de l'ion iminium pour permettre l'obtention de l'énol **24**. Après tautomérie, la cétone **25** est obtenue. À partir de cet intermédiaire, le groupe de Padwa a complété une nouvelle synthèse de la strychnine.

#### 1.1.2.4 Vanderwal

En 2012, le groupe de Vanderwal publie une approche synthétique des *aspidosperma* basée sur une cyclisation en milieu basique entre un aldéhyde de Zincke et un indole dont le mécanisme est montré au schéma 6 ci-dessous.<sup>10</sup> L'indole attaque de façon 1,6 sur l'aldéhyde pour permettre la formation de l'intermédiaire **27**. Par la suite, l'énolate attaque l'iminium de l'indole pour compléter le cycle et mener à l'intermédiaire **28**. Une tautomérie permet d'obtenir la double liaison favorisée, soit celle qui est conjuguée avec l'aldéhyde exocyclique.

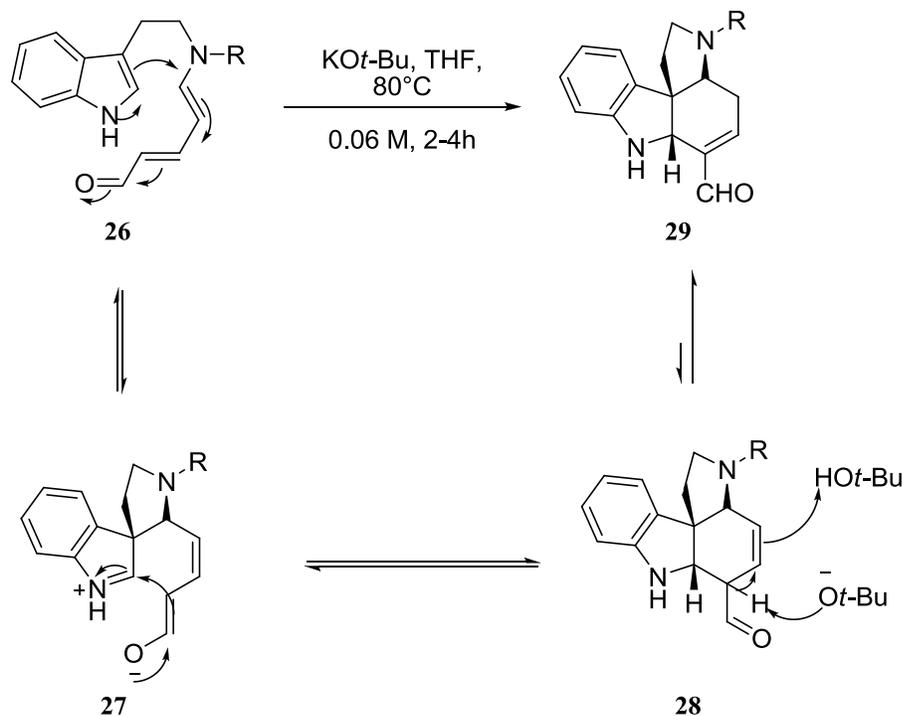


Schéma 6.

Cette synthèse est très pertinente au projet présenté dans ce mémoire. En effet, tel qu'il sera expliqué plus loin, notre approche de synthèse de la cylindrocarine visera la formation d'un aldéhyde de Zincke et une cyclisation semblable.

#### 1.1.2.5 Boger

La dernière synthèse présentée dans cette section est celle publiée par Boger qui, tout récemment en 2014, a effectué les synthèses totales de la (-)-kopsifoline D et de la (-)-déoxoapodine, dont leurs structures sont présentées à la figure 7.<sup>11</sup>

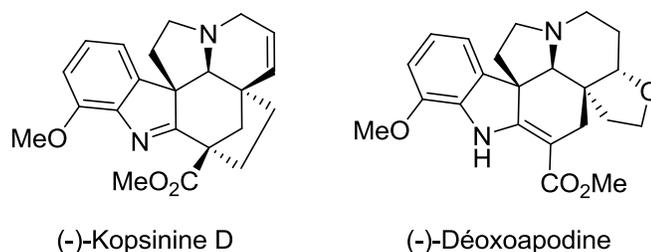


Figure 7. Alcaloïdes de la famille des *aspidosperma* synthétisés par Boger

Leur stratégie de synthèse implique une cascade réactionnelle effectuant deux réactions péricycliques de type [4+2] et [3+2]. Tel qu'illustré au schéma 7, le 1,3,4-oxadiazole **30** est impliqué dans une cycloaddition [4+2] avec la double liaison 1,1-disubstituée à proximité pour permettre l'obtention de l'intermédiaire **31**. Cet intermédiaire peut expulser une molécule d'azote pour former le dipôle-1,3 **32**, ce qui constitue la force motrice de cette cascade réactionnelle. Par la suite, le dipôle-1,3 **32** réagit avec l'indole dans une cycloaddition de type [3+2] pour permettre la formation du composé **33**.

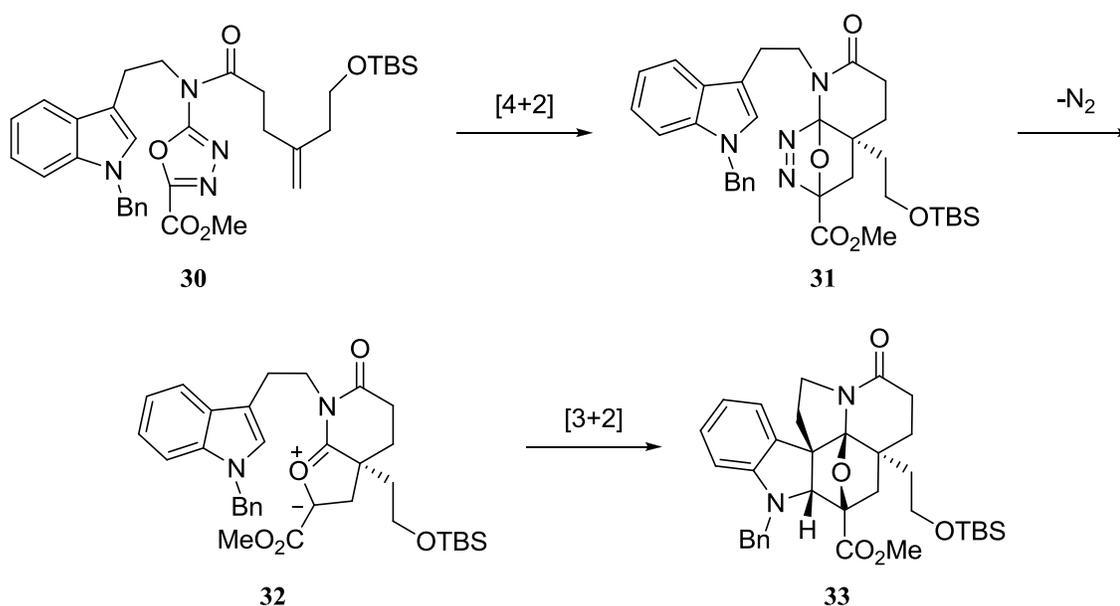


Schéma 7.

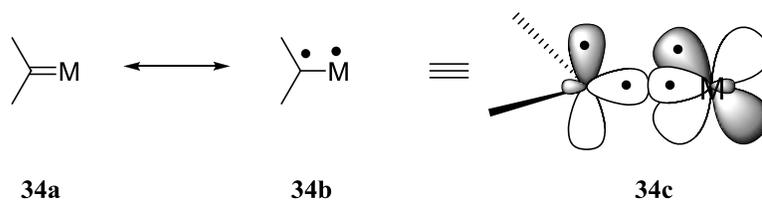
À partir du composé pentacyclique **33**, le groupe de Boger termine les synthèses des alcaloïdes de type *aspidosperma* (-)-kopsifoline D et (-)-déoxoapodine.

## I.2 Généralités concernant les carbènes de Fischer et en particulier les aminocarbènes de chrome

Tel que présenté dans la section précédente, le squelette pentacyclique des alcaloïdes de type *aspidosperma* représente un défi synthétique intéressant et plusieurs chimistes de synthèse se sont penchés sur la question à ce jour. L'idée de ce projet est de tenter de former ce squelette pentacyclique en utilisant un aminocarbène de chrome dans la réaction clé de la synthèse.

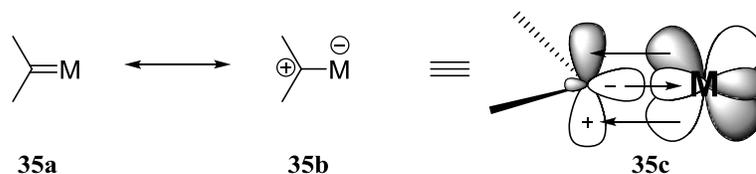
### I.2.1 Carbènes de Fischer

Les carbènes sont des espèces possédant à la fois une charge positive et négative sur le même carbone. Les métallocarbènes sont des carbènes liés à un métal ce qui permet de stabiliser les charges jusqu'à rendre le complexe carbénique assez stable, dans certains cas, pour qu'il puisse être isolé. Le métal permet aussi de moduler la réactivité du carbène. En utilisant des métaux différents et des ligands aux propriétés diverses, il est possible de changer le cours de la réaction impliquant le carbène, voire même d'induire une chiralité à l'aide d'un ligand chiral sur le métal. Les métallocarbènes peuvent être catégorisés selon leurs propriétés chimiques comme étant soit des carbènes de type Schrock ou les carbènes de type Fischer. Les électrons des carbènes de type Schrock peuvent être représentés à l'état triplet, c'est-à-dire, avec un électron dans chacune des orbitales p. L'une de ces orbitales forme un lien  $\sigma$  avec une orbitale à un électron du métal. Ils sont généralement représentés comme à la figure 8, c'est-à-dire avec un électron libre sur le carbone et un autre sur le métal. Cela confère aux carbènes de type Schrock une réactivité de type nucléophile. En général, les carbènes de type Schrock sont des carbènes de métaux de haut niveau d'oxydation avec des ligands  $\pi$ -donneurs.



**Figure 8.** Formes limites de résonance des carbènes de type Schrock

Les aminocarbènes de chrome, discutés dans ce mémoire, sont des carbènes de Fischer. Les électrons des carbènes de type Fischer sont à l'état singulet, c'est-à-dire, les deux dans la même orbitale. On obtient ainsi une orbitale pleine et une orbitale vide, donc une charge positive et une charge négative sur le même carbone. Tel qu'illustré à la figure 9, la charge négative sur le carbone permet de former un premier lien  $\sigma$  avec une orbitale vide du métal. La charge positive du carbone est stabilisée par les orbitales d remplies du métal par un lien de rétro-donation  $\pi$ . Ces interactions confèrent alors un caractère de lien double aux carbènes de Fischer. En générale, les carbènes de type Fischer sont des carbènes de métaux neutres ou de faible niveau d'oxydation avec des ligands  $\pi$ -accepteurs.

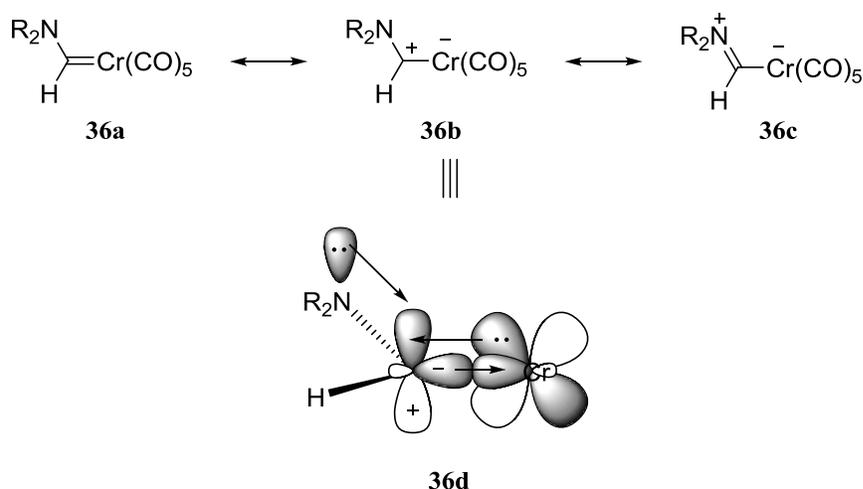


**Figure 9.** Formes limites de résonance des carbènes de type Fischer

Habituellement, les carbènes de type Fischer ont une charge partielle négative sur le métal et une charge partielle positive sur le carbone.<sup>12</sup> La charge partielle positive sur le carbone confère aux carbènes de Fischer un caractère électrophile sur le carbone. La charge partielle négative sur le métal peut être stabilisée avec des ligands accepteurs tels que de groupements CO. Quant-à-elle, la charge partielle positive sur le carbone peut être stabilisée par une conjugaison avec un ou des groupements donateurs d'électrons tels que des groupements NR<sub>2</sub> ou OR.

### I.2.2 Aminocarbènes de chrome

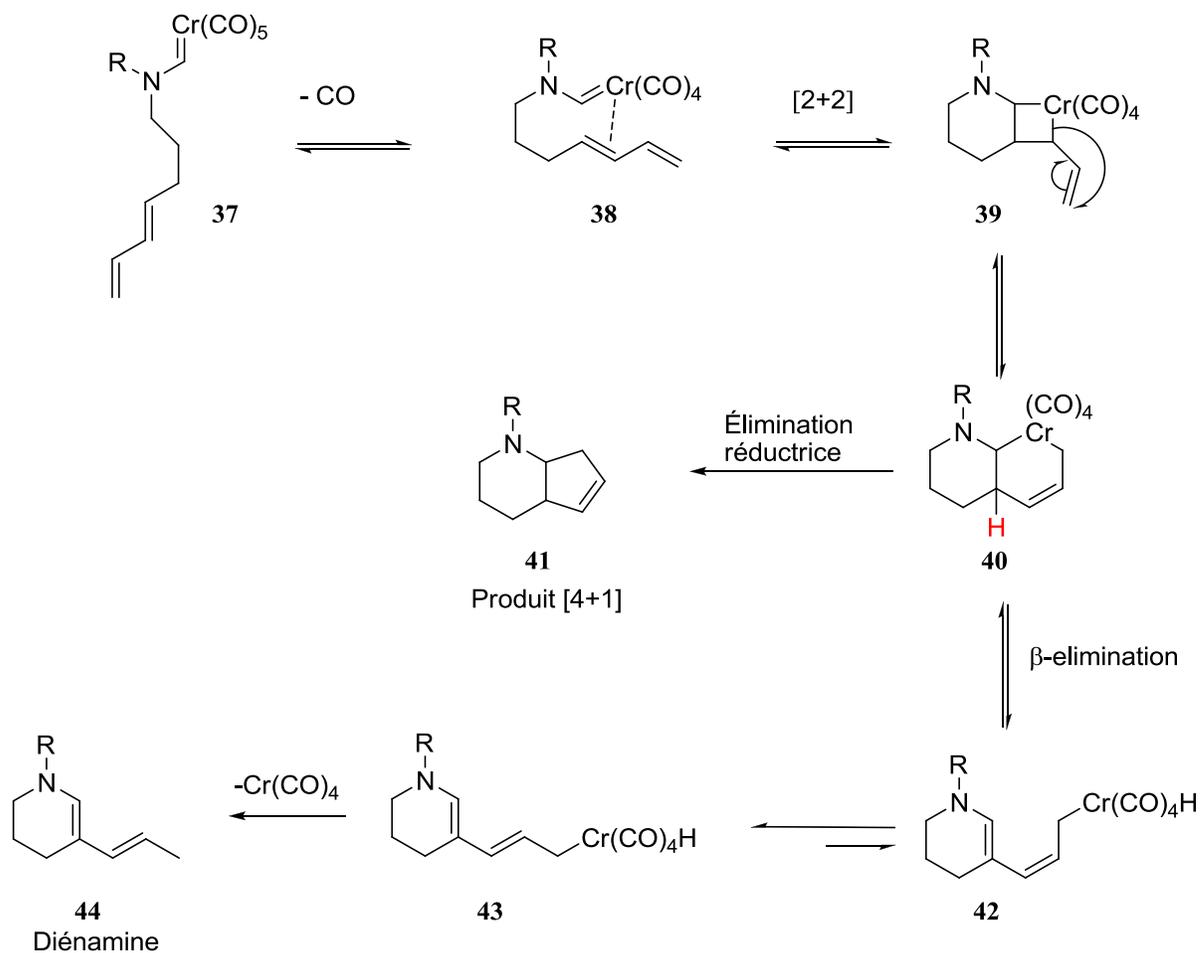
Les aminocarbènes de chrome (AMCC) sont des carbènes de Fischer stabilisés par la présence d'un atome d'azote en  $\alpha$  du carbène. Tel qu'illustré à la figure 10 ci-dessous, le doublet d'électrons libres de l'azote peut s'aligner avec l'orbitale p vide du carbène pour donner de la densité électronique dans cette dernière. Cet échange de densité électronique permet de stabiliser la charge positive sur le carbène et confère un caractère de lien double au lien entre le carbène et l'azote. De plus, tel que le démontre la forme de résonance **36c**, la charge positive de l'atome de carbone est délocalisée jusqu'à l'atome d'azote. Puisque l'azote respecte toujours l'octet malgré sa charge positive, cette forme limite de résonance est plus contributive que la forme **36b**.



**Figure 10.** Formes limites de résonance des aminocarbènes de chrome

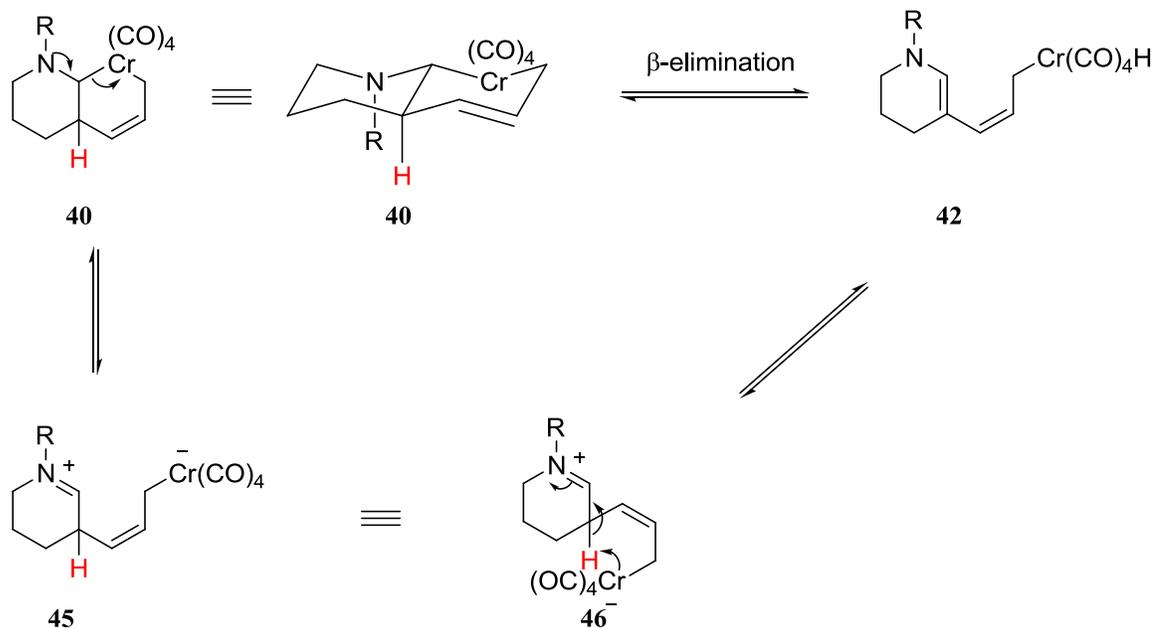
### 1.2.2a Réactivité avec des diènes

La réactivité entre les aminocarbènes de chrome et les diènes a été étudiée auparavant dans le laboratoire du professeur Spino. Le mécanisme réactionnel proposé est montré au schéma 8 ci-dessous. Tout d'abord, puisque l'atome de chrome possède 18 électrons, il est nécessaire qu'il perde un ligand CO pour libérer un site de coordination. Ainsi, il est possible pour le diène de former un lien de coordination avec l'atome de chrome. Lorsque le tout est placé en conformation réactionnelle, il y a une cycloaddition-[2+2] entre le carbène de chrome et le diène pour former le métallocyclobutane **39**. Ce dernier, étant un système allylchrome, peut voir migrer le lien carbone-chrome pour permettre ainsi la formation d'un métallocyclohexène **40**, qui est plus stable. L'intermédiaire **40** peut alors suivre deux chemins réactionnels différents. Dans un premier temps, il peut y avoir une élimination réductrice pour permettre l'obtention du cyclopentène **41** qui est essentiellement le produit d'une cycloaddition-[4+1] formelle. Il est aussi possible pour l'intermédiaire **42** d'effectuer une  $\beta$ -élimination, pour mener à l'intermédiaire **42**. Les intermédiaires **42** et **43** sont à l'équilibre (formes *cis* et *trans* de la double liaison, respectivement, via la migration de l'atome de chrome). La double liaison *trans* étant favorisée, c'est cette dernière qui s'accumule et qui effectue l'élimination réductrice pour mener à la diénamine **44**.

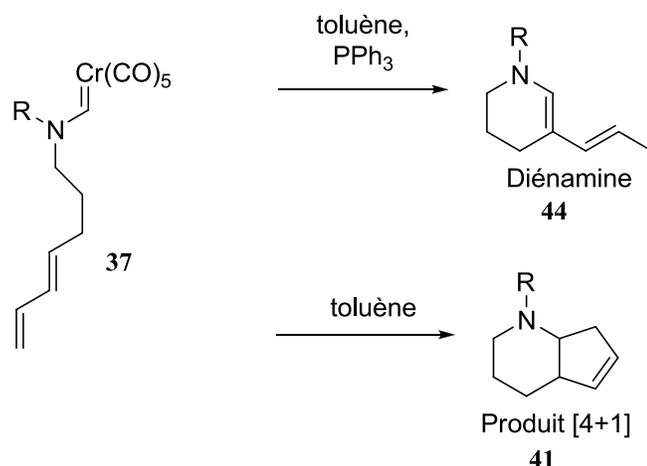


**Schéma 8.**

La  $\beta$ -élimination est une étape particulière. En effet, tel qu'illustré au schéma 9 ci-dessous, le chrome n'est pas bien aligné pour aller chercher le proton en rouge. Cependant, il est possible que l'azote puisse expulser le chrome en formant un iminium et ainsi obtenir une forme ouverte **45** plus flexible. Cette dernière pourrait permettre au chrome d'aller chercher le proton en rouge, puis de neutraliser l'iminium pour permettre la formation de l'intermédiaire **42**.

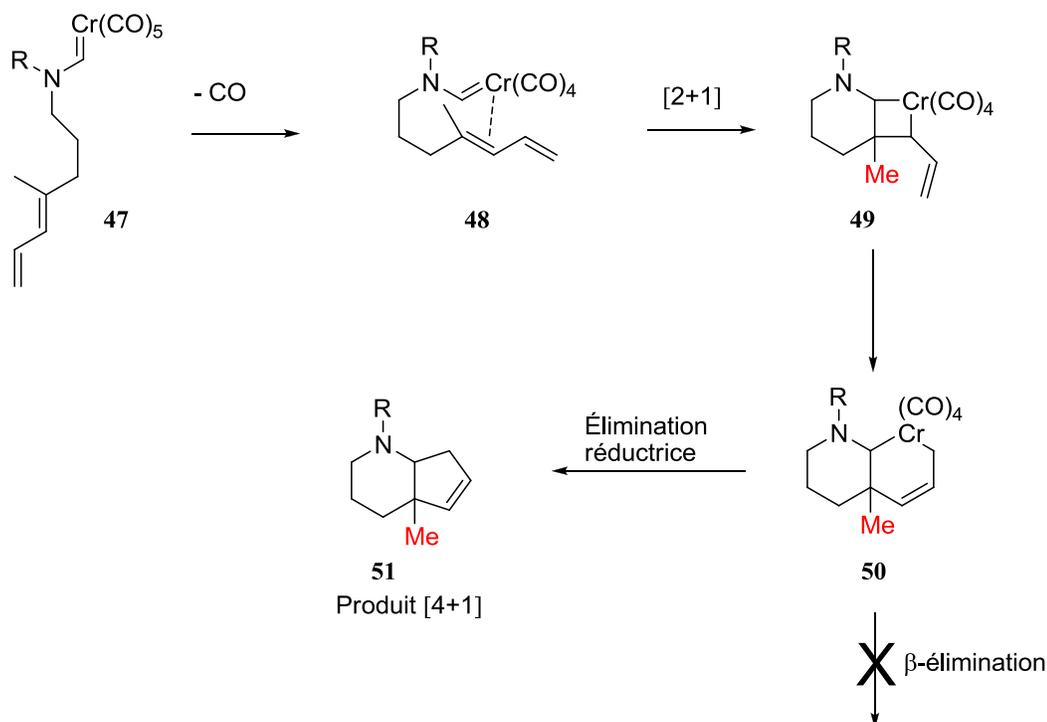


Il a été observé au fil des années, par des membres du groupe, que l'obtention des deux produits en compétition, soit la diénamine **44** et le produit de cycloaddition-[4+1] formelle **41**, pouvait être contrôlé en ajoutant de la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) au milieu réactionnel.<sup>13</sup> En effet, tel qu'illustré au schéma 10, il a été observé que lors de l'ajout de PPh<sub>3</sub>, seul le produit de β-élimination, la diénamine **44**, est obtenu (schéma 10). Ce résultat pourrait être dû à la différence électronique entre les ligands CO et PPh<sub>3</sub>, ce dernier ayant déplacé un des ligands CO sur l'atome de chrome. En effet, le ligand PPh<sub>3</sub> étant beaucoup plus riche en électrons que le ligand CO, il enrichit le chrome en électrons. L'étape permettant de former le produit de cycloaddition-[4+1] formelle implique de favoriser une élimination réductrice plutôt qu'une β-élimination. Si l'atome de chrome est enrichi lors de l'ajout de PPh<sub>3</sub>, il aura moins tendance à se faire réduire et donc la vitesse de réaction de l'élimination réductrice sera diminuée, favorisant ainsi la β-élimination. Cependant, tel qu'illustré au schéma 9, La première étape de la β-élimination implique la formation d'une charge négative sur l'atome de chrome. Si ce dernier est enrichi par la présence de PPh<sub>3</sub>, la formation de cet intermédiaire devrait être moins favorisée. La formation de l'intermédiaire **45** pourrait alors être favorisée par décompression stérique.



**Schéma 10.**

De plus, il a été observé que l'ajout de  $\text{PPh}_3$  permettait de diminuer le temps de réaction pour l'obtention de la diénamine.<sup>14</sup> Louis-Philippe D. Lefebvre s'est penché sur l'effet de  $\text{PPh}_3$  sur le mécanisme en effectuant des essais sur différents substrats. Tel qu'illustré au schéma 11, un substrat pour lequel la  $\beta$ -élimination n'est pas possible a été utilisé. Il a été observé que malgré que le produit de cycloaddition [4+1] formelle ait été obtenu en exclusivité, il y avait tout de même une diminution du temps de réaction de 4 jours à 6 h. Il a donc été postulé que la  $\text{PPh}_3$  aurait un effet accélérateur sur l'étape déterminante. Si l'étape déterminante est la formation de la diénamine, il n'y aurait pas eu d'accélération de réaction pour la formation du cycloadduit **51** lors de l'ajout de triphénylphosphine. C'est pourquoi il a été proposé que l'étape déterminante de la réaction soit une étape commune dans la formation des deux produits, dans ce cas-ci, la première cycloaddition [2+2], et que l'ajout de  $\text{PPh}_3$  facilite et donc augmente la vitesse de cette étape.



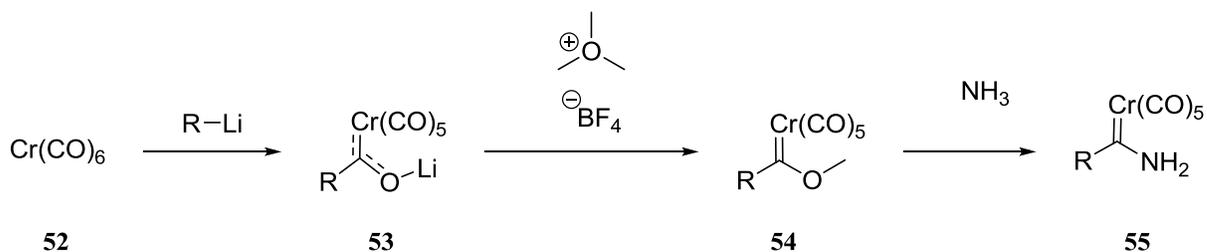
Dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire, il sera important de pouvoir effectuer des réactions qui permettent l'obtention de la diénamine en exclusivité. Il sera donc nécessaire d'effectuer ces réactions en présence de  $\text{PPh}_3$ .

### 1.2.2b Synthèses des aminocarbènes de chrome

Plusieurs méthodes de synthèses d'aminocarbènes de chrome ont été publiées dans les cinquante dernières années. Cette section en présente quelques-unes incluant celle qui est utilisée dans le cadre des travaux présentés dans ce mémoire.

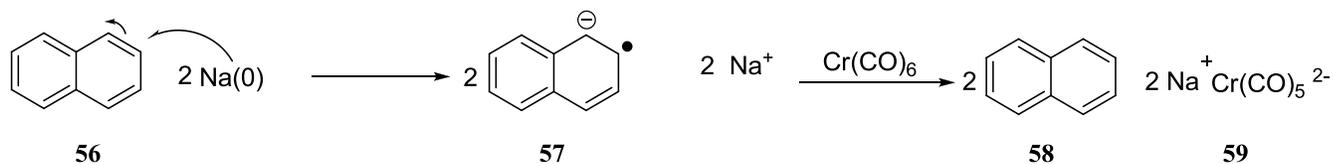
La première synthèse d'un aminocarbène de chrome a été publiée par le groupe de Fischer en 1968 (schéma 12).<sup>15</sup> En effectuant une alkylation sur un des carbonyles de l'hexacarbonyle de chrome avec un organolithien, ils ont formé l'alkoxycarbène de chrome lithié **53**. Par la suite, ils neutralisent cet anion en effectuant une méthylation avec le réactif de Meerwein (tétrafluoroborate de triméthylxonium).

L'alkoxycarbène de chrome **54** est alors obtenu. Il est alors possible d'obtenir l'aminocarbène de chrome **55** correspondant en effectuant un échange entre le méthoxy et de l'ammoniac. Bien que cette méthode s'effectue en seulement trois étapes, et qu'il soit possible d'y greffer une multitude d'amines différentes, elle ne permet pas d'obtenir des composés ayant un atome d'hydrogène sur le carbène (R=H).



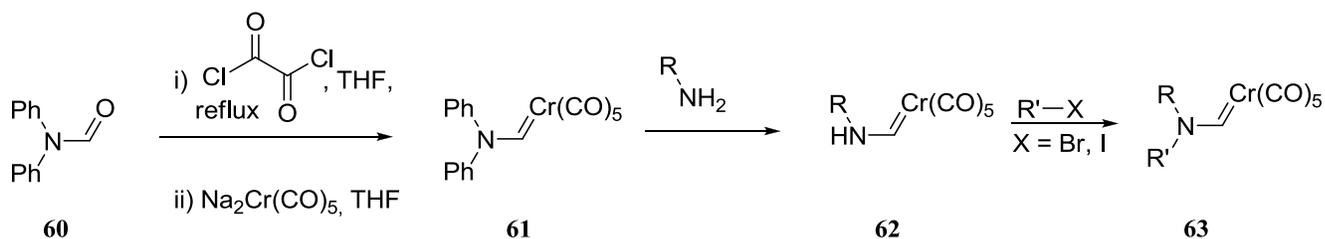
**Schéma 12.**

La deuxième synthèse présentée est celle publiée par Hegedus en 1991.<sup>16</sup> Cette synthèse implique le dianion chromate de pentacarbonyle de sodium **59**. Tout d'abord, pour former ce dianion, du naphthalène est mis en présence de sodium métallique pour former le radical anion naphthalène **57** (schéma 13). Ensuite, deux équivalents de cet anion sont mis en présence d'hexacarbonyle de chrome pour former le dianion de chrome **59**.



**Schéma 13.**

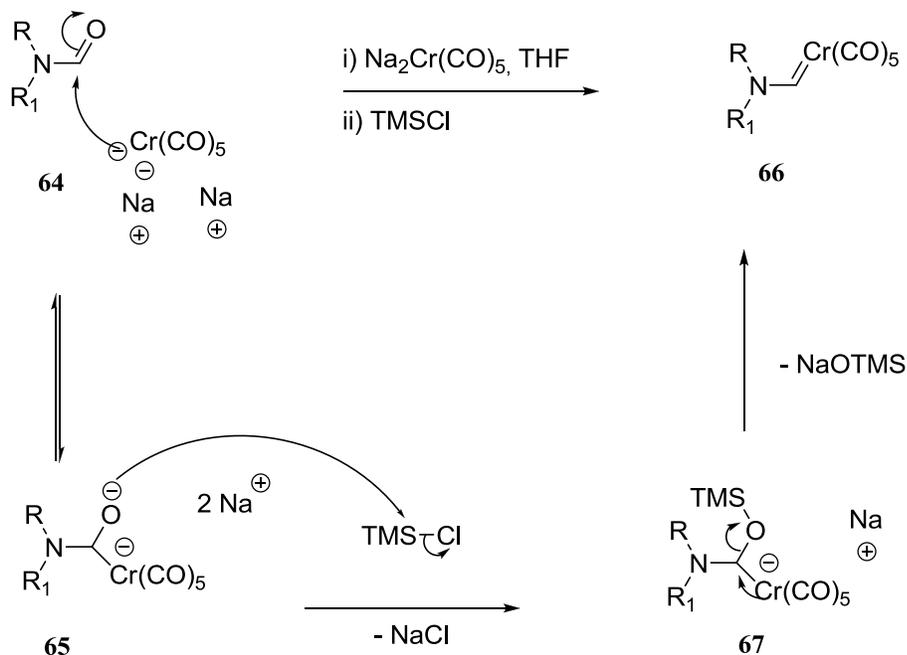
Avec cette méthode, le groupe de Hegedus a formé un aminocarbène de chrome à partir du *N,N*-diphényle formamide, dont ils se servent par la suite pour fabriquer d'autres AMCC. Pour ce faire, ils utilisent du chlorure d'oxalyle pour former l'intermédiaire de Vilsmeier correspondant. Lorsque le dianion chromate de pentacarbonyle est ajouté au mélange réactionnel, il attaque l'intermédiaire de Vilsmeier pour former le diphénylamino-carbène de chrome **61**.



**Schéma 14.**

Ensuite, ils effectuent un échange d'amine pour y placer les groupements R de leur choix. Puisque l'anion *N,N*-diphényle amidure est un bon groupe partant, il est possible d'effectuer ces échanges avec de bons rendements. Lors d'une dernière étape, ils effectuent une alkylation de l'azote avec un bromure ou un iodure d'alkyle pour obtenir l'aminocarbène de chrome final **63**. L'avantage le plus important de cette méthode de synthèse est qu'elle possède un intermédiaire AMCC commun **61** et que les échanges d'amines donnent de bons résultats. Cependant, la formation de l'AMCC commun est plus difficile et les rendements demeurent généralement sous les 50%. Un autre avantage de cette méthode est que, puisque les groupements R sont incorporés après la formation de l'aminocarbène de chrome, les incompatibilités entre des groupements fonctionnels sur les groupements R et le dianion chromate de pentacarbonyle sont évitées. De plus, contrairement à la méthode de Fischer présentée plus haut, il est maintenant possible d'effectuer des AMCC ayant un atome d'hydrogène sur le carbène.

Pour terminer, la dernière synthèse présentée est celle qui sera utilisée préférentiellement lors de ce mémoire et qui a été publiée par le groupe de Hegedus en 1988.<sup>17</sup> La méthode, présentée au schéma 15, utilise elle aussi le dianion chromate de pentacarbonyle. Elle permet de transformer un formamide en AMCC en une seule étape. Il y a, tout d'abord, attaque du dianion sur le carbonyle pour former l'intermédiaire dianionique **65**. Cet intermédiaire reste ainsi jusqu'à l'addition de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) au milieu réactionnel. Il permet la silylation de l'oxygène et ainsi de former un meilleur groupement partant à expulser pour former le carbène de chrome **63**.



**Schéma 15.**

Cette méthode est préférée puisqu'elle permet d'incorporer le chrome à la dernière étape avant le réarrangement. Puisque les AMCC sont parfois instables et se dégradent à la lumière, ils sont difficiles à manipuler sans subir de grandes pertes de rendement. Cette méthode permet de former le carbène de chrome, puis de l'utiliser immédiatement, et donc de minimiser ces pertes. L'inconvénient de cette méthode est que, puisque les groupements R sont déjà sur la molécule, il est possible que le dianion chromate de pentacarbonyle réagisse avec un autre groupement fonctionnel de la molécule. Il est donc non recommandé d'incorporer un groupement électrophile ou acide à la molécule si cette méthode est sélectionnée.

### I.3 Approche synthétique pour la cylindrocarine

L'approche synthétique pour la formation de la structure pentacyclique **67** de la cylindrocarine implique la formation d'une diénamine **68** suite à une réaction entre un aminocarbène de chrome et un diène (schéma 16.). L'aminocarbène de chrome **69** sera dérivé de la tryptamine. Les cycloadditions de type Diels-Alder entre les diènes et les indoles sont normalement difficiles. Premièrement, les indoles sont des composés aromatiques stables et donc des partenaires diénophiles médiocres.<sup>10</sup> Pour contrer ce problème certains ont effectué la formation d'un radical cation<sup>18</sup>, la formation de l'anion indole<sup>19</sup> ou ont impliqué des diénophiles hautement réactifs, tels que l'on fait Boger et Padwa (section I.1.2, p. 9).

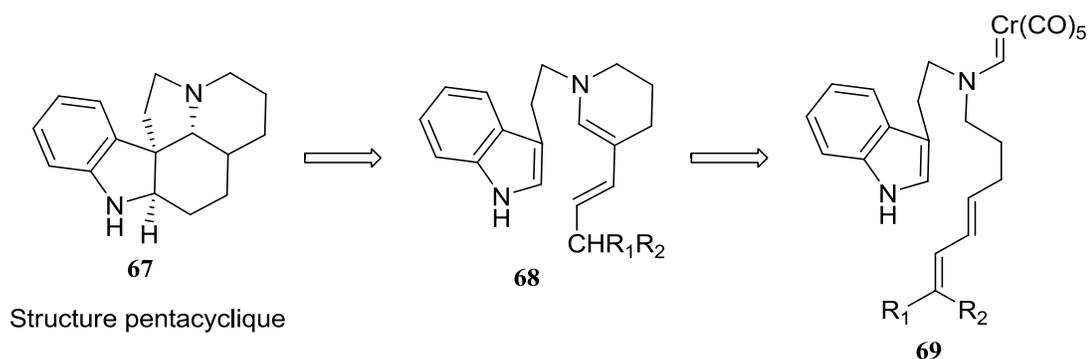


Schéma 16.

Puisque la diénamine obtenue sera une espèce riche en électrons, une cycloaddition de type Diels-Alder sera difficile à effectuer. Par contre, le groupement R sur le diène pourra être modifié pour permettre l'obtention d'un aldéhyde de Zincke **71** et ensuite permettre une cyclisation en milieu basique comme l'a publié le groupe de Vanderwal et tel que présenté au schéma 17 ci-dessous.<sup>10</sup>

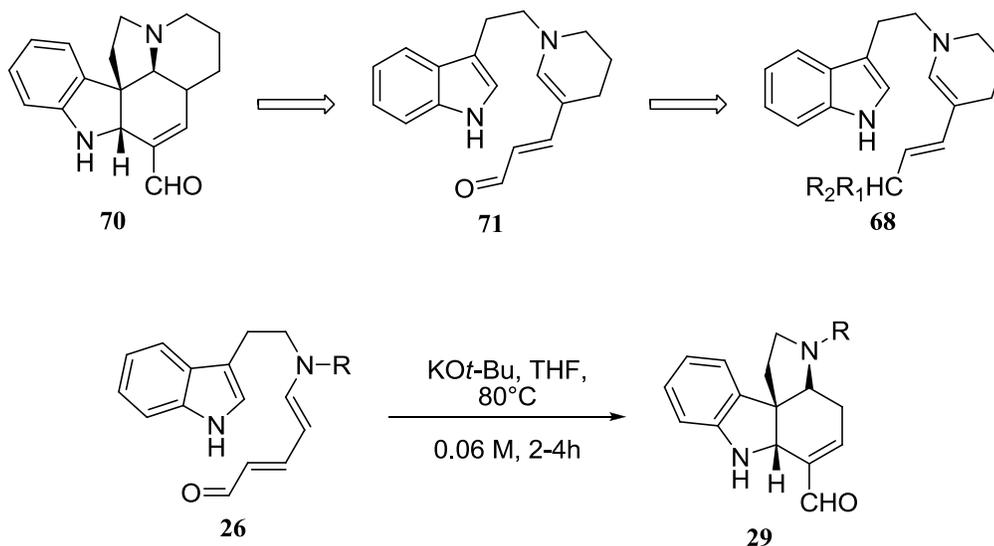


Schéma 17.

Cette approche de synthèse est une excellente application de la méthodologie des AMCC développée dans le laboratoire du P<sup>r</sup> Spino. Puisque l'AMCC utilisé **69** est un dérivé de la tryptamine rapidement synthétisable, cette méthode permettrait de former une structure pentacyclique complexe en peu d'étapes.

## CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DE LA DIÉNAMINE

Cette première approche de synthèse implique une cyclisation avec élimination  $\beta$  d'un hydrogène à partir d'un aminocarbène de chrome et un diène, dont le mécanisme est montré plus haut (schéma 8 page 14). Cette cyclisation permettrait d'obtenir la diénamine **68**. Cet intermédiaire pourrait par la suite être impliqué dans une cyclisation avec le groupement indole à proximité pour former la structure pentacyclique de la cylindrocarine **67** tel que démontré dans le schéma 18.

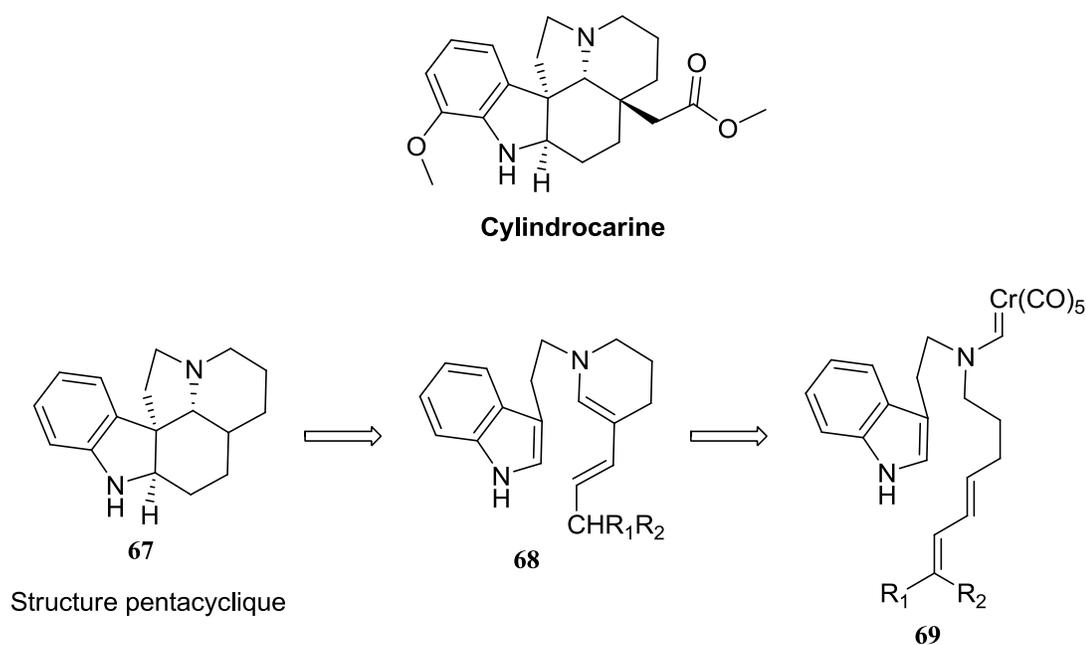
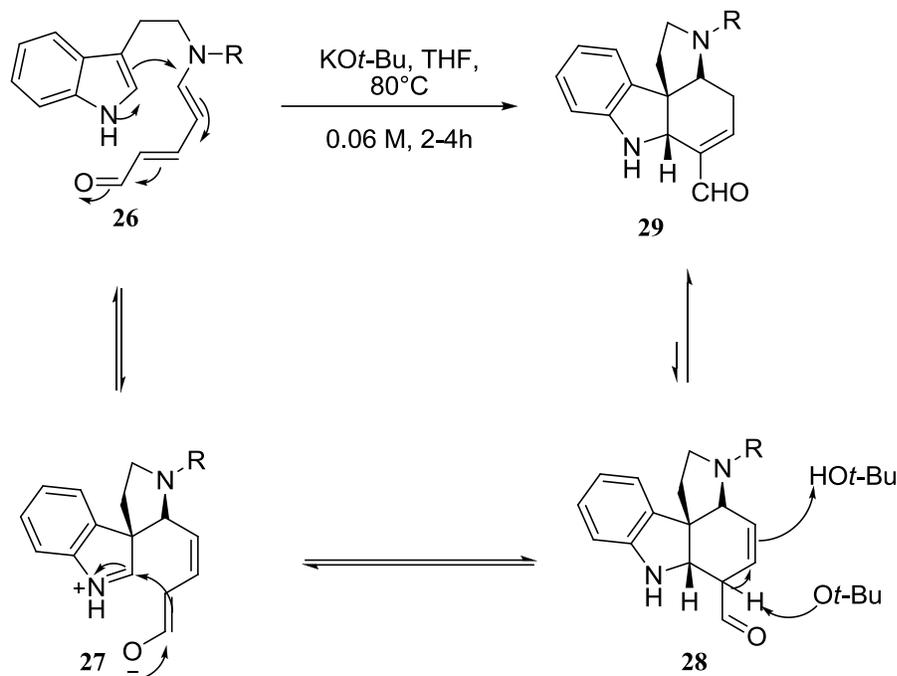


Schéma 18.

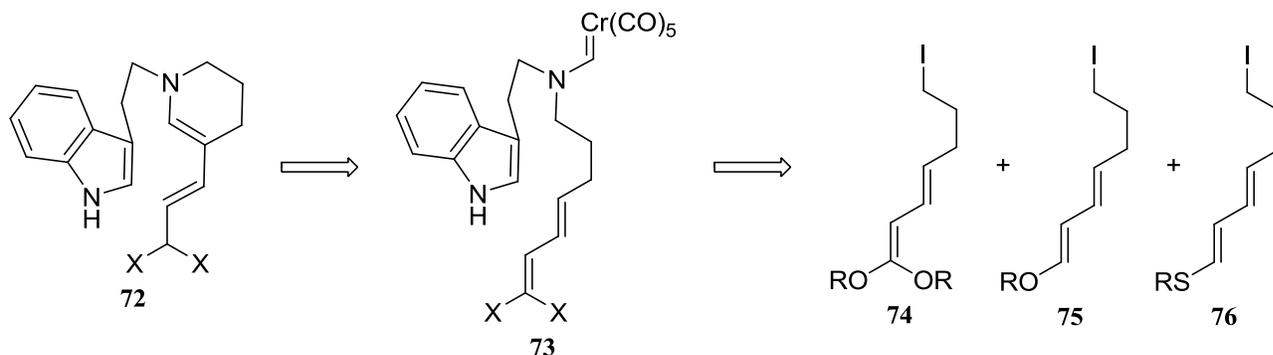
Cette approche de synthèse s'inspire des travaux du professeur Vanderwal présentés au schéma 19 ci-dessous. Ce dernier a effectué une cyclisation en milieu basique entre un aldéhyde de Zincke et un indole.<sup>20</sup> Le mécanisme débute par l'attaque de l'indole, appuyée par le doublet d'électrons libres de l'azote, sur l'aldéhyde en position 6 pour former l'intermédiaire chargé **27**. Pour neutraliser les charges, l'énolate attaque l'iminium et mène à la formation du produit de cyclisation **28**. Par la suite, le milieu basique permet un échange de proton (isomérisation) permettant d'obtenir la double liaison conjuguée avec l'aldéhyde **29**.



**Schéma 19.**

La cyclisation entre un diène et un aminocarbène de chrome présenté au schéma 18 plus haut permettrait l'obtention d'une diénamine. Cependant, si le groupement R était un alkoxy méthylène (CH<sub>2</sub>OR), il serait possible de l'oxyder puis d'obtenir un aldéhyde de Zincke. Ainsi, une cyclisation semblable à celle de Vanderwal présentée plus haut pourrait être exécutée.

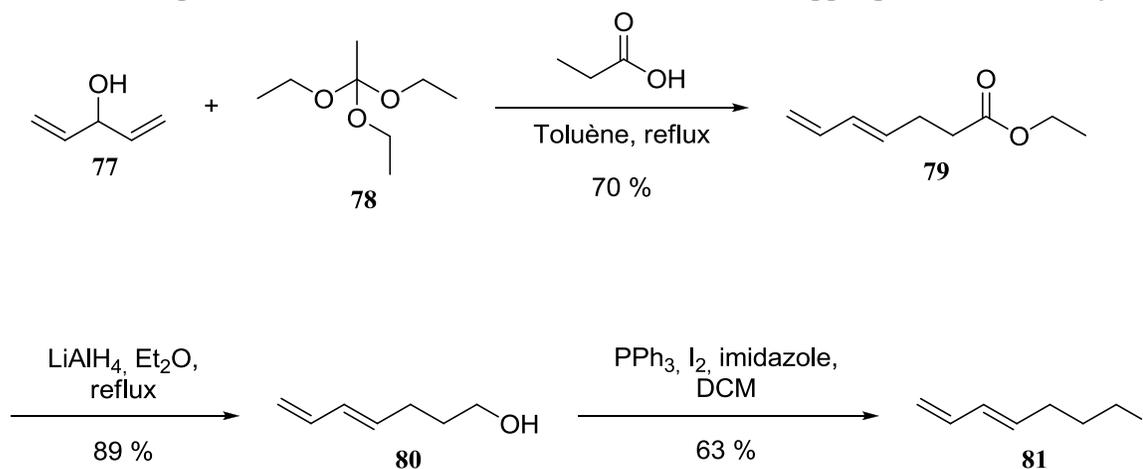
Il est important de noter que lors de la cyclisation entre un diène et un aminocarbène de chrome les doubles liaisons se déplacent d'un carbone. Donc, pour permettre l'obtention d'un aldéhyde de Zincke après la cyclisation entre l'aminocarbène de chrome et le diène, le groupement R devra être un groupement alkoxy méthylène, ce qui implique la synthèse d'un éther d'énol ou acétal de cétène comme diène de départ. Certains diènes sont présentés au schéma 20 ainsi que l'intermédiaire **72** qui serait obtenu à la suite de la cyclisation. Ces espèces pourraient être un défi synthétique en lui-même et aussi causer problème lors de la formation des aminocarbènes de chrome.



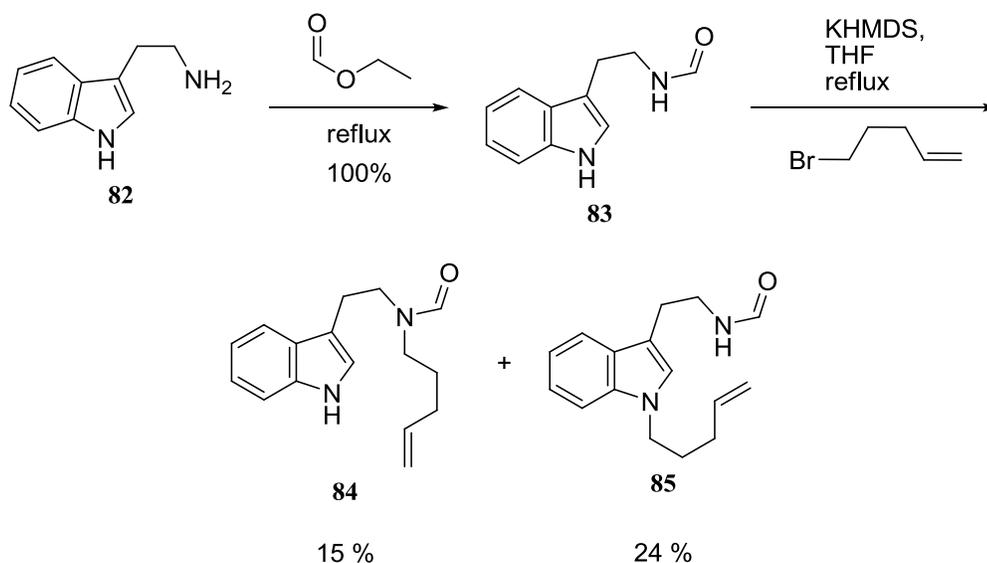
Si la double liaison est terminale (Schéma 18, X=H), un groupement méthyle serait obtenu suite à la cyclisation avec l'aminocarbène de chrome et il n'y aurait donc plus de levier synthétique avec lequel travailler pour obtenir l'aldéhyde de Zincke. Néanmoins, nous avons pensé commencer par un tel substrat dans le but de vérifier que la cyclisation elle-même, entre l'aminocarbène de chrome et le diène, procède dans problème.

### 1.1. Synthèse du formamide diène

Dans un premier temps, un substrat modèle portant un diène simple, l'aminocarbène de chrome et l'indole a été synthétisé. Cela avait pour but de déterminer la faisabilité de la réaction en présence d'un indole. Pour ce faire, le diène **81** a été synthétisé en utilisant un réarrangement de Claisen entre le 1,4-pentadién-3-ol et l'orthoacétate de triéthyle tel qu'illustré au schéma 21.<sup>21</sup> L'ester **79** a été réduit à l'alcool **80** en présence de  $\text{LiAlH}_4$  puis transformé en iodure avec les conditions d'Appel pour obtenir l'alkylant **81**.

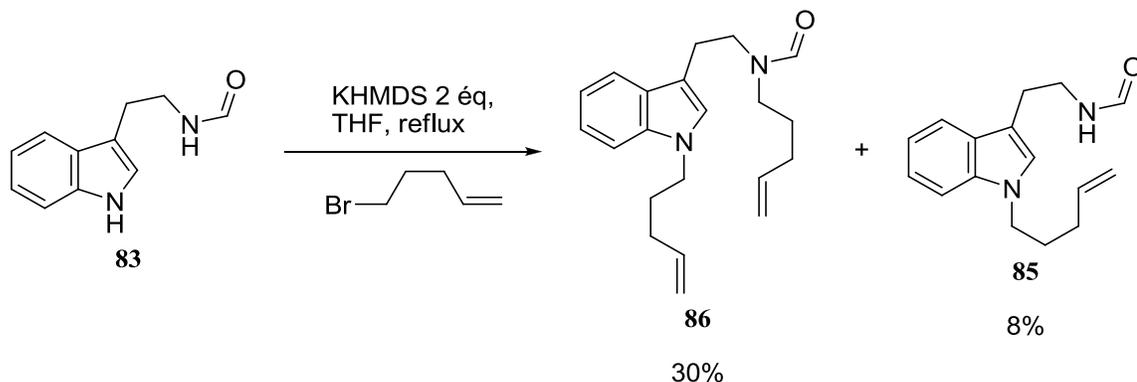


Le substrat modèle a été obtenu en utilisant la tryptamine **82** comme produit de départ. Par contre, l'alkylation de la tryptamine s'est avérée plus compliquée qu'attendu. Effectivement, puisque la tryptamine possède deux azotes, il fallait les différencier lors de l'alkylation. Une formylation avec du formiate d'éthyle a été effectuée sur la tryptamine, tel qu'illustré au schéma 22. Par la suite, des tentatives d'alkylation avec le 5-bromopentène ont été effectuées. Premièrement, en utilisant un équivalent de KHMDS, un mélange de produits d'alkylation sur l'azote du formamide **84** et sur l'azote de l'indole **85** a été obtenu. Il y avait donc peu de discrimination entre les deux azotes.

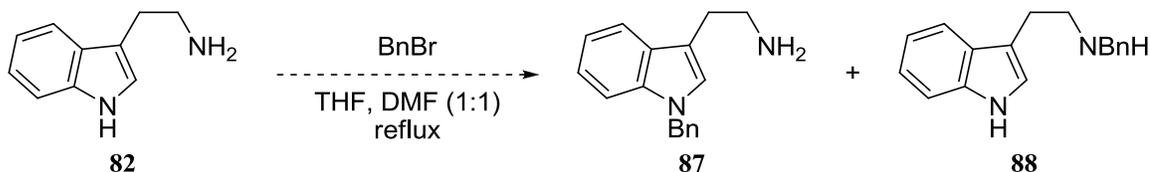


**Schéma 22.**

Ce résultat n'était pas surprenant puisque les pKa des deux protons en question sont semblables, soit d'environ 21 pour le proton indolique et environ 26 pour le proton du formamide, tel que mesuré dans le DMSO.<sup>23,22</sup> Le pKa du proton de l'indole étant plus bas, cet anion devait être en plus grande concentration dans le milieu, ce qui explique pourquoi une plus grande quantité de produit d'alkylation sur l'azote de l'indole a été obtenue. Il a aussi été essayé de mettre deux équivalents de base dans le milieu. Cela aurait pour effet de déprotoner les deux azotes et donc l'anion le plus réactif aurait été celui dont le pKa est le plus élevé, soit celui du formamide. Par contre, le produit récupéré en majorité était le produit de dialkylation **86** (schéma 23). Un peu de produit d'alkylation sur l'azote de l'indole **85** a aussi été obtenu, mais puisque ce n'était pas le produit attendu, une synthèse alternative a été envisagée.

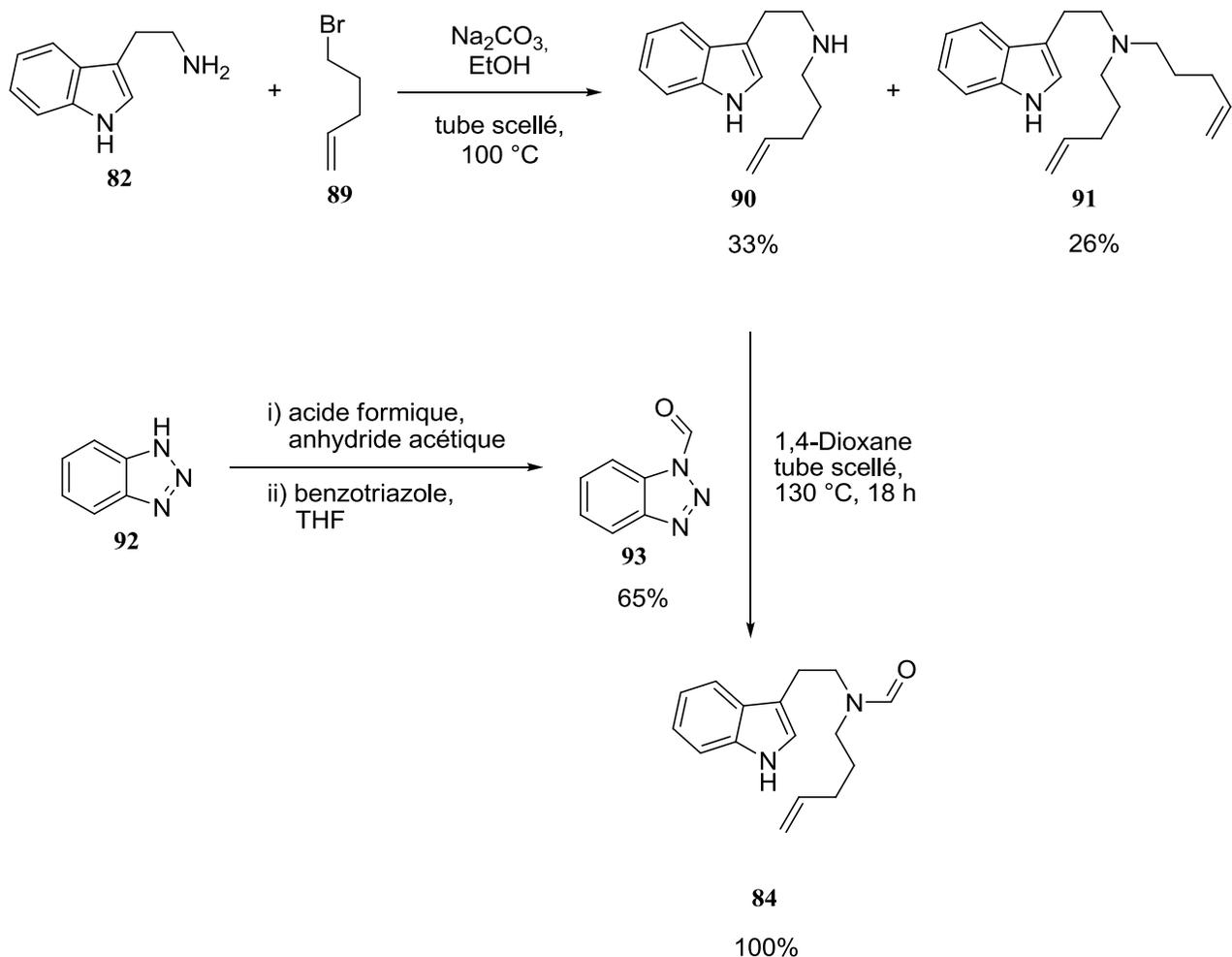


Une autre possibilité aurait été de débiter par la protection de l'indole tel qu'illustré au schéma 24. Une base forte aurait permis de déprotoner l'indole de la tryptamine **82** de manière sélective. Cependant, malgré quelques essais, un mélange inséparable est obtenu à chaque fois. Il a été proposé qu'il puisse s'agir d'un mélange des produits **87** et **88** correspondant aux produits de protection sur l'indole et sur l'amine. Toutefois, les spectres RMN n'étaient pas assez propres pour confirmer cette hypothèse.



Il a alors été essayé de débiter la synthèse avec l'alkylation directement sur l'amine **82** puis d'effectuer la formylation par la suite tel qu'illustré au schéma 25. Le danger avec cette méthode était d'obtenir du produit de dialkylation sur l'amine. Effectivement, puisque les amines secondaires sont plus riches en électrons que les amines primaires, ces dernières sont plus réactives face à un électrophile. C'est pourquoi, après la première alkylation, l'amine résultante a tendance à subir une deuxième alkylation. Pour tenter d'éviter ce problème, deux équivalents de tryptamine **82** ont été utilisés pour un équivalent de bromure d'alkyle. Cette réaction a permis d'obtenir 33% du produit de mono-alkylation **90** ainsi que 26% du produit de dialkylation **91**, tel qu'illustré au schéma 25. Le produit **90** a alors été soumis à de nouvelles conditions de formylation. En effet, les conditions utilisées préalablement, impliquant la présence de formiate d'éthyle à reflux, fonctionnent très bien pour les amines primaires, mais moins pour

les amines secondaires. Un autre agent formylant **93**, préalablement synthétisé à partir du benzotriazole **92**, a alors été utilisé pour formyler l'amine **90** et obtenir le produit **84** avec un rendement quantitatif.



**Schéma 25.**

Puisque cette méthode a bien fonctionné avec le 5-bromopentène, le processus a été répété en utilisant cette fois-ci l'iodure **81** synthétisé précédemment, tel qu'illustré au schéma 26. Le produit de monoalkylation **94** a été isolé et soumis aux conditions de formylation menant à l'obtention du composé **95** avec un rendement acceptable pour les deux étapes.

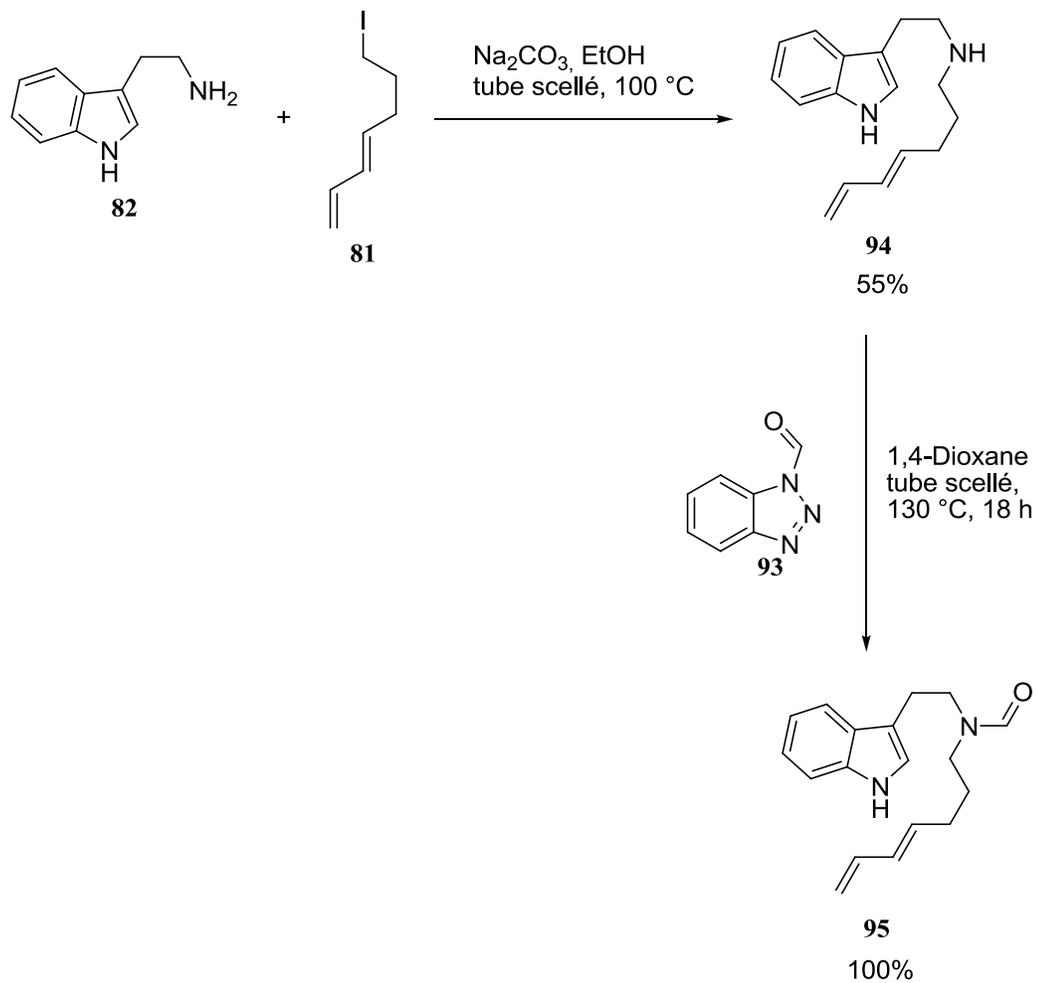


Schéma 26.

Ensuite, l'azote de l'indole du composé **95** a été protégé avec deux groupements protecteurs différents, soit le tosylé ou le benzyle. Le KHMDS a été utilisé comme base, et de bons rendements en produits **96** et **97** ont été obtenus pour chacun des groupements protecteurs, tel qu'illustré au schéma 27.

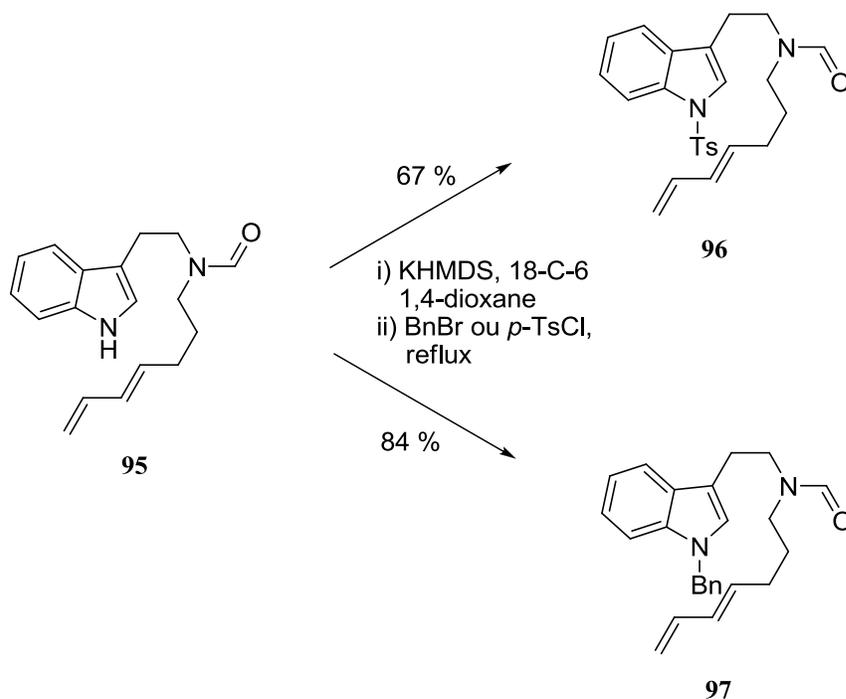


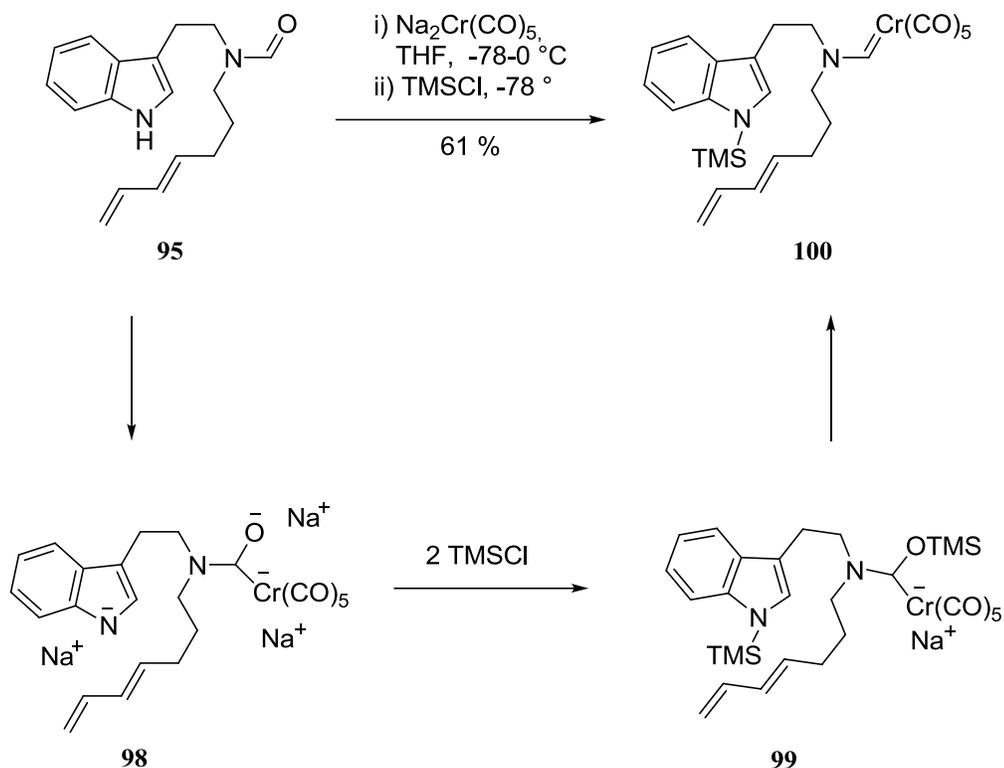
Schéma 27.

## 1.2. Formation du carbène de chrome

Le premier formamide à être soumis aux conditions de formation de carbène de chrome était le formamide **95**, le substrat possédant l'azote de l'indole non protégé. S'il était possible d'effectuer cette réaction directement sur l'indole libre, deux étapes de protection/déprotection auraient alors été évitées. Pour passer du formamide à l'aminocarbène de chrome, le formamide est mis en présence du dianion chromate de pentacarbonyle (mécanisme : schéma 8, page 14). Ce dianion attaque le carbonyle du formamide. Cependant, il est aussi possible qu'il agisse comme base et qu'il déprotone un proton acide. C'est pourquoi, en général, les groupements fonctionnels possédant un proton acide sont à éviter. Le proton sur l'azote d'un indole possède un pKa d'environ 21 dans le DMSO.<sup>23</sup> Malgré que le pKa du dianion chromate de pentacarbonyle ne soit pas connu, il était tout de même important de tester le formamide possédant l'indole libre **95**, dans le but d'essayer de sauver des étapes de protection.

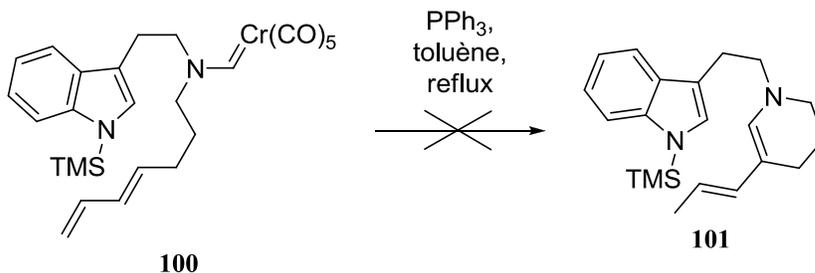
Le formamide **95** a donc été soumis aux conditions de formation de carbène de chrome. Ces conditions ont été optimisées par Martin Déry.<sup>24</sup> Elles n'ont pas permis l'obtention du produit attendu. En effet, malgré que la formation du carbène de chrome ait bel et bien eu lieu, un triméthylsilyle (TMS) a remplacé

le proton de l'azote sur l'indole. Puisque le dianion chromate de pentacarbonyle et le chlorure de triméthylsilyle sont en excès dans le milieu réactionnel, il est possible pour le dianion à la fois d'attaquer le carbonyle et de déprotoner l'azote de l'indole (schéma 28). Lorsque le triméthylsilyle est ajouté, l'anion indole peut attaquer le chlorure de triméthylsilyle pour former le composé **99**. Ensuite, l'élimination de l'hydroxyde de triméthylsilyle fournit le carbène **100**.



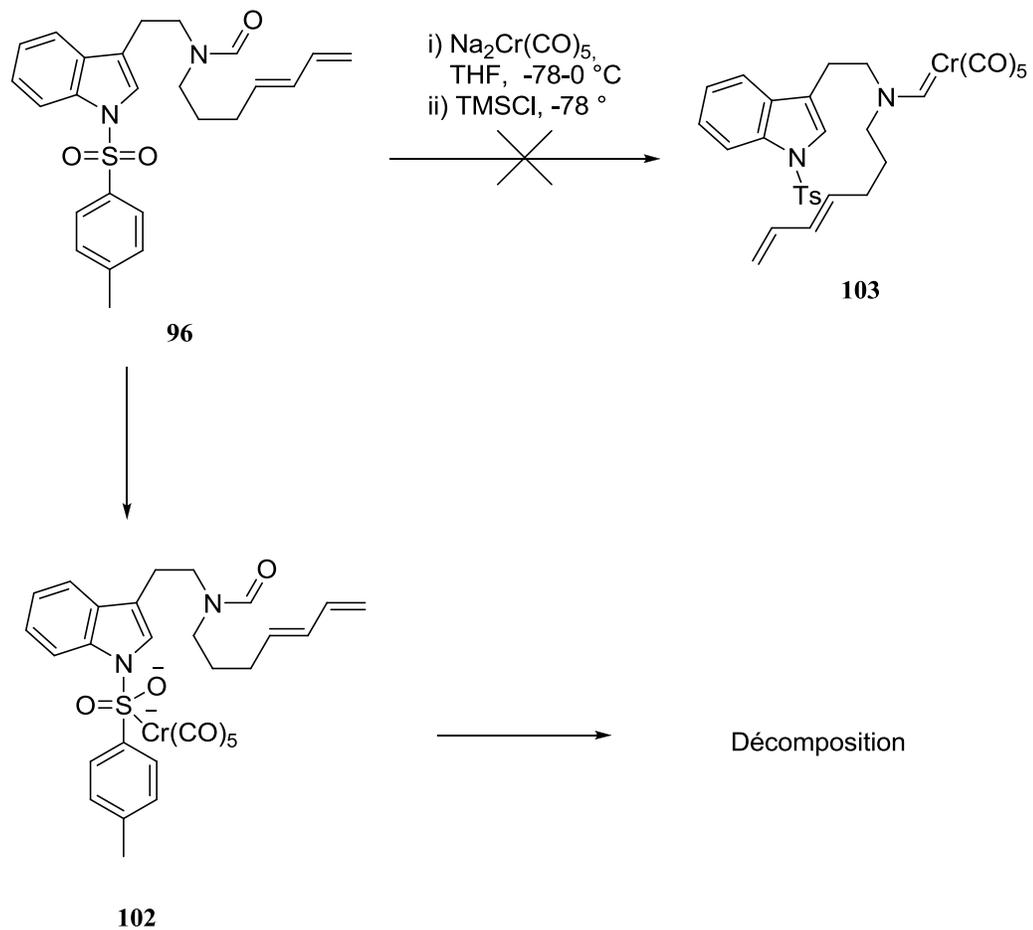
**Schéma 28.**

Malgré que ce ne soit pas le produit attendu, il a tout de même été soumis aux conditions de cyclisation, tel que présenté au schéma 29. Il s'agit tout simplement de chauffer la molécule dans le toluène soit en présence ou en absence de triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>). Dans ce cas-ci, puisque c'est la diénamine qui était désirée, l'aminocarbène de chrome **100** a été chauffé en présence de PPh<sub>3</sub>. Cependant, la cyclisation de cet intermédiaire fut un échec et seulement des produits de décomposition ont été observés.



**Schéma 29.**

Pour ce qui est du formamide portant un groupement tosyle sur l'indole **96**, sa réaction avec le dianion chromure de pentacarbonyle n'a pas mené à la formation du produit attendu **103** contrairement au cas du composé libre **95**. Aucun produit identifiable n'a pu être récupéré (schéma 30). Cela pourrait être dû au fait que le groupement tosyle porte des groupements sulfonamide. En effet, les liens S=O du tosyle **96** sont probablement suffisamment électrophiles pour réagir avec le dianion chromure de pentacarbonyle pour former le dianion **102**, tel qu'illustré au schéma 30. Après la formation du dianion **102**, plusieurs réactions sont possibles. Il pourrait y avoir formation d'un carbène sur le soufre, puis ce dernier pourrait réagir avec le diène ou un autre groupement fonctionnel de la molécule. Il se peut aussi que l'anion indole ai été expulsé mais, si tel est le cas, le scénario précédent où l'anion indole attaque le chlorure de triméthylsilyle aurait dû se reproduire et mener au même produit. Ce qui est le plus probable, c'est que plusieurs réactions se soient produites, menant à plusieurs produits inséparables et non identifiables.



**Schéma 30.**

Quant au composé **97** portant un groupement benzyle sur l'azote de l'indole, il mène à de très bons résultats (schéma 31). Lorsque soumis aux conditions de formation de carbène de chrome, le produit **104** attendu est récupéré avec un rendement de 65%.

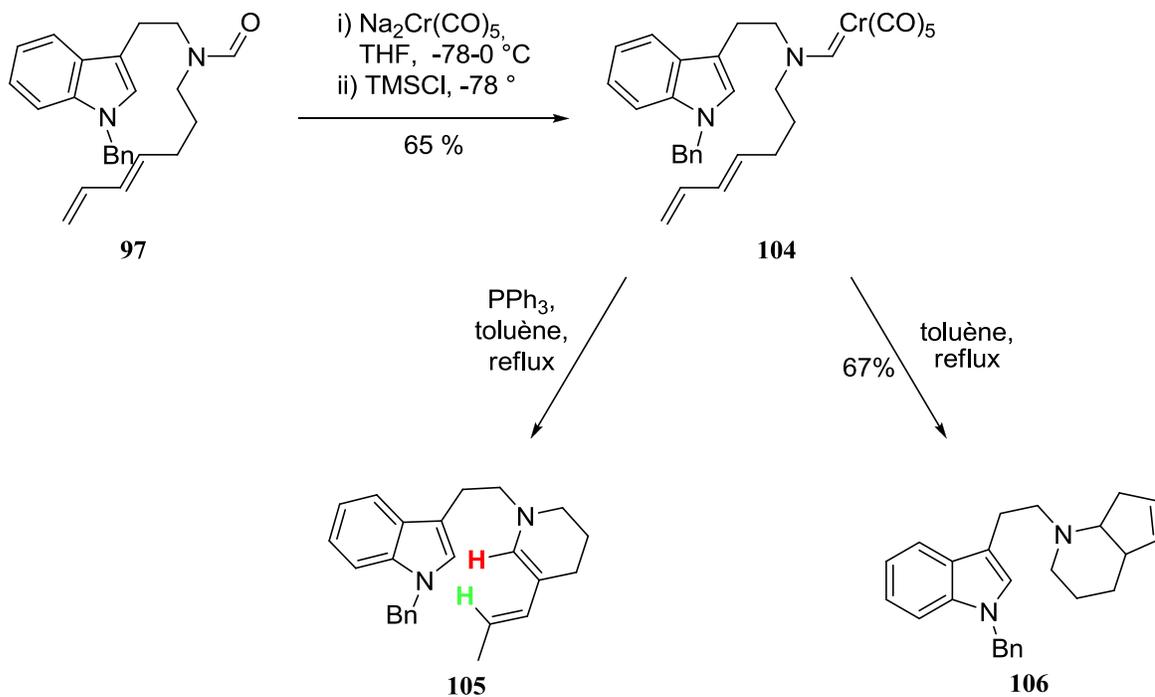


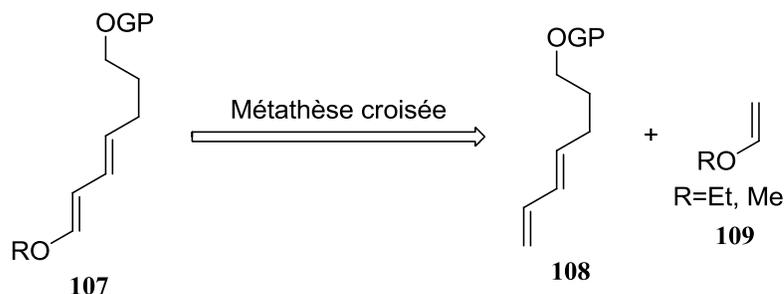
Schéma 31.

L'aminocarbène de chrome **104** a ensuite été soumis à deux conditions de cyclisation différentes. Dans un premier temps, la cyclisation a été tentée avec de la  $\text{PPh}_3$  dans le milieu réactionnel, dans le but d'effectuer une réaction de  $\beta$ -élimination et d'obtenir la diénamine **105**. Il a été possible de déterminer que la diénamine a bel et bien été formée en l'observant par RMN. Par contre, puisque cette espèce se dégrade au contact de la silice, à la lumière, à l'eau et à l'oxygène, il a été impossible de la purifier et de déterminer un rendement de réaction. Toutefois, le spectre RMN  $^1\text{H}$  brut affiche clairement un singulet à 5.94 ppm correspondant au proton en rouge et un doublet de quadruplet à 5.26 ppm correspondant au proton en vert, suggérant l'obtention du produit désiré (Schéma 31). Il sera peut-être possible d'effectuer une réaction sur cette espèce, mais seulement sur le mélange réactionnel brut.

Lorsque ce même aminocarbène de chrome **104** est soumis aux conditions sans  $\text{PPh}_3$ , c'est plutôt le produit de cycloaddition [4+1] formelle **106** qui est obtenu. Ce résultat confirme la sélectivité de la réaction induite par l'échange d'un ligand CO par la  $\text{PPh}_3$  sur le chrome.

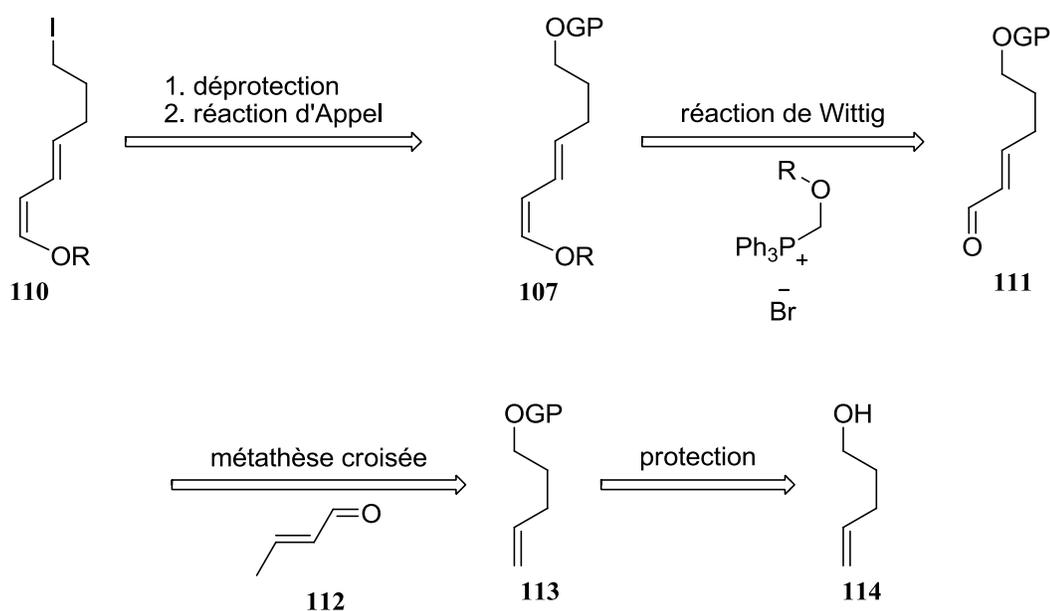
Le but du projet était d'appliquer cette cyclisation à un diène qui porterait un ou deux hétéroatomes sur la double liaison terminale tel que le diène **107**. Cependant, il s'est avéré beaucoup plus difficile à synthétiser qu'il n'avait été anticipé. Il a tout d'abord été envisagé d'utiliser le diène **108** déjà en main et

d'effectuer une métathèse croisée avec un alkoxyéthène, tel qu'illustré au schéma 32. Cependant, les alkoxyéthènes sont des partenaires de métathèse croisée médiocres et n'ont pas permis l'obtention du diène **107** donc cette stratégie n'a pas été testée.<sup>25</sup>



**Schéma 32.**

Une deuxième rétrosynthèse présentée au schéma 33 a été envisagée dans laquelle l'iodure **110** serait obtenu à partir d'une déprotection de l'alcool suivie d'une réaction d'Appel sur l'intermédiaire **107**. Le diène **107** serait obtenu à partir de la cétone **111** qui aurait subi une oléfination de Wittig. La cétone **111** serait obtenue suite à la métathèse croisée entre la double liaison **113** et le crotonaldéhyde **112**. Une protection de l'alcool **114** aurait pu être effectuée afin de faciliter la métathèse.



**Schéma 33.**

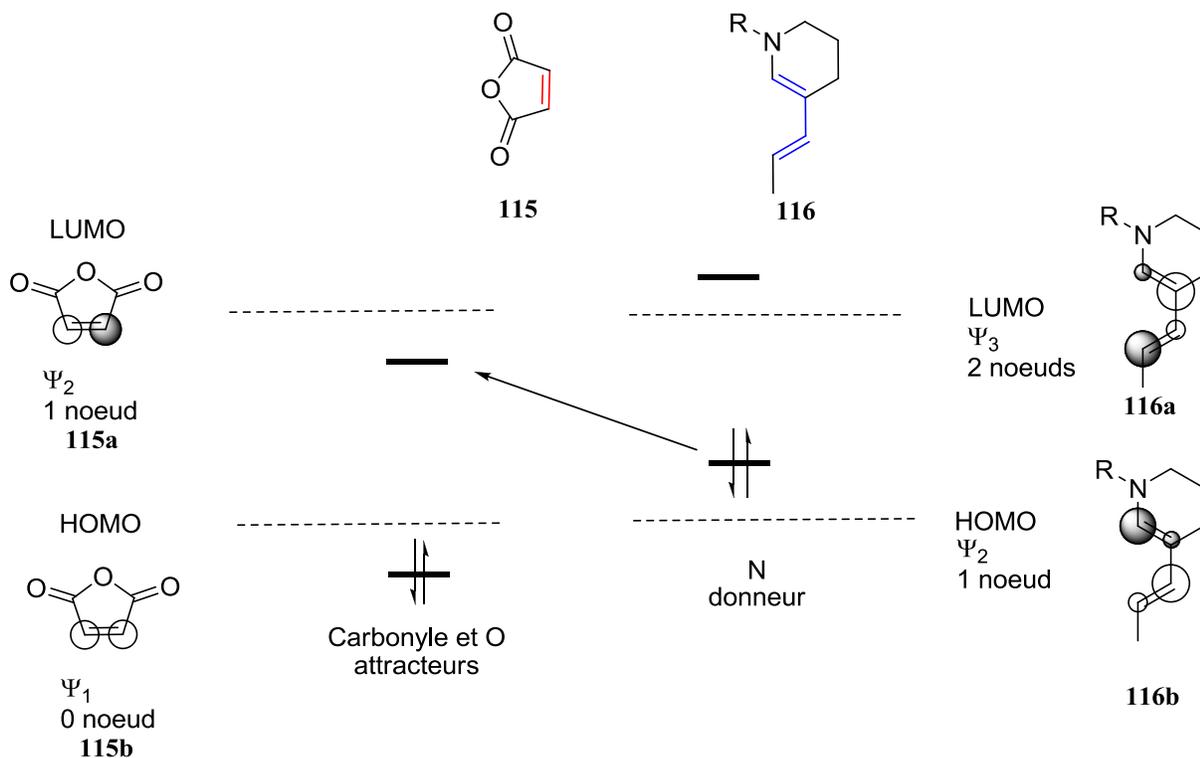
Toutefois, bien que la métathèse croisée entre le crotonaldéhyde **112** et l'alcène **113** ait bien fonctionné, la réaction de Wittig, quant-à-elle, n'a pas permis l'obtention du diène **107** et ce, malgré de nombreux essais. Ainsi, le projet a pris une autre direction : celle d'investiguer la réactivité de la diénamine simple **105**.

### 1.3 Tentatives de cyclisation avec la diénamine

Devant la difficulté d'obtenir un diène possédant un hétéroatome en position terminale, la diénamine simple **105** a été soumise à quelques conditions dans le but d'investiguer sa réactivité. En premier lieu, puisque la diénamine **105** est très instable et donc difficile à manipuler, certaines tentatives pour la piéger avec une cycloaddition Diels-Alder ont été effectuées dans le but de démontrer sa formation hors de tout doute.

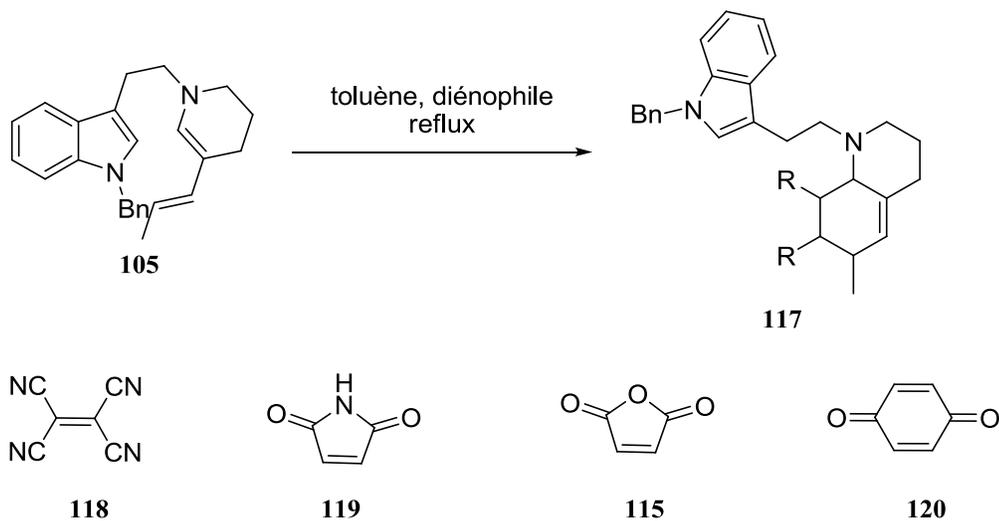
Les réactions de Diels-Alder s'effectuent entre un diène et un diénophile. Plus la différence énergétique entre les orbitales impliquées des partenaires est petite ( $E_{\text{LUMO DIÉNOPHILE}} - E_{\text{HOMO DIÈNE}}$ ), plus la réaction sera favorisée.<sup>26</sup> Il est donc préférable d'utiliser un partenaire riche en électrons et un partenaire pauvre en électrons.

Tel qu'illustrée dans la figure 11, dans le cas présent, la diénamine **105** est un diène riche en électrons dû à la conjugaison avec l'atome d'azote. Cela a pour effet d'augmenter l'énergie de ses orbitales HOMO et LUMO. Par conséquent, pour faciliter la réaction, un diénophile pauvre en électrons devait être utilisé. Le diénophile **115** de la figure 11 est un exemple de diénophile pauvre en électrons. La double liaison du diénophile est conjuguée avec deux carbonyles, diminuant sa densité électronique, appauvrissant ainsi la double liaison. Cela a pour effet de diminuer les énergies de ses orbitales HOMO et LUMO. Ainsi, un petit gap énergétique entre la HOMO du diène et la LUMO du diénophile est obtenu.



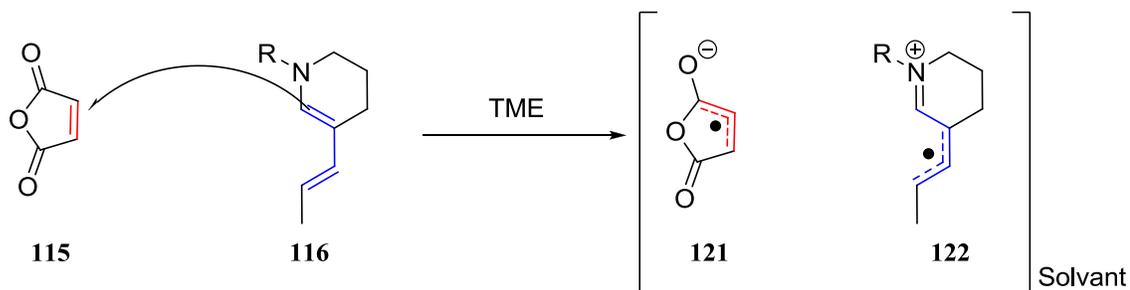
**Figure 11.** Orbitales moléculaires HOMO et LUMO des partenaires diène et diénophiles.

Les diénophiles pauvres **115**, **118**, **119** et **120** du schéma 34 ont été chauffés au reflux du toluène en présence de la diénamine **105**. Cependant, aucun des quatre diénophiles n'a permis l'obtention du produit de cyclisation attendu **117**.

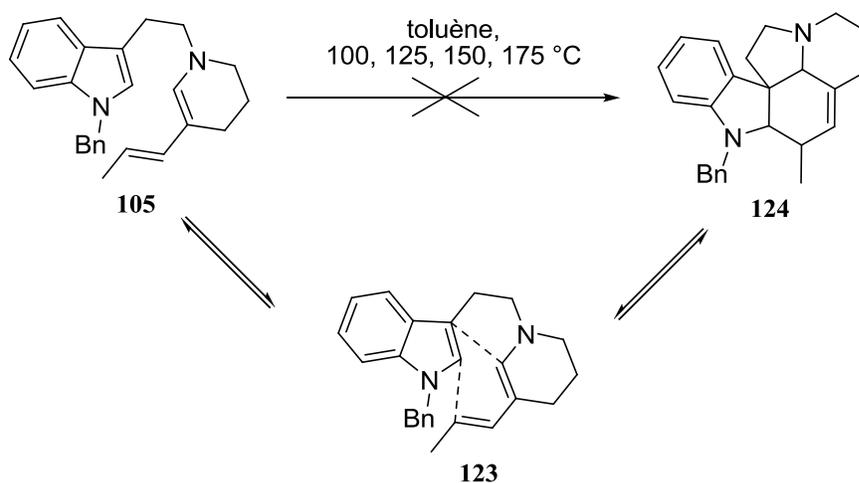


**Schéma 34.**

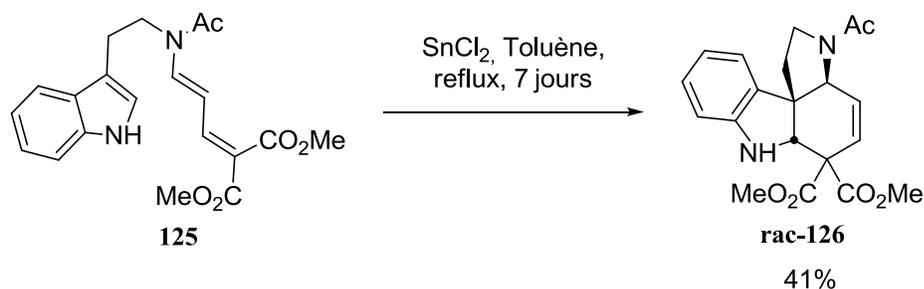
En effet, il se pourrait que les diénophiles choisis comme partenaires aient été trop pauvres en électrons, provoquant un transfert monoélectronique (TME) pour former une paire radical anion **121**/ radical cation **122** à l'intérieur d'une cage de solvant tel que présenté au schéma 35 ci-dessous. Toutefois, aucun produit n'a été récupéré en quantité suffisante pour être isolé et caractérisé.



Les chances que la diénamine **105** réagisse de façon intramoléculaire sont légèrement plus élevées. Malgré nos appréhensions, nous avons décidé de tenter quelques réactions entre la diénamine et le noyau indolique. Des tentatives de cyclisation avec la diénamine simple **105** ont donc été effectuées. Le premier essai consistait à chauffer la diénamine dans le but de provoquer une réaction de Diels-Alder de manière intramoléculaire avec l'indole comme le démontre le schéma 36.



L'indole étant un diénoophile riche en électrons, il réagit généralement avec des diènes pauvres en électrons. L'exemple de Rosenmund présenté au schéma 37 est un exemple d'une cycloaddition entre un diène et un indole.<sup>27</sup> Par contre, dans ce cas-ci, le diène est appauvri par la présence de deux esters en bout de chaîne, et du groupement acyle sur l'azote du diène. Malgré que le diène soit appauvri, cette cyclisation prend sept jours pour être complétée. Puisqu'il n'y a pas de groupements appauvrissants sur la diénamine **105**, la cycloaddition n'a pas fonctionné.



**Schéma 37.**

Le deuxième essai consistait en une catalyse acide en présence d'un acide faible, anhydre, comme le CSA. Puisque la diénamine est une espèce sensible à l'acide, la formation de l'iminium **127** était espérée (schéma 38). Par la suite, l'indole pourrait attaquer cet iminium pour former l'iminium **128**. L'idéal aurait été que l'iminium **128** se fasse piéger par une molécule d'eau. Par contre, les migrations 1,2 dans ce genre de système indolique sont bien connues.<sup>28</sup> En effet, la migration du lien en rouge est favorisée pour plusieurs raisons. Dans un premier temps, la migration cause une décompression stérique au niveau du carbone quaternaire. Ensuite, bien qu'il y ait un déplacement défavorable de la charge de l'iminium sur un carbone tertiaire, cela permet l'élimination du proton en rouge et ainsi la régénération de l'aromaticité, ce qui constitue la force motrice de cette migration. Toutefois, ni l'un ni l'autre des produits **129** et **131** n'ont été récupérés, mais seulement la décomposition du produit de départ a été observée.

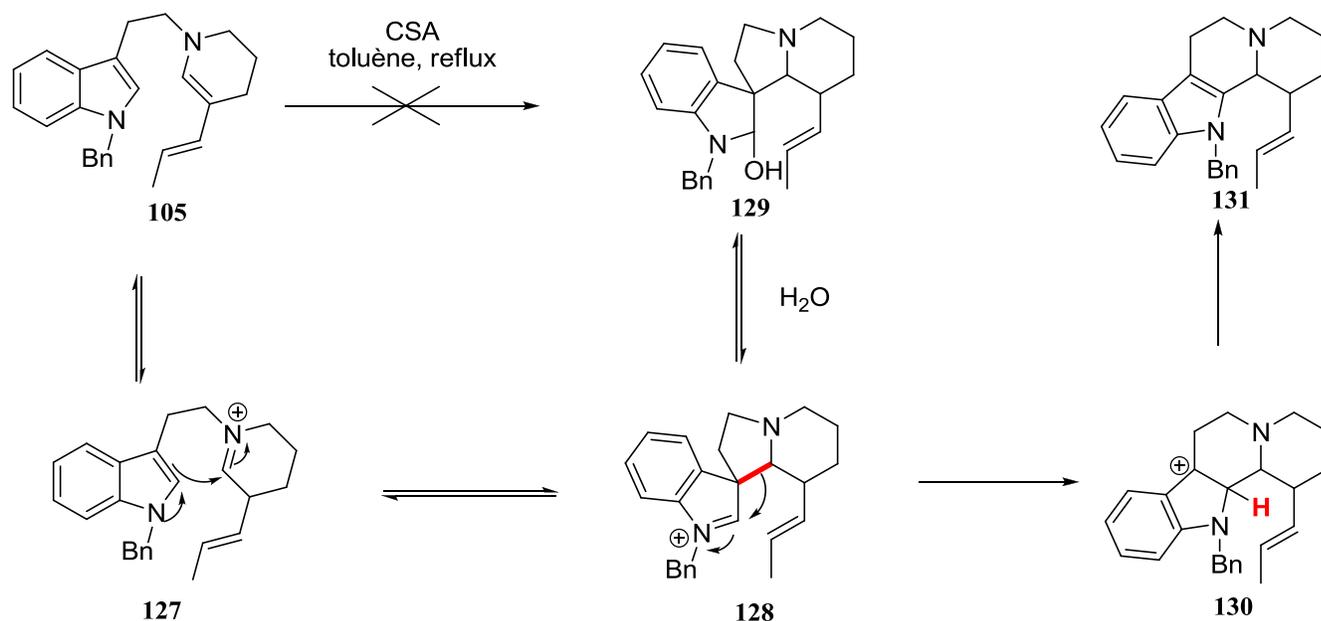


Schéma 38.

La troisième et dernière tentative visait la formation d'un cyclopropane en utilisant un carbène de cuivre. La réactivité des carbènes de cuivre sur les diénamines est peu connue. Cependant, David Gagnon a effectué des cyclopropanations sur des indoles dans le cadre de sa thèse, tel que le démontre l'exemple présenté au schéma 39.<sup>29</sup>

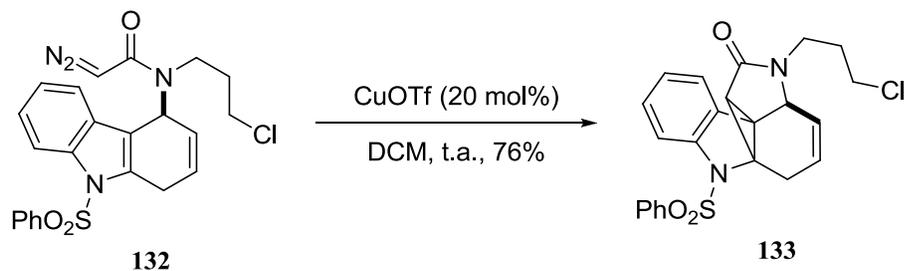


Schéma 39.

En effectuant une cyclopropanation avec un composé diazo sur la diénamine **105**, le composé **134** serait obtenu (schéma 40). Ce dernier pourrait s'ouvrir en formant l'iminium **135**. De la même manière que dans le cas de la catalyse acide, il avait été pensé que, en présence de cet iminium, l'indole pourrait

attaquer pour former l'intermédiaire **136**. Ainsi, il y aurait encore deux composés possibles, soit celui issu de la migration et régénération de l'aromaticité (**138**) et celui issu de la neutralisation par l'eau (**137**).

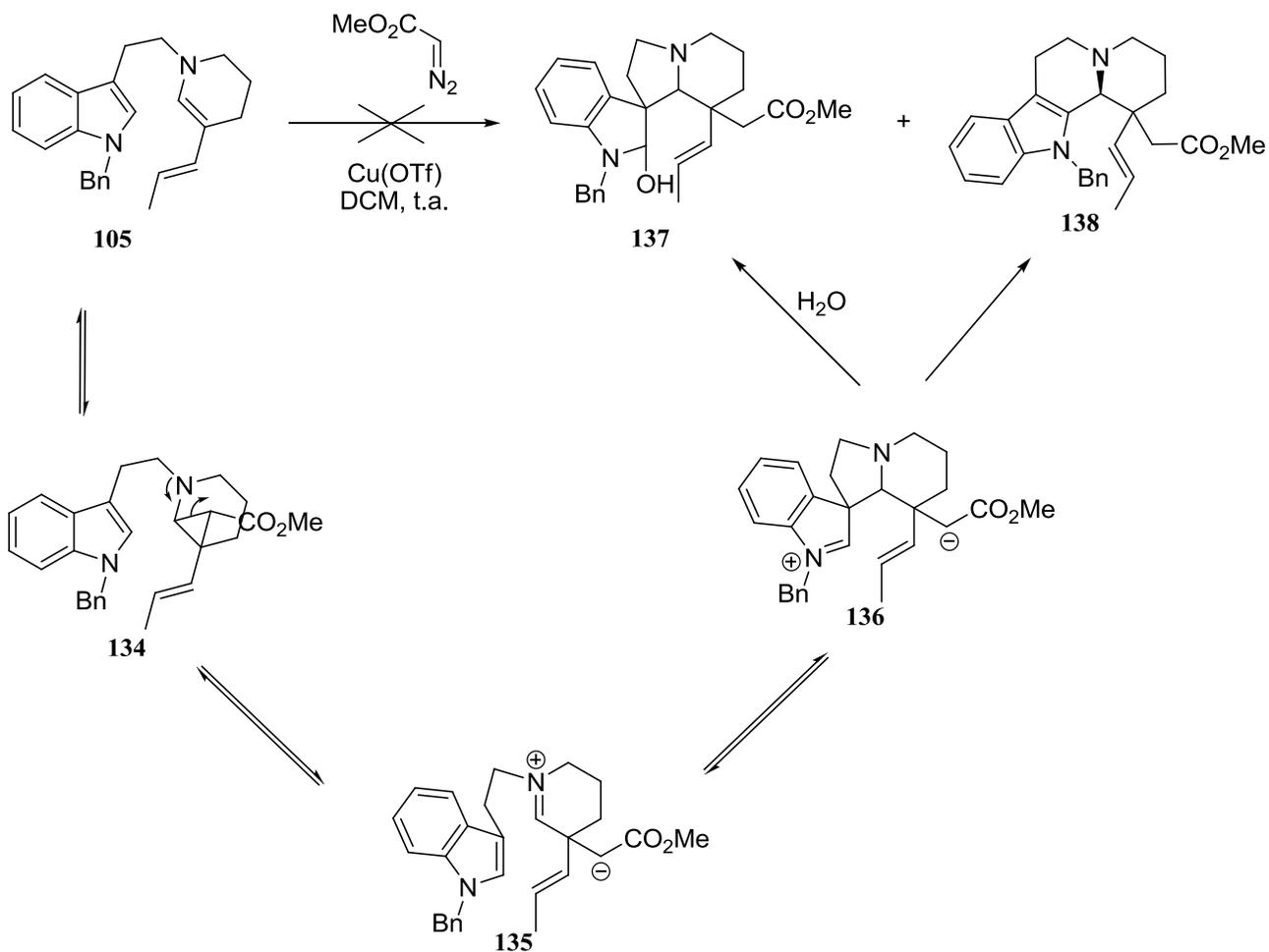


Schéma 40.

Pour terminer, puisque cette approche n'a mené à aucun des résultats escomptés, elle a été mise de côté pour permettre de se concentrer sur les métathèses d'alcynes présentées au chapitre suivant. Il serait tout de même intéressant de travailler sur la synthèse d'un diène oxydé en position terminale comme les diènes **74**, **75** et **76** du schéma 20. Il serait très intéressant d'effectuer des réarrangements avec des aminocarbènes de chrome en présence de ces diènes.

## CHAPITRE 2 : NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE BASÉE SUR LES MÉTATHÈSES D'ALCYNES

### 2.1. Introduction et généralités

La deuxième approche de synthèse est basée sur les métathèses d'alcynes. Au fil des années, plusieurs chercheurs se sont intéressés à ce type de réaction et ont testé différents métaux, hétéroatomes, ligands, etc. sur la structure **139** (schéma 41). Bien que les substrats avec lesquels cette réaction a été effectuée varient beaucoup, le mécanisme de réaction, tel qu'illustré dans le schéma 41, reste le même dans tous les cas.

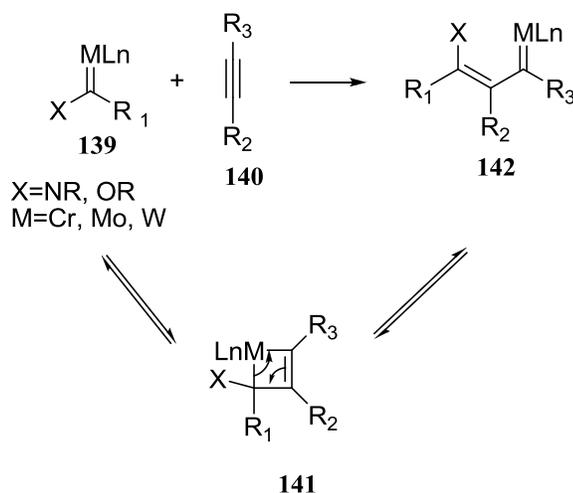


Schéma 41.

La première étape du mécanisme est encore une cycloaddition [2+2] entre le carbène de chrome et la triple liaison. Il y a alors formation du métallocyclobutène **141** qui, lui, peut ouvrir pour donner l'aminocarbène vinylogue **142**.

Le schéma 42 décrit un exemple rapporté de métathèse entre un aminocarbène de chrome et un alcyne publié par Rudler en 1989.<sup>30</sup> Il est important de noter que l'aminocarbène vinylogue **145** n'est pas isolé et ne l'est pas non plus avec aucun autre de leurs substrats. L'intermédiaire de réaction **145** est immédiatement impliqué dans une cycloaddition [2+1] formelle entre l'aminocarbène de chrome vinylogue et une double liaison terminale pour donner le produit final **146**.

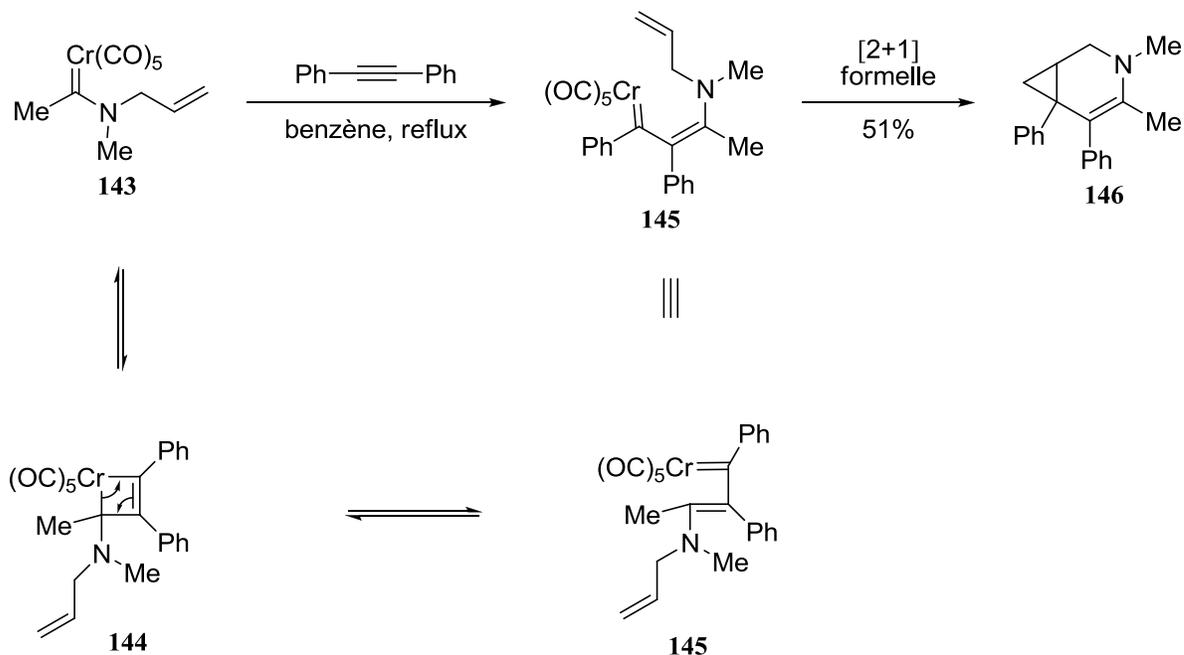


Schéma 42.

Les métathèses d'alcynes sont aussi connues pour engendrer des réactions secondaires. En effet, des insertions de CO, dont le mécanisme est illustré au schéma 43, ont été rapportées.<sup>31</sup> La première étape consiste en une cycloaddition [2+2] suivie d'une ouverture du métallocyclobutène. Cependant, l'aminocarbène vinylogue **150** n'est pas isolé et, lorsque ce dernier ne peut être impliqué dans une cycloaddition [2+1] formelle comme précédemment, une insertion de CO se produit pour donner le cétène **151**. Dans ce cas, un atome d'azote à proximité attaque le cétène, ce qui mène à la formation de l'intermédiaire cyclique **152**. Pour rééquilibrer les charges, un réarrangement de Stevens s'effectue pour donner le produit final **153**.

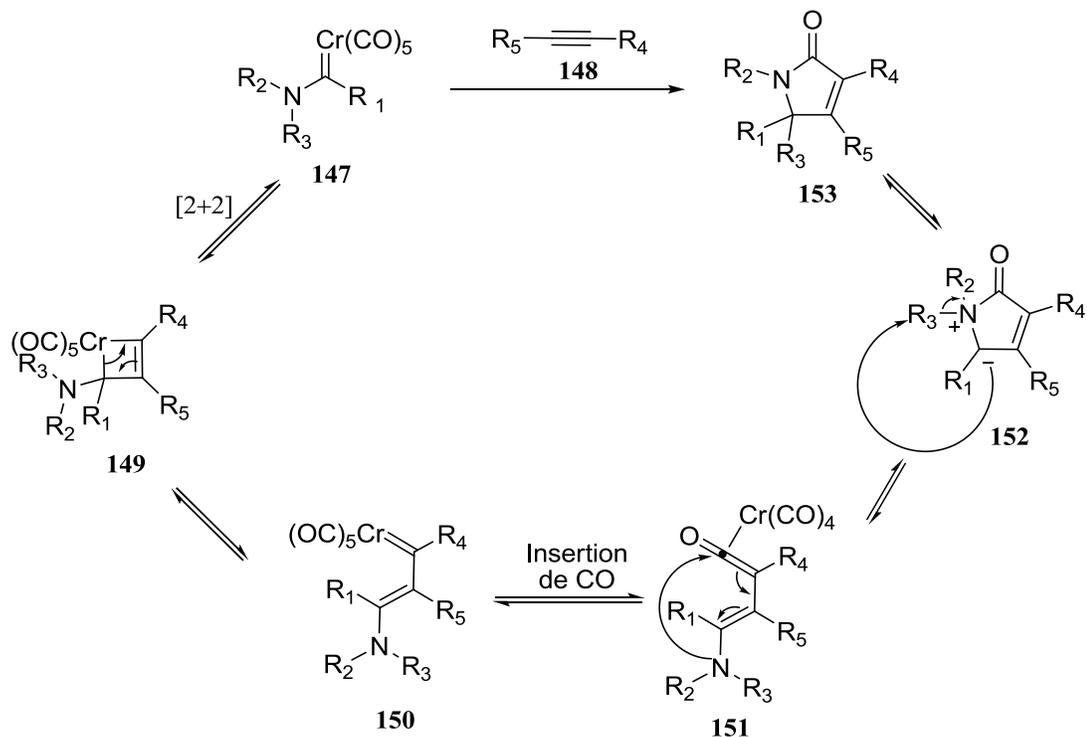
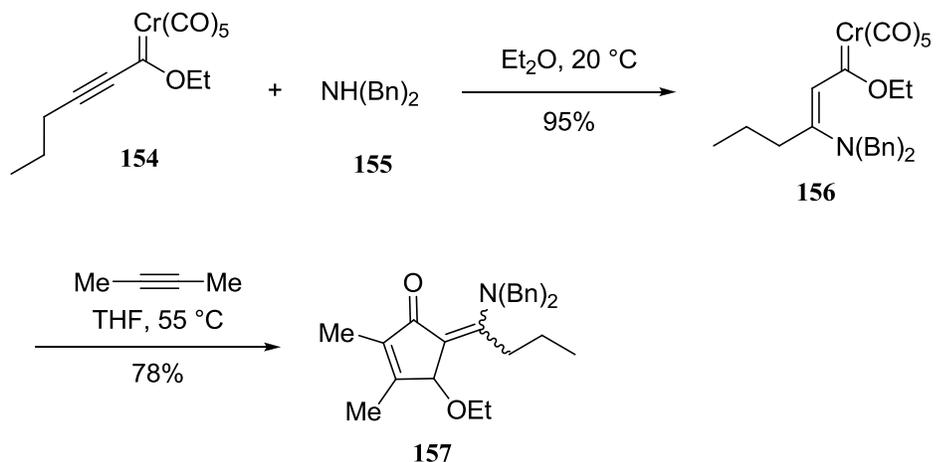


Schéma 43.

De Meijere et ces collaborateurs ont rapporté une réaction semblable en deux étapes.<sup>32</sup> La première consiste en la formation de l'alkoxycarbène vinylogue **156** (schéma 44). Bien qu'il ne soit pas formé par métathèse entre un carbène de chrome et un alcyne, l'intermédiaire **156** est aussi un aminocarbène de chrome vinylogue stable et, cette fois, isolable. Avec ce même composé, il est possible d'effectuer une métathèse avec un alcyne suivant le même mécanisme que celui présenté au schéma 41 pour donner le produit de cyclisation **157**. Cependant, le cétène formé ici se fait piéger par la double liaison qui est activée par le doublet d'électrons libres de l'azote. *Cet exemple démontre qu'il serait possible d'effectuer deux métathèses d'alcyne de façon consécutive puisque l'intermédiaire **156** pourrait être le produit obtenu à la suite d'une première métathèse d'alcyne.*



**Schéma 44.**

L'approche de synthèse proposée, présentée au schéma 45, impliquerait donc une métathèse d'alcynes pour former l'intermédiaire cyclique **159**. Tout d'abord une première métathèse intramoléculaire mènerait à l'intermédiaire **159**. Ensuite, une deuxième métathèse, cette fois-ci intermoléculaire, mènerait à l'intermédiaire **161**. Ce dernier pourrait finalement subir une cycloaddition [4+2] entre le diène et l'indole pour mener à l'intermédiaire pentacyclique **162**.

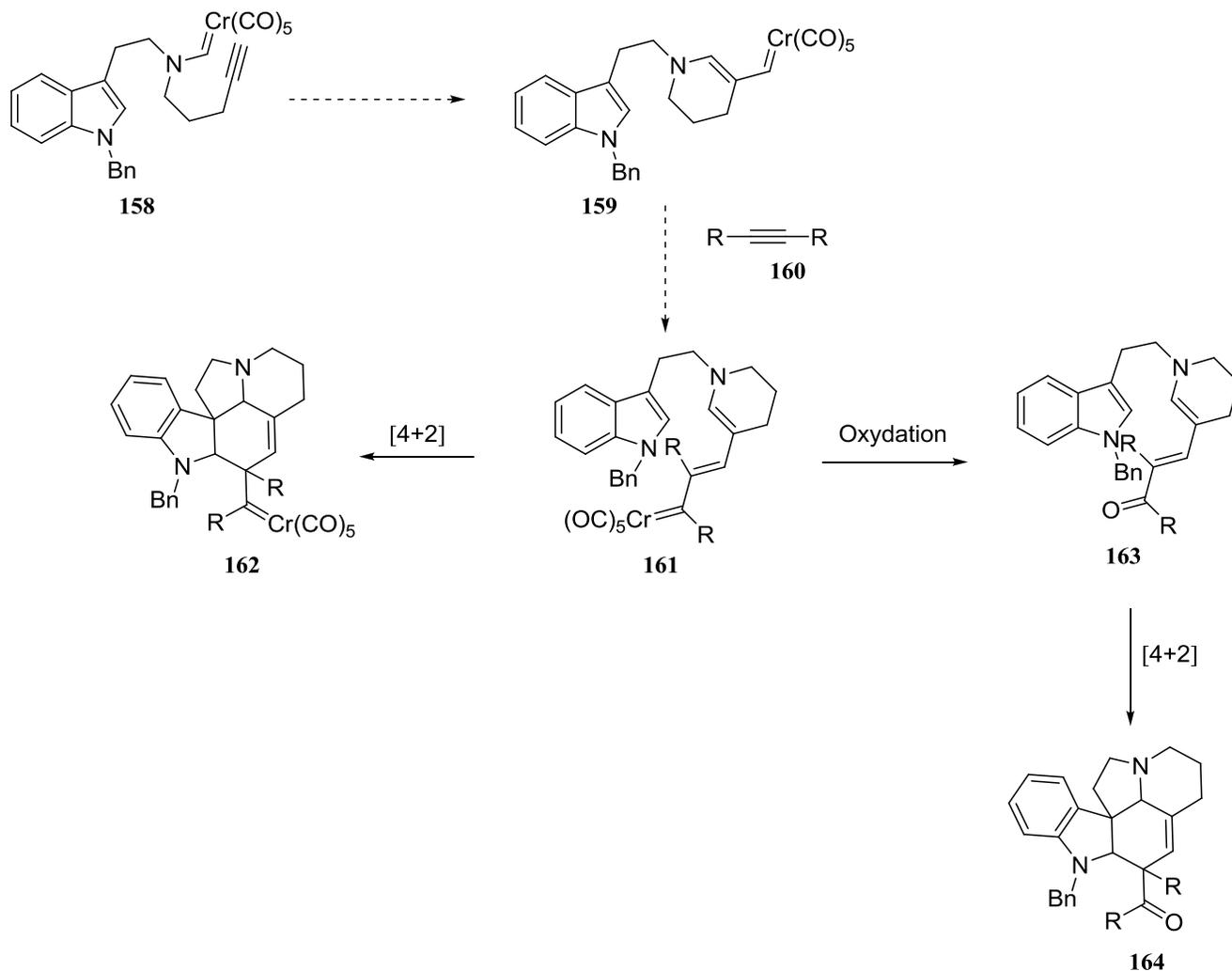
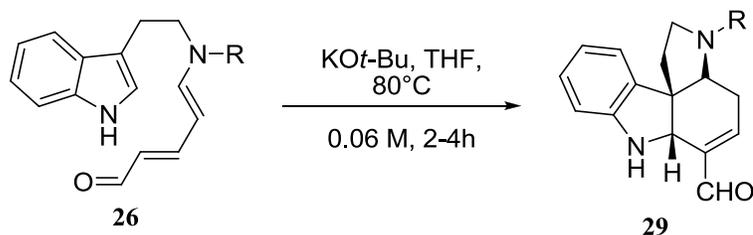


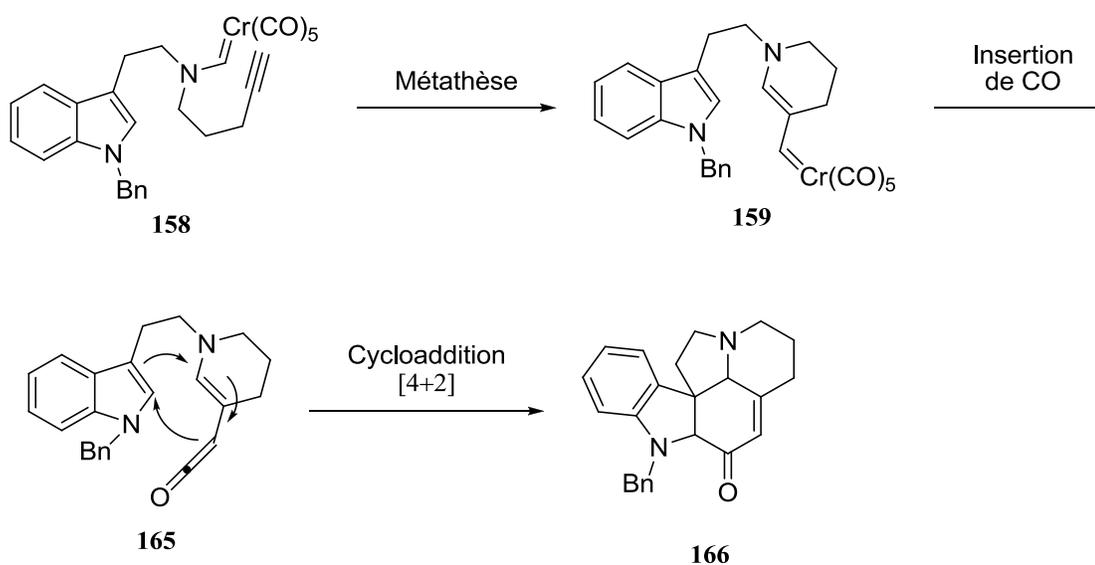
Schéma 45.

La cycloaddition [4+2], proposée dans le schéma 45 ci-haut, est basée sur les travaux de Vanderwal et ses collaborateurs qui rapportent la cyclisation du schéma 46 (schéma 6, p.9) entre un aldéhyde de Zincke et un indole.<sup>33</sup> Dans le cas où la cycloaddition ne serait pas observée avec le carbène de chrome, il serait possible de passer de l'intermédiaire **161** à l'intermédiaire **163** en oxydant le carbène de chrome à l'aldéhyde.<sup>34</sup> Se faisant, un système comparable à celui de Vanderwal serait obtenu et permettrait la cyclisation menant à l'intermédiaire pentacyclic **164**.



**Schéma 46.**

Si une insertion de CO devait se produire suivant la première métathèse d'alcyne de notre substrat **159**, le cétène **165** du schéma 47 serait alors obtenu et la deuxième métathèse ne serait plus possible. Toutefois, le produit formé pourrait tout de même être utile. On pourrait alors imaginer une cycloaddition de type [4+2] entre l'indole et l'énaminocétène **165** pour obtenir le produit **166**.



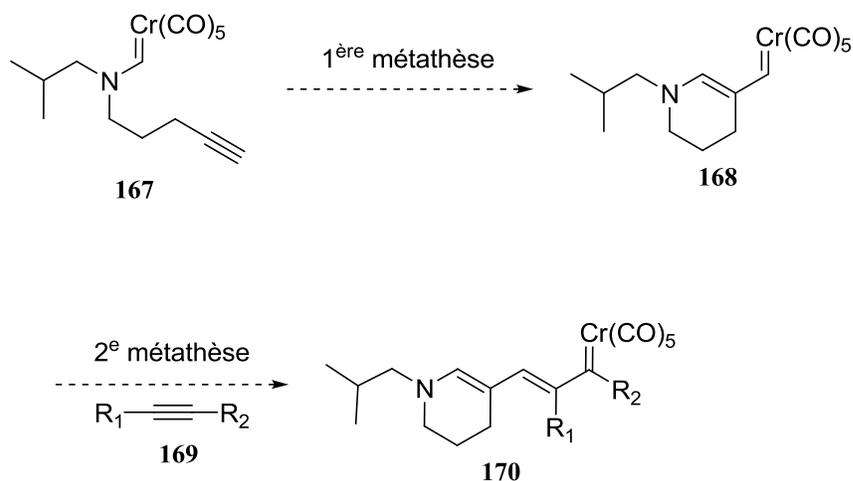
**Schéma 47.**

Ce type de réaction entre un énaminocétène ou un cétène vinylogue et un indole n'est pas retrouvé dans la littérature.

## 2.2. Synthèse des formamide-alcynes

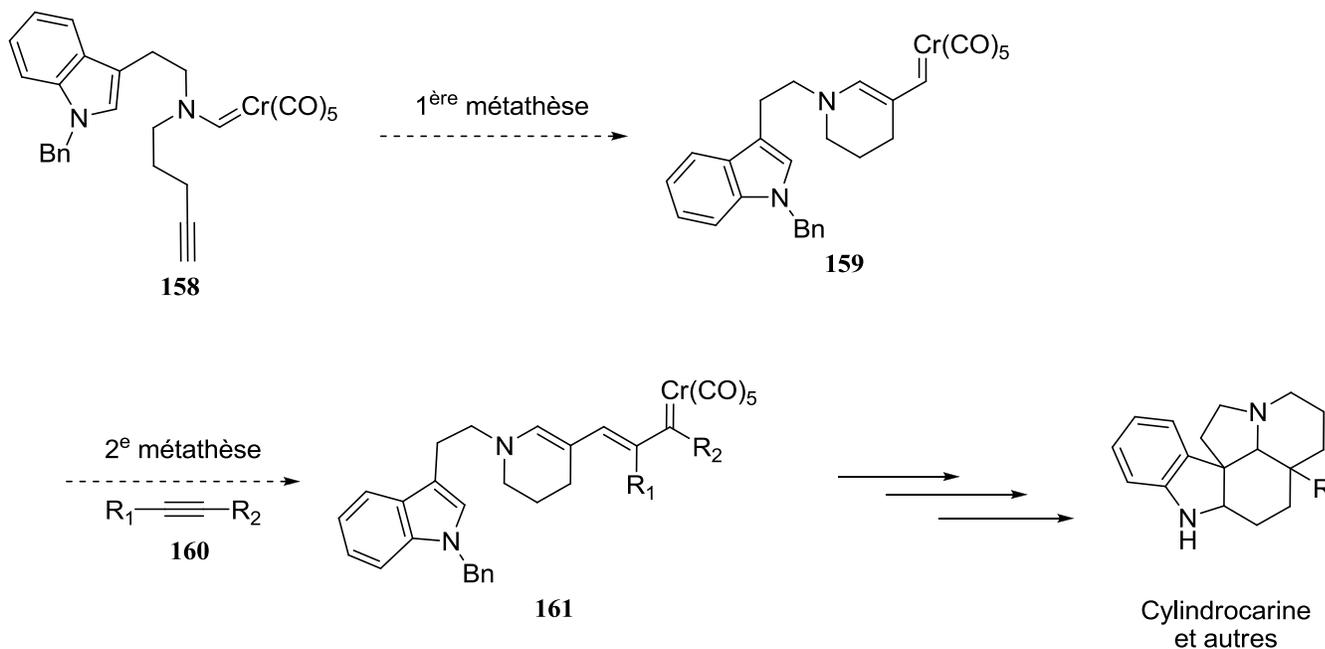
Dans le but d'effectuer la double métathèse d'alcynes décrite ci-dessus, un substrat modèle **167** a été pensé. Tel qu'illustré dans le schéma 48, ce substrat permettrait dans un premier temps de déterminer s'il est possible d'isoler l'intermédiaire **168** formé après la première métathèse et aussi de déterminer quels

alcyne pourraient être utilisés pour effectuer une deuxième métathèse. Pour ce faire, l'aminocarbène de chrome **167** a été choisi en raison de la rapidité de sa synthèse.



**Schéma 48.**

Dans un deuxième temps, cette méthodologie serait appliquée au substrat **158** du schéma 49, portant un indole protégé au lieu de l'*iso*-butylamine, dans le but de se rapprocher de la structure de la cylindrocarine.



**Schéma 49.**

### 2.2.1 Substrat modèle

Tout d'abord, le substrat modèle **175** a été synthétisé dans le but de déterminer si l'alcyne libre pouvait survivre aux conditions de formation du carbène. En effet, l'alcyne porte un proton relativement acide, avec un pKa d'environ 25.<sup>35</sup> La crainte était qu'en présence du dianion chromate de pentacarbonyle, ce dernier déprotonne l'alcyne au lieu d'attaquer le carbonyle. Premièrement, l'*iso*-butylamine a été formylée avec du formiate d'éthyle afin d'obtenir le composé **172** du schéma 50 en rendement quantitatif. Ce formamide a ensuite été alkylé avec le 5-iodopentyne qui avait préalablement été obtenu en effectuant une réaction d'Appel sur l'alcool correspondant.<sup>36</sup> Le formamide **175** a été soumis aux conditions de formation de carbène de chrome et les craintes ont été confirmées, car aucun produit **167** n'a été récupéré.

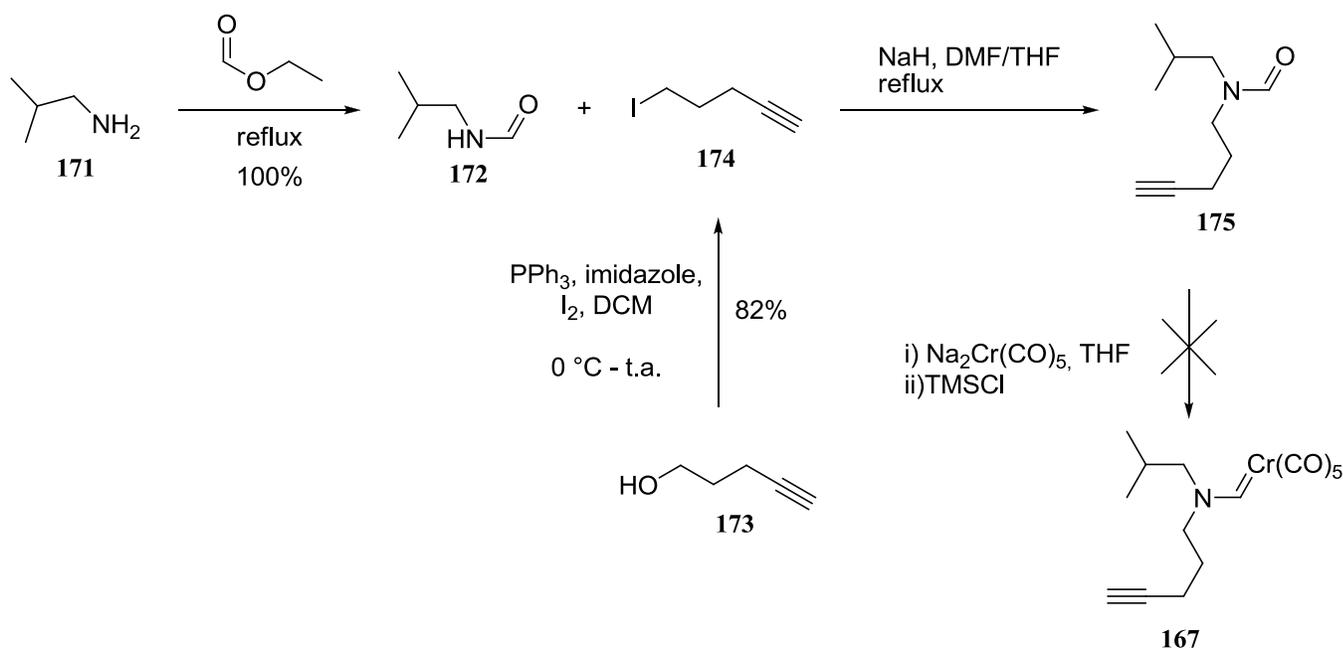


Schéma 50.

Le proton de l'alcyne posant problème, une protection de la triple liaison était de mise. Un groupement triméthylsilyle (TMS) a été choisi comme groupement protecteur puisqu'il est facile à installer, facile à enlever en présence de TBAF et aussi parce que, selon les travaux de Kevin Assouvie, un TBS a déjà été utilisé avec succès pour protéger une triple liaison lors de la formation d'un aminocarbène de chrome.<sup>37</sup> Ce résultat démontre que les groupements silyles sont compatibles avec les conditions de formation de carbène de chrome. Ayant le formamide **175** en main, les conditions de protection ont été tentées.<sup>38</sup> Cependant, le produit **176** n'a pas été obtenu et le produit de départ n'a pu être récupéré (schéma 51). Le

spectre  $^1\text{H}$  RMN brut montre la disparition du proton formamide, donc décomposition de ce dernier. Il se pourrait que le  $n\text{-BuLi}$  attaque le carbonyle au lieu de déprotoner l'alcyne.

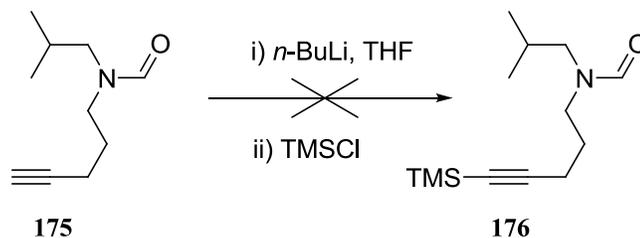


Schéma 51.

Puisqu'il était impossible de protéger directement le formamide **175**, l'alcyne a préalablement été protégé sur l'alcool de départ, le pent-4-yn-1-ol, en utilisant les conditions de Goswami pour obtenir l'alcool **177** (schéma 52).<sup>38</sup>. Ce dernier a ensuite été soumis aux conditions d'Appel, ce qui a permis l'obtention de l'iodure **178**.

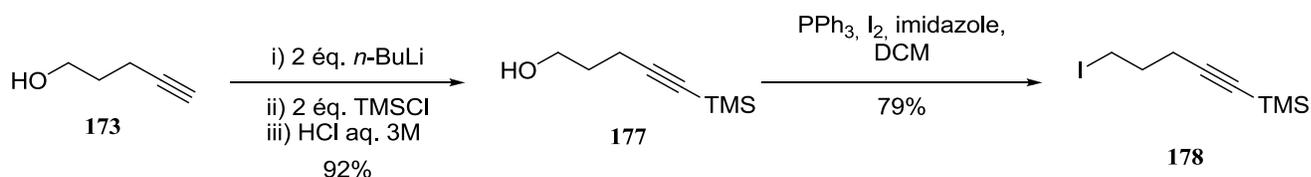
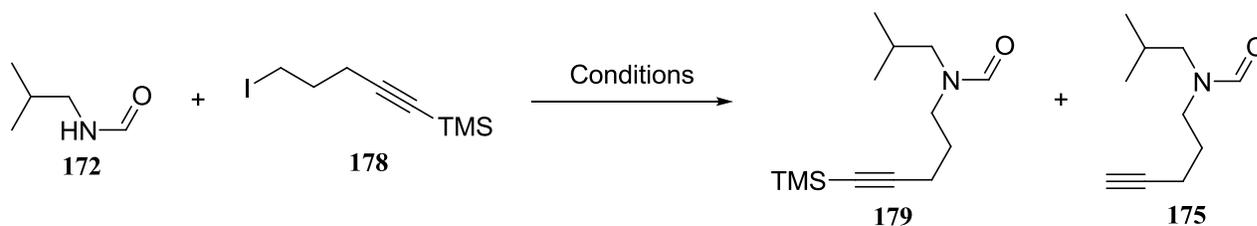


Schéma 52.

Lorsque les mêmes conditions d'alkylation que pour le composé **175** ont été utilisées, l'alkylation du formamide a été observé (tableau 1). Cependant, il y avait perte du groupement protecteur TMS. Plusieurs conditions inscrites dans le tableau 1 ont été tentées. Tout d'abord, la base a été changée (entrées 1 et 2), mais toujours sans succès. Puis a été émise l'hypothèse que la haute température de la réaction pourrait causer la perte du TMS. Pour faciliter la réaction et compenser pour la plus basse température, de l'éther couronne a été ajouté au mélange réactionnel, menant à la formation du produit désiré **179** avec un rendement de 44%. Lors d'un autre essai, l'addition de l'iodure a été effectuée à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  et a mené à une hausse de rendement à 65%.

**Tableau 1.** Alkylation de l'alcyne protégé



Entrée	Conditions	Résultat
1	NaH, DMF/THF, reflux	54% <b>175</b>
2	KHMDS, THF, reflux	42% <b>175</b>
3	KHMDS, 18-C-6, THF, t.a.	44% <b>179</b>
4	i)KHMDS, 18-C-6, THF, t.a. ii) iodure <b>178</b> , 0 °C	65% <b>179</b>

En même temps, le substrat dérivé de la tryptamine **183** a aussi été synthétisé. Les synthèses précédentes avec la tryptamine ayant été difficiles (voir page 26, chapitre 1), une nouvelle approche se basant sur les travaux du professeur Snyder a été tentée.<sup>39</sup> La formylation préalable de l'amine ne semble pas possible, puisque les deux azotes ont alors des pKa trop semblables pour être différenciés. La benzylation de l'indole ne semble pas être une stratégie plus viable, puisque qu'un mélange difficilement séparable de benzylation sur l'indole et sur l'amine a été obtenu. Néanmoins, en utilisant la méthode de Snyder, qui consiste à protéger l'amine avec un groupement Boc, il est possible de benzyler sélectivement l'indole.

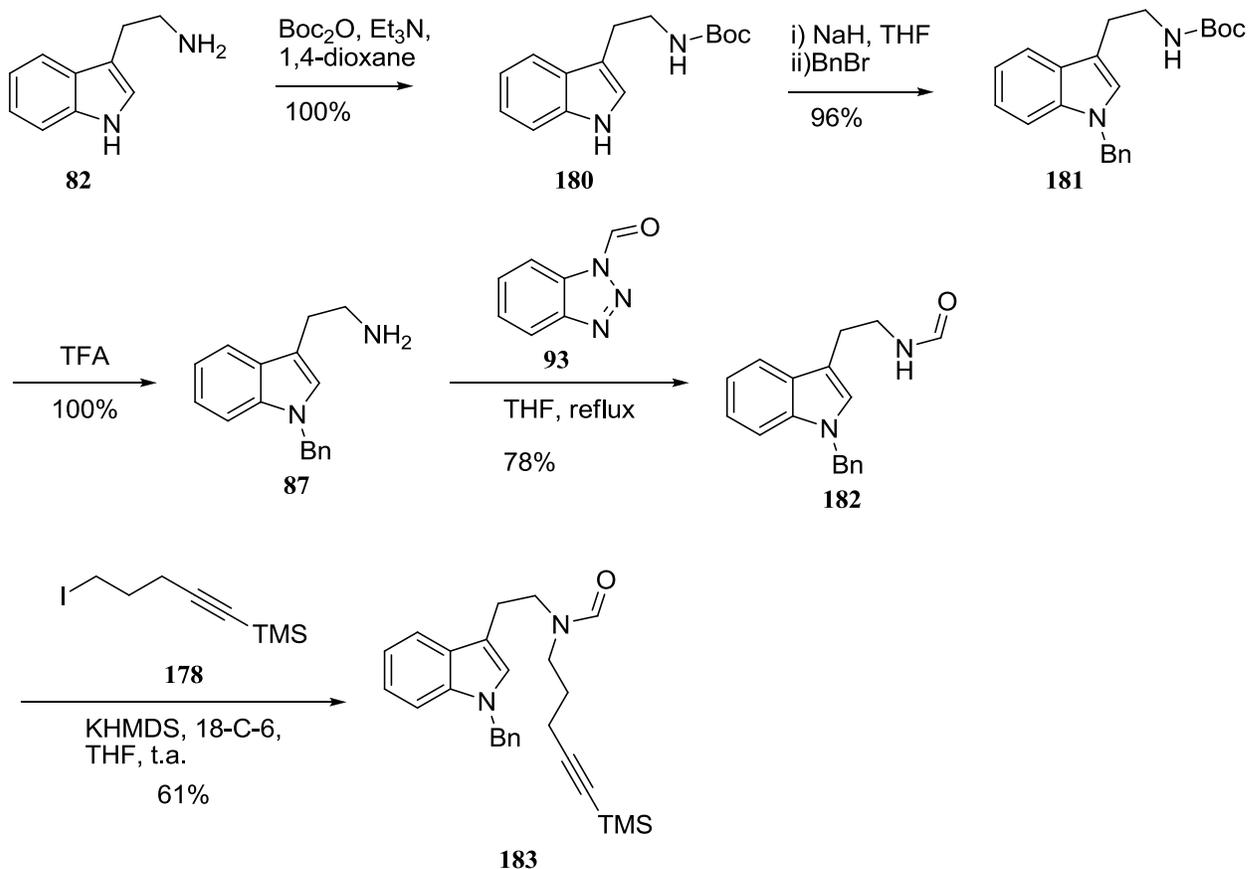


Schéma 53.

Tel qu'illustré dans le schéma 53, l'amine primaire de la tryptamine est protégée par un groupement *t*-butoxycarbonyl (Boc). Puis, l'indole a été *N*-alkylé avec du bromure de benzyle. Par la suite, le groupement Boc a été clivé avec du TFA puis remplacé par un groupement formamide pour donner le substrat **182**. En utilisant les conditions préalablement trouvées pour l'alkylation avec le bromure contenant la triple liaison protégée, le produit **183** a été obtenu avec un rendement de 61%.

Les deux substrats **179** et **183** ont par la suite été soumis séparément aux conditions de formation de carbène de chrome, tel qu'illustré au schéma 54. Tel que prévu, la protection de l'alcyne permet l'obtention des aminocarbènes de chrome attendus, **184** et **185**, respectivement. Avant de passer aux essais de métathèses, les alcynes devaient être déprotégés. Les substrats **184** et **185** ont été traités avec du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) pour obtenir les aminocarbènes de chrome **167** et **158**, possédant la fonction alcyne déprotégée.

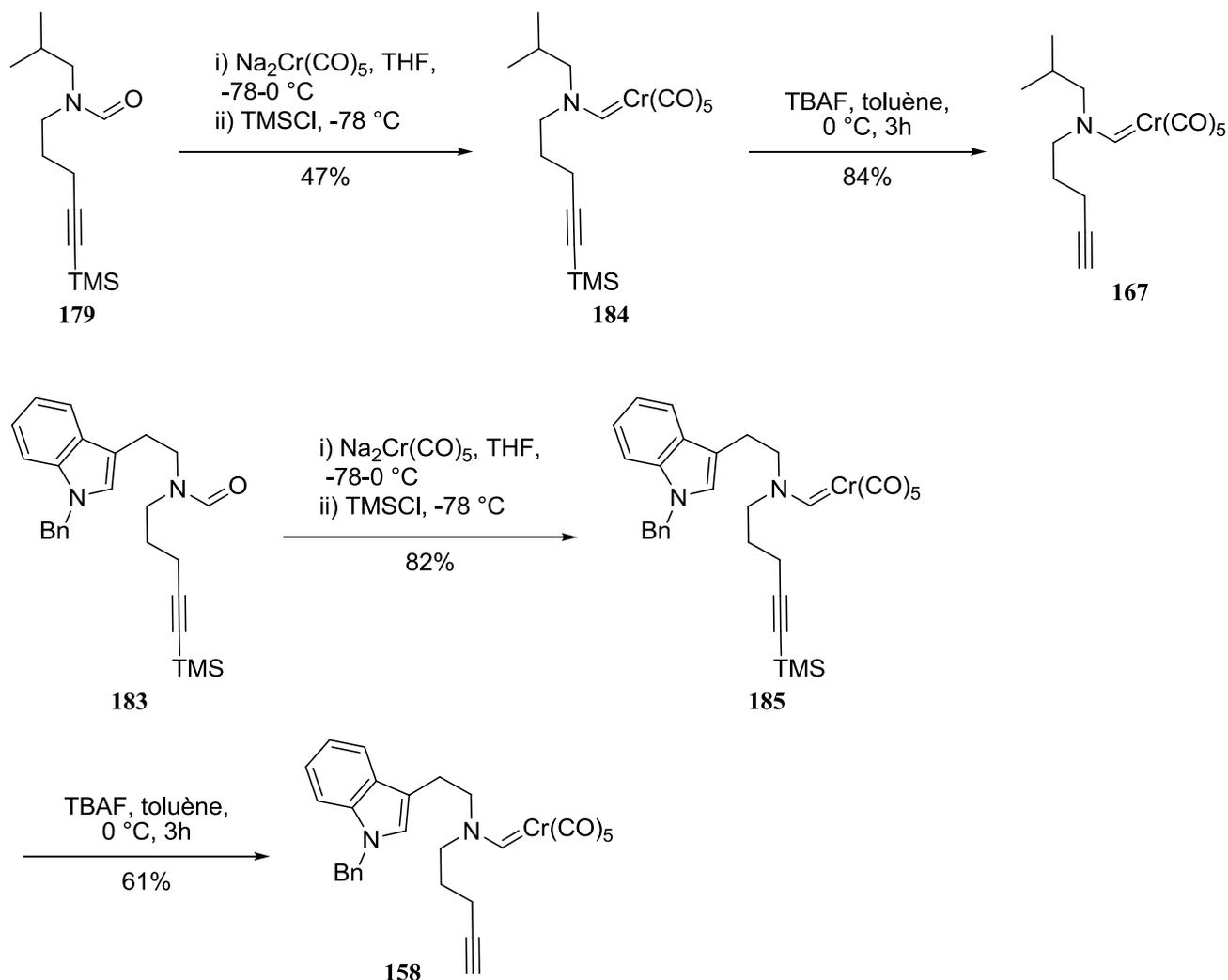


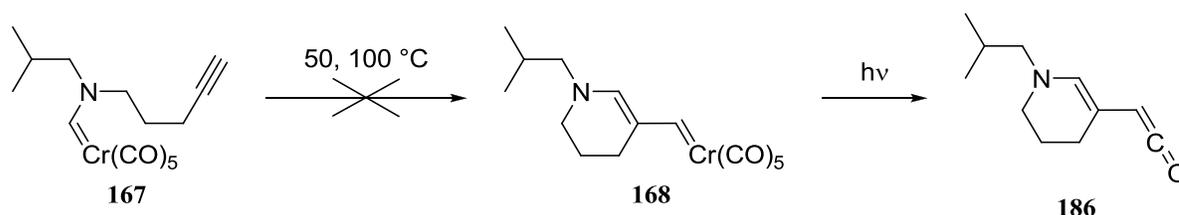
Schéma 54.

### 2.3. Essais de métathèses

Les premiers essais de métathèses ont été effectués sur le substrat modèle **167**, dans le but de trouver des conditions permettant d'isoler l'intermédiaire **168**, ou de l'observer par RMN, afin de confirmer que la première métathèse se produit. Cependant, il s'agit d'un aminocarbène vinylogue et aucun intermédiaire de ce type n'a été isolé auparavant. Sa stabilité reste à démontrer. Les données du tableau 2 représentent tous les essais effectués pour isoler ce complexe **168**. Cependant, aucun de ces essais n'a permis de démontrer que le composé **168** était bel et bien formé. Pour chaque essai, la température a été augmentée par incréments de  $50^\circ\text{C}$  jusqu'à l'observation de la disparition du produit de départ. Plusieurs solvants

ont été essayés, tout d'abord le toluène (entrée 1). Ensuite, pour chaque solvant deux essais ont été effectués, soit sans PPh<sub>3</sub> (entrées 2, 5, 7) et avec PPh<sub>3</sub> (entrées 3, 6, 8). La triphénylphosphine a été ajoutée afin de faciliter la réaction et de permettre de diminuer les températures de réaction (c.f. section I.2.2, p. 12), mais ce, encore une fois sans succès. L'essai de l'entrée 4 a été effectué en présence de lumière visible pour essayer de provoquer l'insertion de CO.<sup>40</sup> En effet, la lumière visible peut en principe favoriser la formation d'un cétène **186**. Toutefois, même si une insertion CO s'était produite, le sort du cétène **186** est incertain, ce qui pourrait expliquer pourquoi seulement de la décomposition est observée.

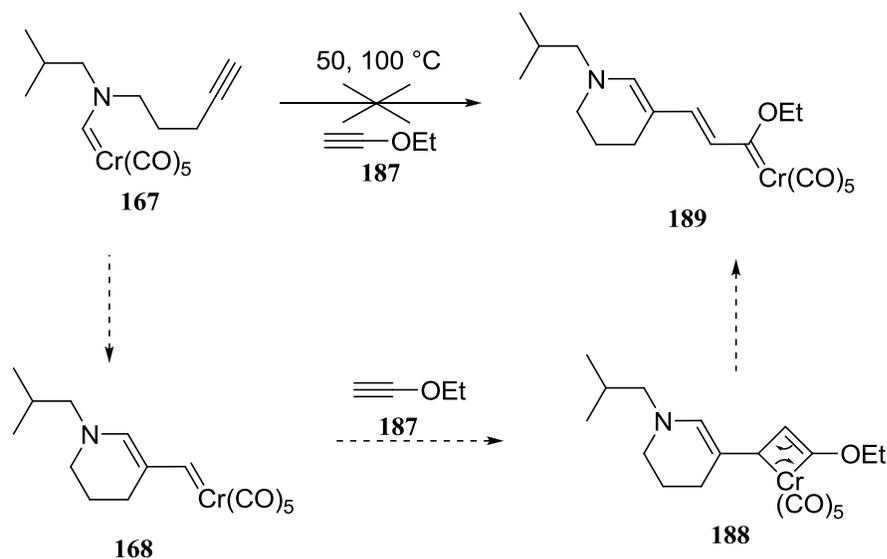
**Tableau 2.** Conditions de métathèse de l'alcyne **167** seul



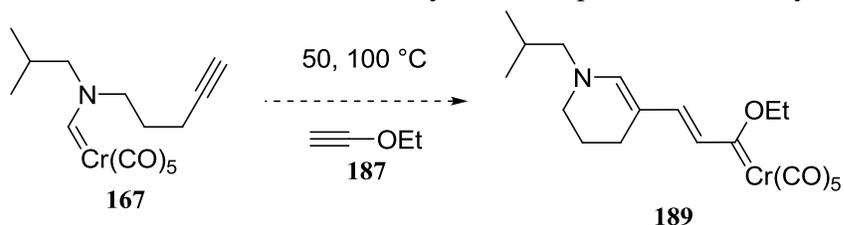
Entrée	Solvant	Autre réactif	hv	Résultat
1	Toluène			Décomposition
2	Hexanes			Décomposition
3	Hexanes	PPh <sub>3</sub>		Décomposition
4	Hexanes	PPh <sub>3</sub>	visible	Décomposition
5	DCM			Décomposition
6	DCM	PPh <sub>3</sub>		Décomposition
7	CH <sub>3</sub> CN			Décomposition
8	CH <sub>3</sub> CN	PPh <sub>3</sub>		Décomposition

Vu l'incertitude concernant sa stabilité et dans le but de piéger l'intermédiaire **168** après la première métathèse, un alcyne a été ajouté au milieu réactionnel. Cet alcyne a été bien choisi puisque, en réagissant avec l'aminocarbène de chrome vinylogue **168**, il donnerait un alkoxy carbène de chrome **189**. Ce dernier démontre en général une stabilité comparable à celle des aminocarbènes de chrome. Les données du

tableau 3 décrivent les conditions tentées dans le but d'obtenir l'alkoxycarbène **189**. Toutefois, de nouveau, aucun produit de métathèse n'est obtenu. Seulement trois essais dans un mélange d'hexanes ont été effectués, sans ou avec triphénylphosphine (entrées 1 et 2, respectivement) ou en présence de lumière (entrée 3), mais pour chacune d'entre eux, le résultat a été le même.



**Tableau 3.** Conditions de métathèse de l'alcyne **167** en présence d'éthoxyacétylène **187**



Entrée	Solvant	Autre réactif	hv	Résultat
1	Hexanes			Décomposition
2	Hexanes	PPh <sub>3</sub>		Décomposition
3	Hexanes	PPh <sub>3</sub>	visible	Décomposition

Ne sachant pas si l'échec des derniers essais était dû à la première ou à la deuxième métathèse, nous avons tenté de piéger, de façon intermoléculaire, l'aminocarbène de chrome vinylogue **168** avec une

double liaison. L'alcène **190** a été choisi de façon à ce qu'en effectuant l'ouverture du cyclobutène **191** résultant, un diénoate d'éthyle serait obtenu, ce qui s'avérerait très utile pour la réaction de Diels-Alder subséquente dont nous avons discuté à la section 1.1 (c.f. p. 48). De plus, le diéthoxycarbène de chrome **193** serait obtenu. Ce dernier a été rapporté auparavant et s'est avéré très stable. La formation de ce produit aurait donc constituée la force motrice de la réaction. Malheureusement, l'ajout de l'énoate **191** au mélange réactionnel n'a pas permis l'obtention du produit **192**. Deux essais dans le toluène (entrées 1 et 2), avec et sans PPh<sub>3</sub> respectivement, ont été effectués dans le but de pouvoir facilement éliminer le diéthoxycarbène de chrome. En effet, le toluène complexe le chrome ce qui permet d'obtenir un produit propre, sans résidu de chrome puisque ce dernier se retrouve sur le toluène. Deux autres essais dans un mélange d'hexanes (entrées 3 et 4), avec et sans PPh<sub>3</sub> respectivement, ont été effectués dans le but de déterminer si un alcane comme solvant serait plus efficace qu'un solvant aromatique. Malheureusement, aucun de ces essais n'a permis l'obtention du produit désiré. Il se pourrait donc que la première métathèse ne se produise tout simplement pas.

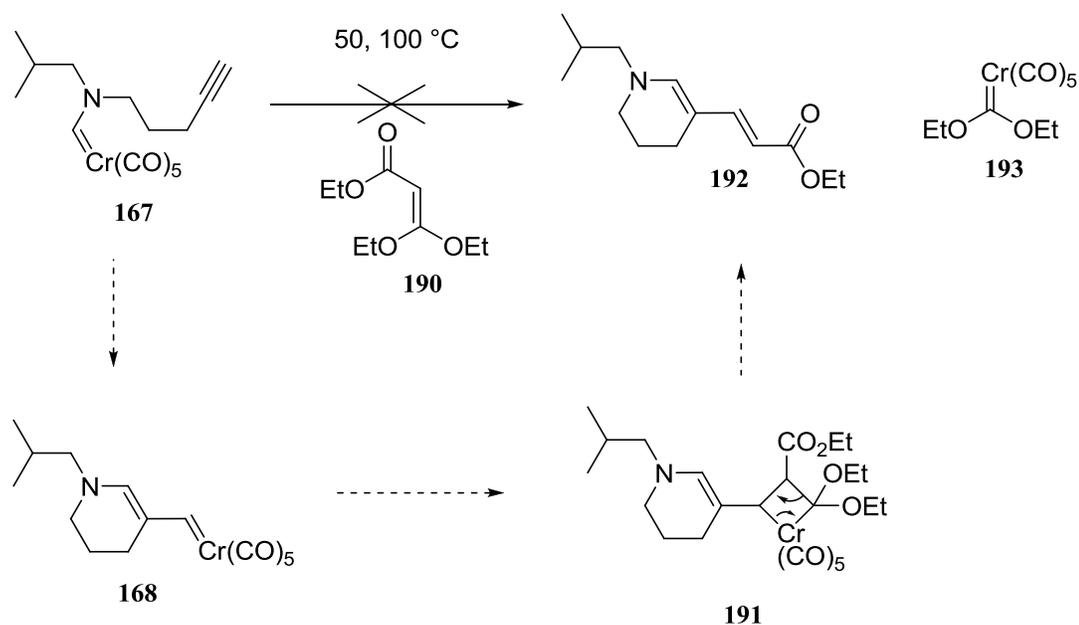
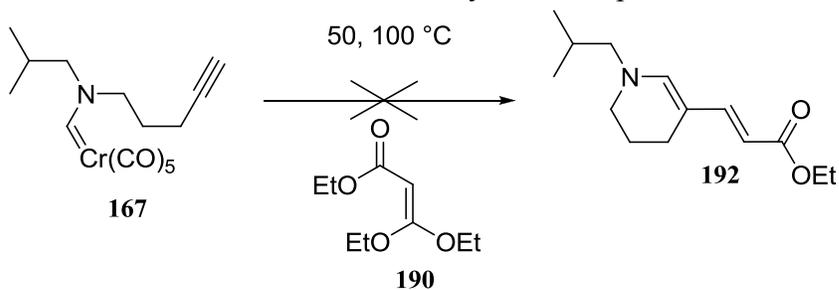


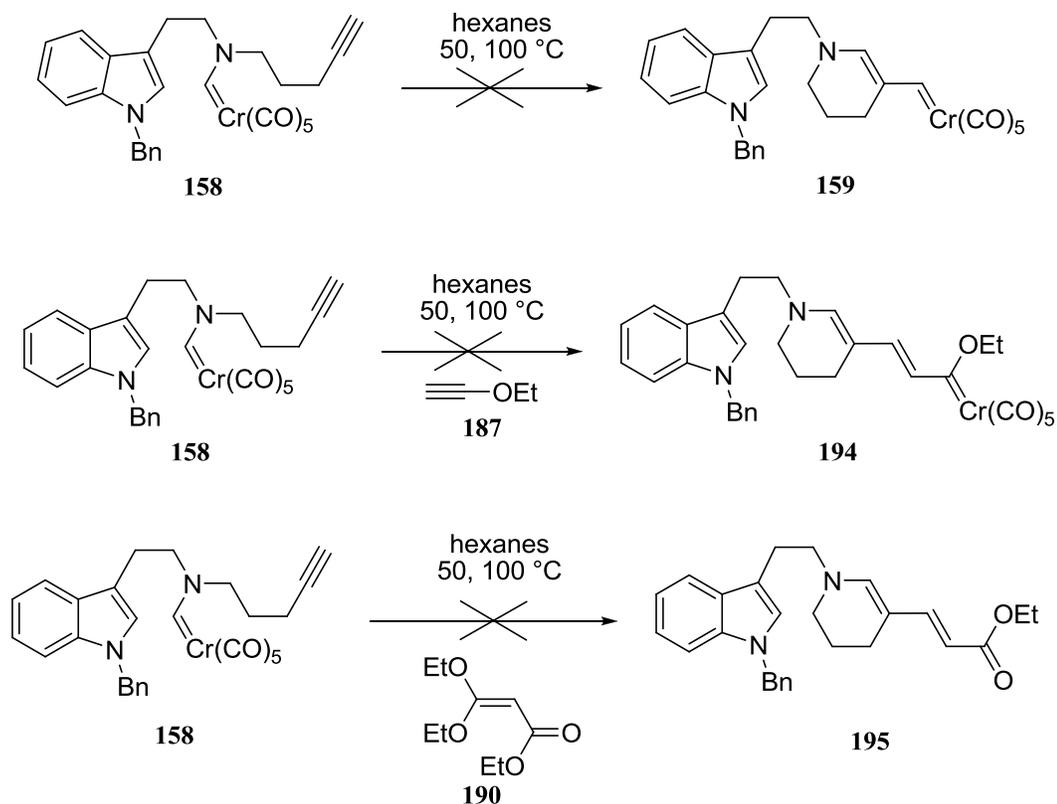
Schéma 56.

**Tableau 4.** Conditions de métathèse de l'alcyne **167** en présence de l'énoate **190**



Entrée	Solvant	Autre réactif	Résultats
1	Toluène		Décomposition
2	Toluène	PPh <sub>3</sub>	Décomposition
3	Hexanes		Décomposition
4	Hexanes	PPh <sub>3</sub>	Décomposition

Malgré le fait que les essais effectués sur le substrat modèle n'aient donné aucun résultat concluant, d'autres essais ont été effectués sur l'aminocarbène de chrome portant un indole **158** tel qu'illustré au schéma 57. Toutefois, comme pour le substrat modèle, aucun de ces essais n'a donné le produit attendu.



**Schéma 57.**

Nous avons considéré deux possibilités : soit la première métathèse ne se produit pas, soit l'aminocarbène formé est trop instable et se dégrade. La deuxième hypothèse impliquerait aussi que la métathèse intermoléculaire ne fonctionne pas. Pour vérifier la première hypothèse, un substrat test qui permettrait de piéger l'aminocarbène vinylogue avec une double liaison pour effectuer une cycloaddition [2+1] intramoléculaire a été synthétisé. Ce substrat-test est un ényne. Pour le synthétiser, le 4-pentyn-1-ol protégé **196** a été alkylé avec du 5-bromopentène puis l'alcool a été déprotégé pour donner le produit **197** (schéma 58). Ce dernier a été soumis aux conditions d'Appel pour donner l'iodure **129**. Le formamide **172** a été alkylé avec ce même iodure pour donner le formamide **199**.

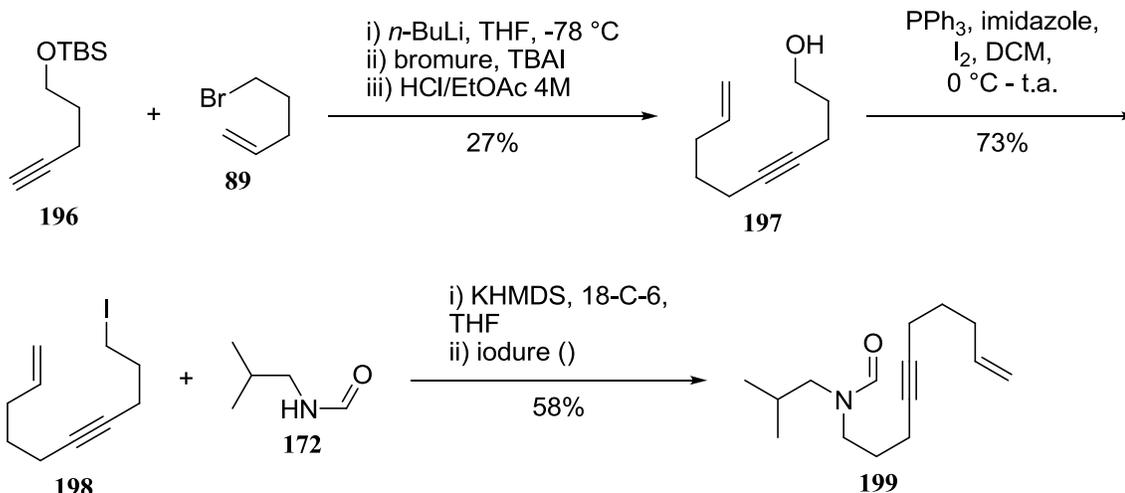


Schéma 58.

Le formamide **199** a ensuite été soumis aux conditions de formation de carbène de chrome pour mener à l'aminocarbène **200** avec un excellent rendement (schéma 59). Lorsque chauffé dans le toluène, le produit de cyclisation **201** a été obtenu, ce qui démontre que la métathèse d'alcyne s'est produite et que l'aminocarbène vinylogue a été piégé par une cycloaddition [2+1] formelle avec la double liaison terminale.

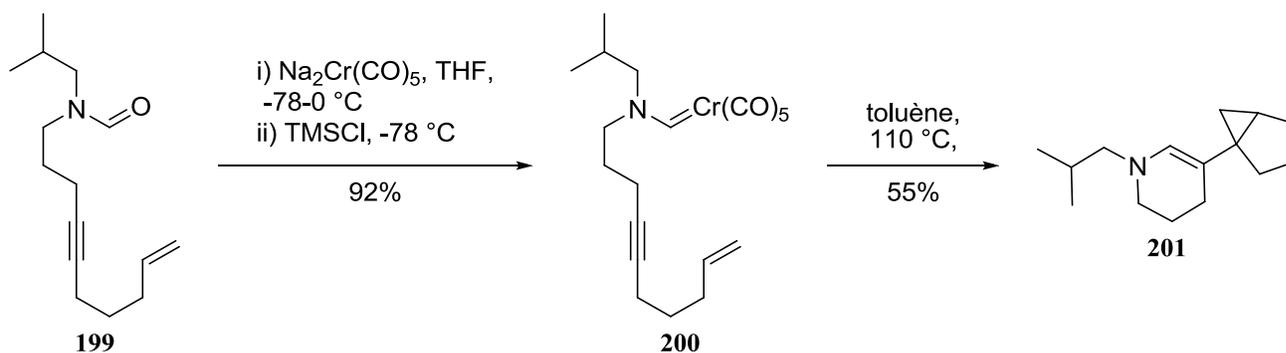


Schéma 59.

Malgré le fait que ce résultat soit encourageant, il s'agit d'un système bien différent de ce qui avait été tenté précédemment. En effet, il y a des précédents de métathèse entre des aminocarbènes de chrome et des énynes tel que l'exemple rapporté par Mori *et al.* et présenté au schéma 60.<sup>41</sup> Il est intéressant de noter que lorsque l'alcyne est terminal, une seule régiochimie de réaction est observée. Effectivement, l'alcyne peut se placer de deux façons pour effectuer la cycloaddition-[2+2] avec le chrome pour mener à la formation des deux intermédiaires régioisomériques **206** et **208**. Après l'ouverture du

métallocyclobutène et la cycloaddition avec la double liaison terminale, deux produits auraient pu être obtenus, soit **204** et **205**. Pourtant, seul le produit **204** a été obtenu. Il s'agit ici d'un mécanisme à 3 étapes : La formation du metallocyclobutène, l'ouverture du metallocyclobutène et le piégeage du carbène de chrome vinylogue. Si la 1<sup>ère</sup> étape est l'étape déterminante, ce résultat indique que lorsque l'alcyne réagit de manière intermoléculaire avec le carbène de chrome, la régiochimie qui place le proton à l'opposé de l'atome de chrome est privilégiée (intermédiaire **207**) et le produit **204** est formé en exclusivité. Cependant, si les deux premières étapes sont rapides et que la 3<sup>e</sup> étape est l'étape déterminante, ce résultat démontre seulement que la barrière pour la formation de **204** est plus basse que celle de la formation de **205**. Ainsi, l'argument de régiochimie repose sur l'hypothèse que la formation du metallocyclobutène est l'étape déterminante.

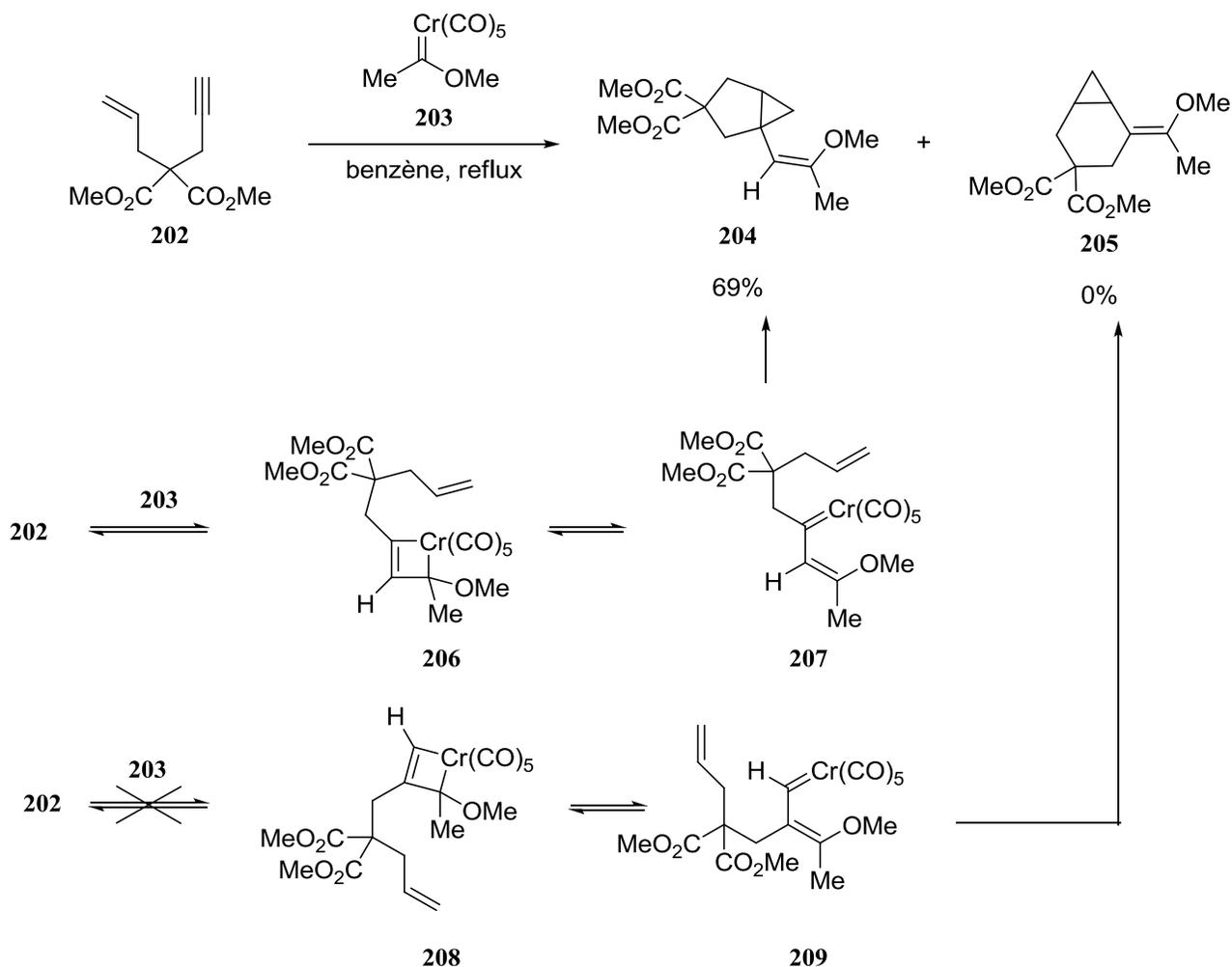
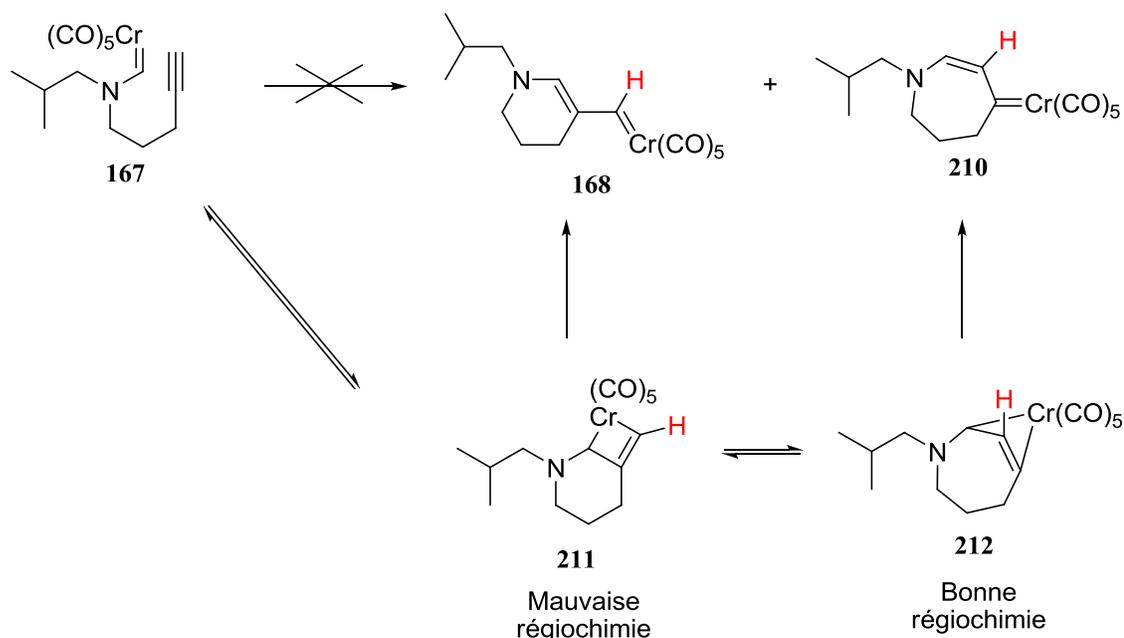


Schéma 60.

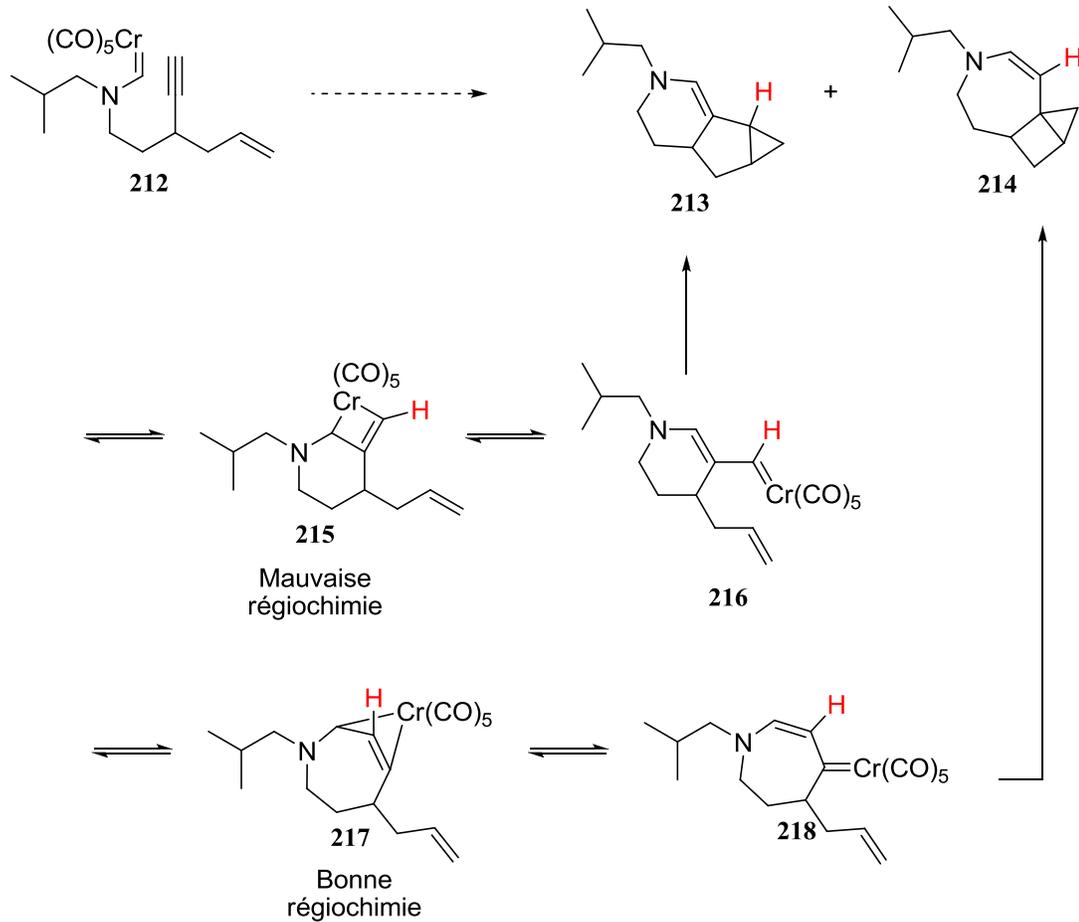
Ce qui est intéressant de l'exemple de Mori, c'est que la réaction s'effectue avec un *ényne terminal*. Il y a donc la possibilité d'obtenir deux produits différents provenant de deux régiochimies différentes. Dans le cas de l'aminocarbène **200**, la réaction est effectuée avec une triple liaison *non-terminale* (schéma 59).<sup>41</sup> Les deux groupements liés sur la triple liaison de l'aminocarbène de chrome **200** sont des CH<sub>2</sub>. Ainsi, le problème de régiochimie ne s'applique pas pour cet exemple en particulier. Cependant, le substrat du schéma 61 ci-dessous possède une triple liaison terminale. Si l'hypothèse qu'une seule régiochimie soit favorisée est émise, le substrat modèle **167** est placé de façon à cycliser avec l'aminocarbène de chrome avec la 'mauvaise' régiochimie. Tel qu'illustré au schéma 61, pour cycliser avec la même régiochimie que dans l'exemple de Mori, le métallocyclobutène **212** doit être formé. Ce dernier est un intermédiaire ponté sur un cycle à sept membres, avec une double liaison en tête de pont. En d'autres mots, il doit former un système tendu. Le substrat pourrait donc, soit cycliser avec une régiochimie non favorable, ou former un métallocyclobutène haut en énergie. Si cette hypothèse s'avère confirmée, cela pourrait expliquer pourquoi cette cyclisation est difficile.



**Schéma 61.**

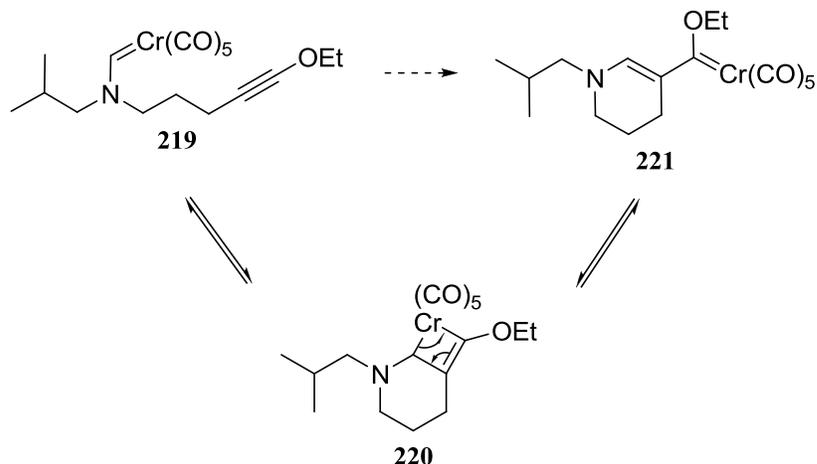
Le fait qu'aucun produit de cyclisation n'a été obtenu à partir de **167** peut être dû à l'argument de régiochimie ou tout simplement parce que l'aminocarbène de chrome vinylogue n'est pas viable. Pour vérifier, on pourrait imaginer un substrat contrôlé possédant une double liaison intramoléculaire, sans être sur le bout de la triple liaison, comme le substrat **212** du schéma 62. Ainsi, il serait possible de

déterminer si la régiochimie a bel et bien un rôle déterminant à jouer dans cette cyclisation. Il est à noter que la sélectivité entre la double et la triple liaison pourrait être un problème dans le cas de ce substrat.



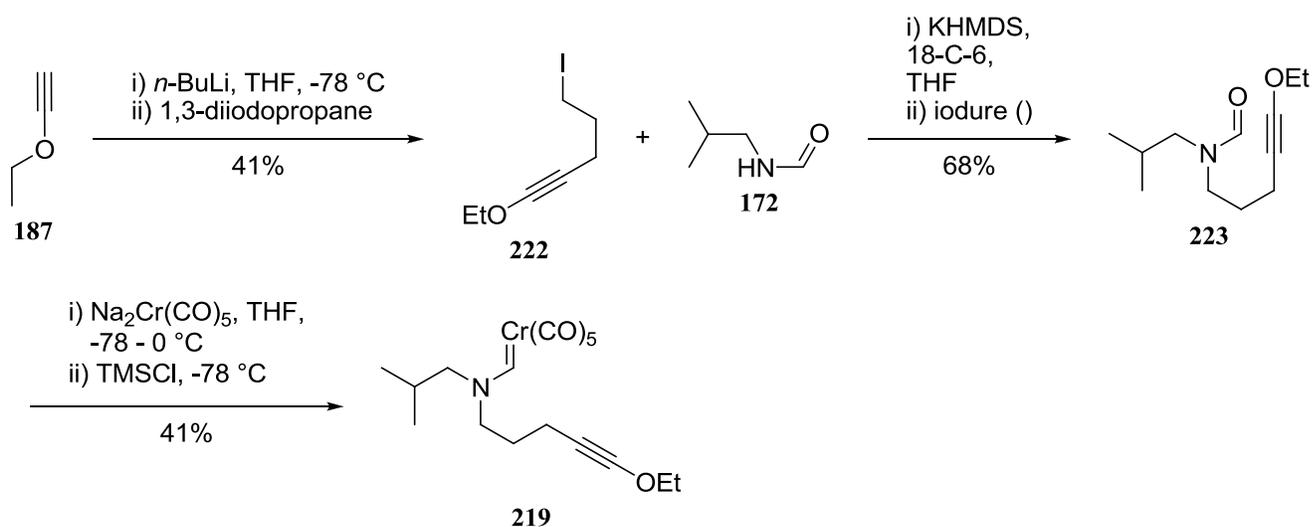
**Schéma 62.**

Une dernière tentative a été effectuée pour tenter de contrer ce problème de régiochimie et, conjointement, de former un carbène de chrome plus stable. Effectivement, en ajoutant un groupement éthoxy au bout de l'alcyne, la régiochimie de cycloaddition pourrait être favorable (schéma 63). De plus, après la première métathèse, c'est un alkoxy-carbène, une espèce plus stable, qui serait obtenu, favorisant ainsi la réaction.



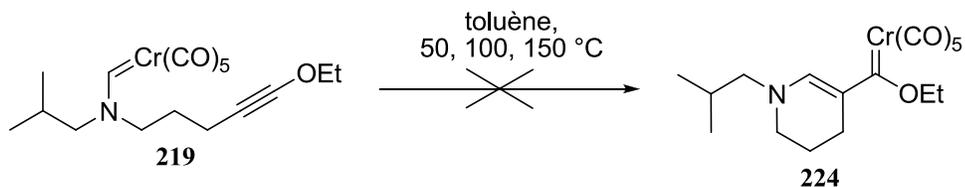
**Schéma 63.**

Pour ce faire, l'éthoxyéthylène est alkylé avec du 1,3-diiodopropane, tel qu'illustré au schéma 64. Ce dernier est ensuite utilisé pour alkyler le formamide **172** et obtenir le précurseur de carbène **223**. Le formamide **223** est ensuite soumis aux conditions de formation de carbène pour mener à l'aminocarbène **219**.



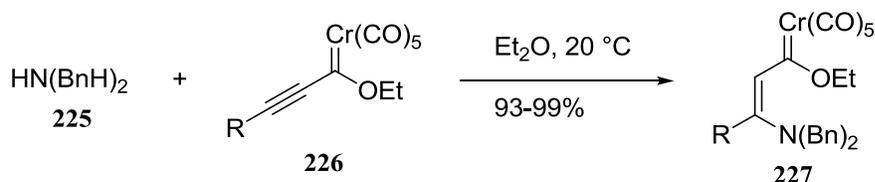
**Schéma 64.**

Un premier essai de métathèse a été effectué avec les conditions les plus simples, soit seul dans le toluène en chauffant doucement par incréments de 50 °C jusqu'à observation de la disparition du produit de départ. Malheureusement, le produit de métathèse **147** n'a pas été observé (schéma 65).



**Schéma 65.**

Des carbènes semblables ont été isolés auparavant, comme le carbène **227** rapporté dans la publication de Meijere en 1994.<sup>32</sup> Cependant, ce dernier a été formé à 20 °C, ce qui peut expliquer pourquoi ils ont été en mesure de l'isoler.



**Schéma 66.**

Tel qu'exposé précédemment, la régiochimie pourrait aussi être la cause de l'échec de la métathèse montrée au schéma 66. D'une manière ou d'une autre, la cyclisation ne se produit pas. Pour être certain que ce système ne fonctionne pas, une dernière tentative a été effectuée en ajoutant cette fois-ci l'alcène **190** au milieu réactionnel (schéma 67). Cela avait pour but de pousser la réaction vers la formation du diéthoxycarbène de chrome qui est très stable. Malheureusement, le produit **229** n'a pas été observé. L'explication la plus probable est que la métathèse initiale entre l'aminocarbène et l'alcyne se produit mais à une température à laquelle l'aminocarbène de chrome vinylogue résultant est instable. S'il est piégé immédiatement, comme ce fut le cas avec le substrat **200**, un produit stable est isolé. Si le piégeage est trop lent voire impossible, l'aminocarbène de chrome vinylogue se décompose.

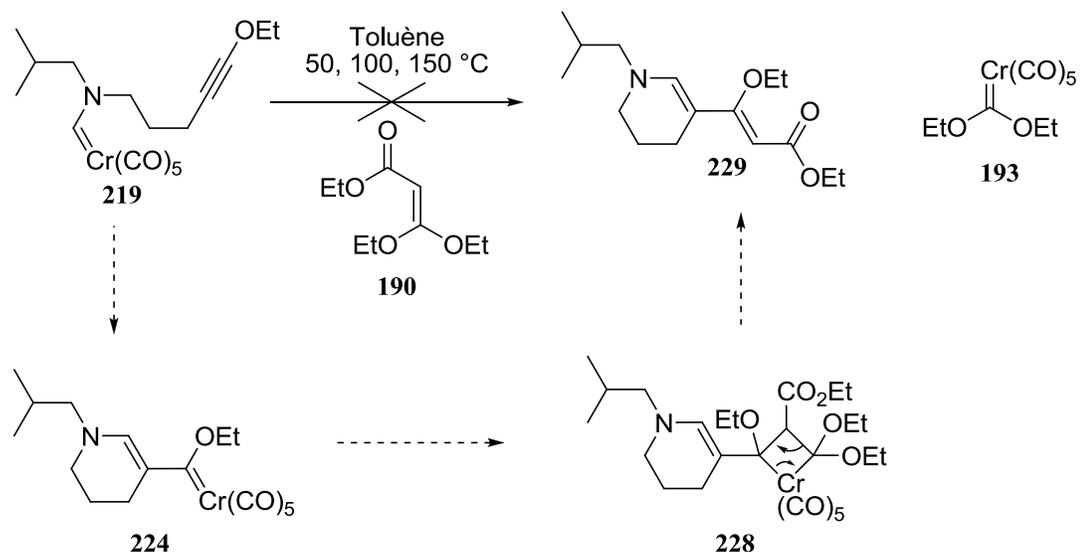


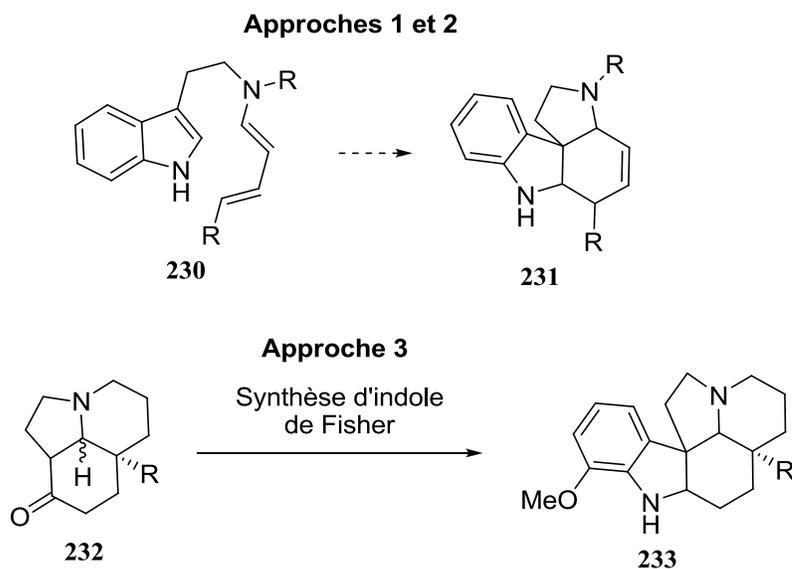
Schéma 67.

Finalement, malgré le fait qu'il y ait beaucoup de précédents sur les métathèses entre les carbènes de chrome et les alcynes dans la littérature, les substrats choisis pour effectuer la synthèse de la cylindrocarine n'étaient tout simplement pas des systèmes propices à ce type de réaction. Puisqu'aucun des produits attendus n'a pu être isolé, cette 2<sup>e</sup> voie de synthèse a été abandonnée.

## CHAPITRE 3 : NOUVELLE APPROCHE SYNTHÉTIQUE BASÉE SUR UN AMINOCARBÈNE DE CHROME DE TYPE LACTAME

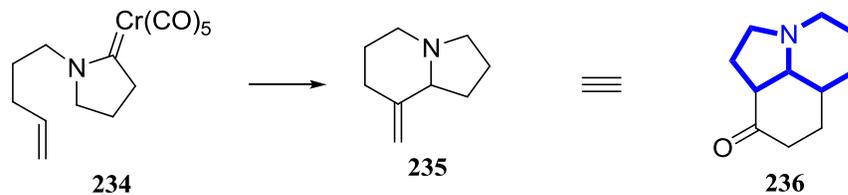
### 3.1 Approche synthétique de 3<sup>e</sup> génération

Devant l'échec des deux premières approches synthétiques, une 3<sup>e</sup> approche a été tentée. Tel que présenté dans l'introduction, les synthèses des alcaloïdes de la famille des *aspidosperma* peuvent se diviser en deux catégories générales, soit celles qui forment la structure tricyclique d'abord puis qui se terminent avec une synthèse d'indole de Fischer, et celles qui débutent avec le noyau indolique déjà en place sur lequel les autres cycles de la molécule sont ajoutés par cyclisation. Dans les deux premières approches présentées ici-bas, la synthèse débute avec le noyau aromatique indolique déjà formé. Cependant, les cyclisations impliquant le système indolique se sont avérées difficiles. Dans cette 3<sup>e</sup> approche, c'est plutôt le corps tricyclique **232** qui sera synthétisé, en utilisant un réarrangement avec un aminocarbène de chrome, sur lequel sera greffé le noyau indolique (schéma 68).



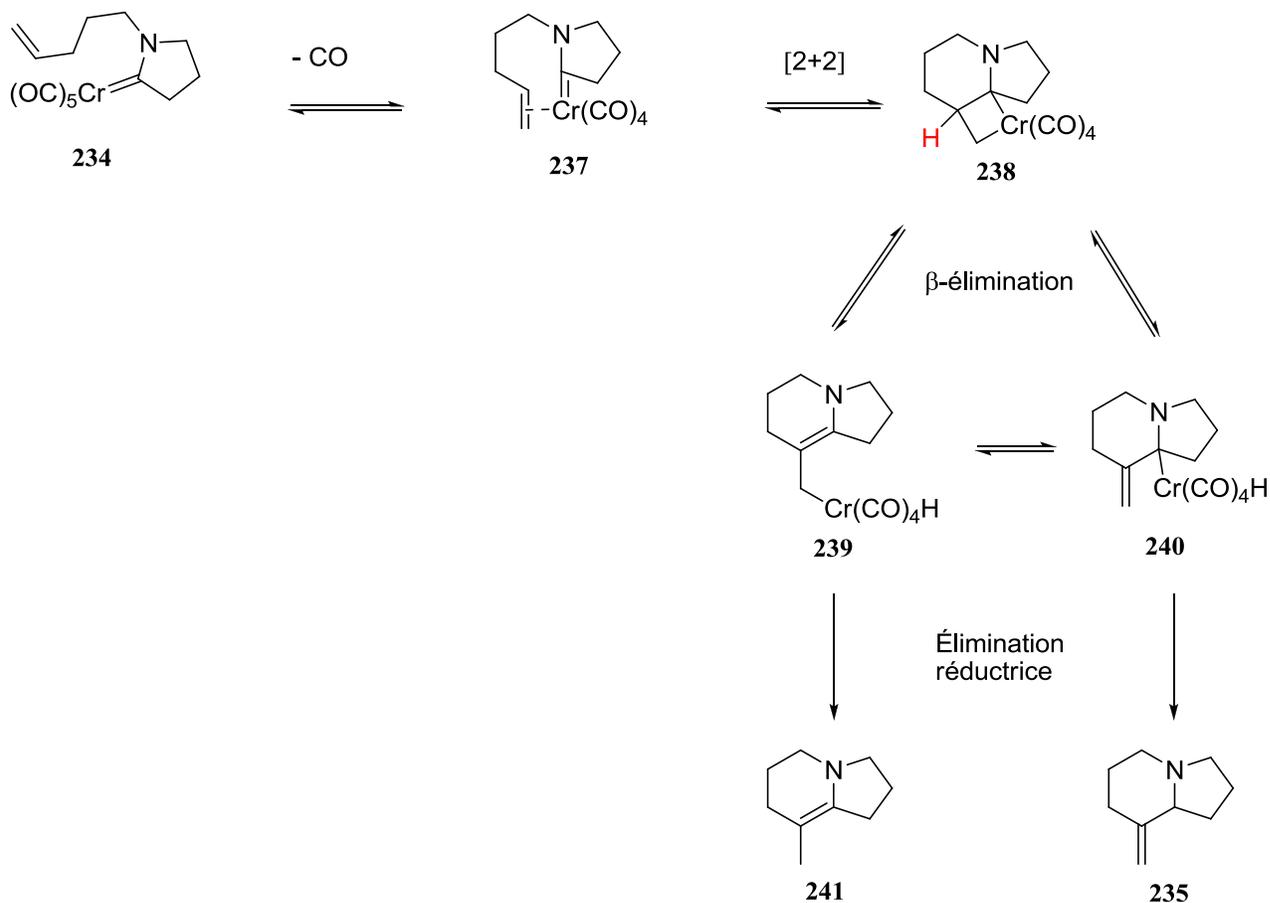
**Schéma 68.**

Le réarrangement de l'aminocarbène de chrome **234** sera utilisé pour former le composé bicyclique **235**, tel qu'illustré dans le schéma 69.



**Schéma 69.**

Contrairement à ce qui a été fait dans les autres approches, cette fois-ci, c'est plutôt une cyclisation entre un aminocarbène de chrome et une double liaison qui sera effectuée comme le démontre le mécanisme de réaction du schéma 70. On débute avec les deux mêmes étapes mécanistiques que celles impliquées dans la réaction du composé **37** (c.f. schéma 8, p. 14), soit la perte d'un ligand CO pour libérer un site de coordination et permettre à la double liaison de se lier au chrome, puis d'effectuer une cycloaddition-[2+2]. Le proton en rouge est celui qui subira la  $\beta$ -élimination. Toutefois, cette étape peut s'effectuer d'un côté ou de l'autre pour donner deux produits différents, soit le complexe de chrome **239** ayant une énamine ou le complexe de chrome **240** possédant une double liaison exocyclique. Le chrome est ensuite relâché par une élimination réductrice pour donner les deux produits de réaction correspondants, soit l'énamine **241** ou l'homoénamine **235**. Ce dernier produit est celui qui est en général formé en majorité.



**Schéma 70.**

La rétrosynthèse pensée pour passer du composé bicyclic **248** au composé tricyclic **242** est présentée au schéma 71. La cylindrocarine et d'autres alcaloïdes de type *aspidosperma* pourront être obtenus en effectuant une synthèse d'indole de Fischer sur le composé tricyclic **242**. Ce composé tricyclic sera obtenu de **243** par une métathèse par fermeture de cycle suivie de la déprotection et de l'oxydation de l'alcool en cétone. Le composé **243** sera obtenu suite à la méthylation de l'acide carboxylique **244** en présence de diazométhane, suivie par l'ouverture du cyclopropane. L'intermédiaire synthétique **244** sera obtenu en ouvrant la lactone avec du phénylsélénonate de sodium. L'addition du carbène de rhodium dérivé du diazo **246** à la double liaison trisubstituée permettra d'obtenir la lactone **245**. Une déprotection de l'alcool **248** suivie de l'attaque de celui-ci sur le diazoacétate d'éthyle permettra d'obtenir l'intermédiaire synthétique **246**.

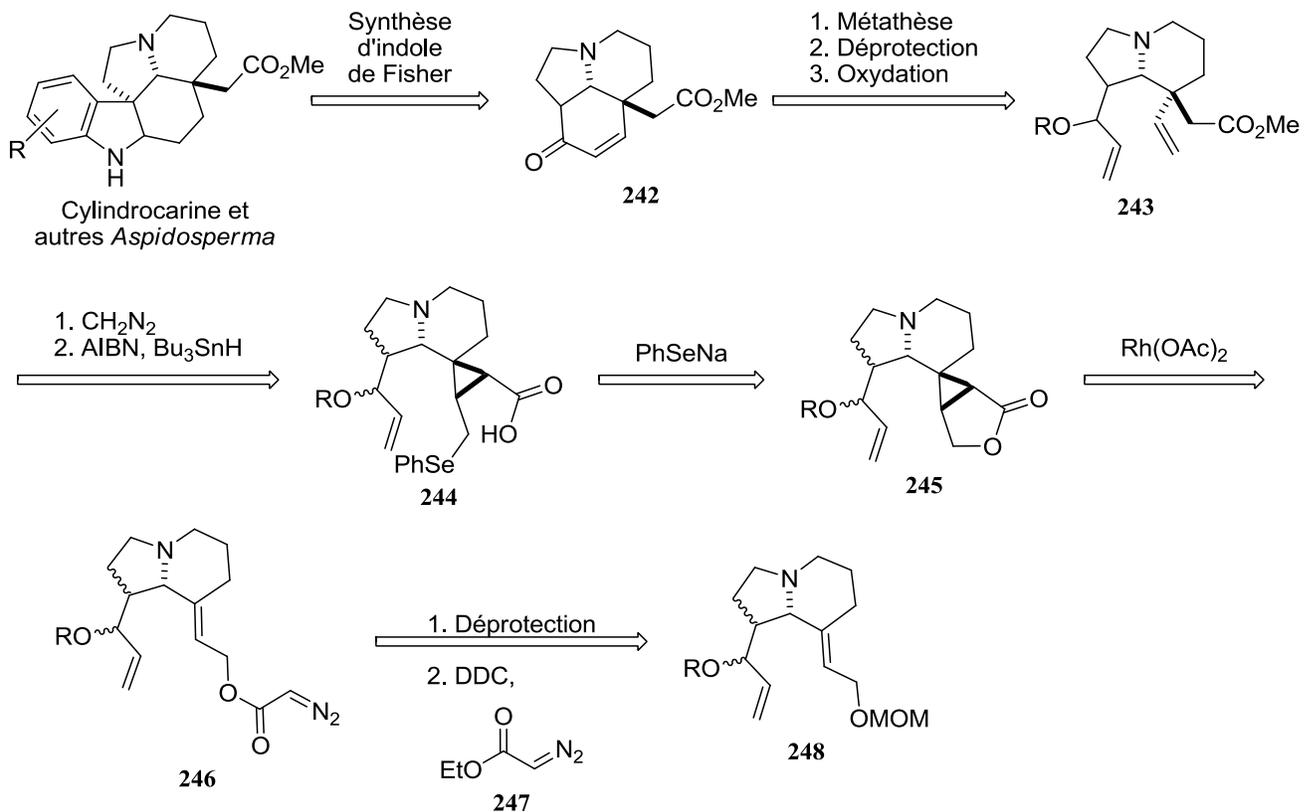
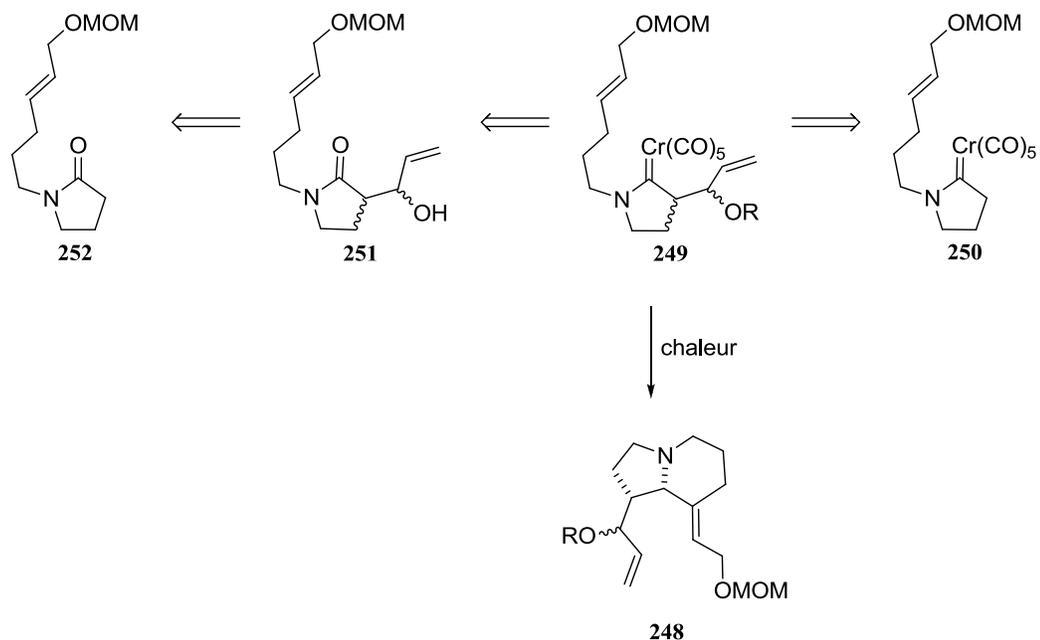


Schéma 71.

Pour installer le premier levier synthétique, deux scénarios sont possibles (schéma 72). Idéalement, la réaction d'aldol avec l'acroléine serait effectuée sur un carbène de chrome **250** préfabriqué. Toutefois, dans l'éventualité où cette réaction ne serait pas faisable, il serait toujours possible d'effectuer la réaction d'aldol sur l'amide précurseur de **250** pour ensuite former l'aminocarbène de chrome.

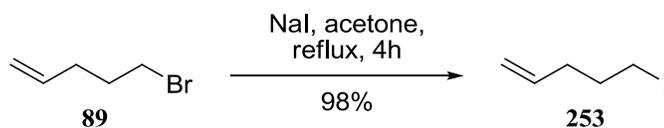


**Schéma 72.**

### 3.2 Synthèse des aminocarbènes de chrome

#### 3.2.1 Synthèse du substrat modèle **234**

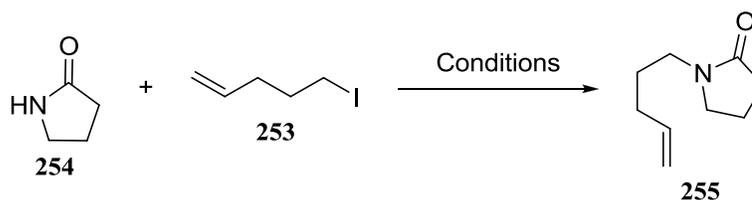
Tout d'abord, un substrat modèle **234** a été synthétisé pour démontrer la faisabilité de la cyclisation clé (c.f. schéma 69). Pour se faire, le 5-bromopentène a été transformé en 5-iodopentène en effectuant une réaction de Finkelstein tel qu'illustré dans le schéma 73.<sup>42</sup>



**Schéma 73.**

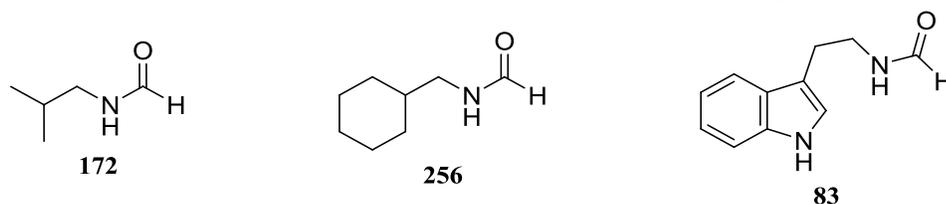
Par la suite, l'iodure **253** a été utilisé comme agent alkylant sur le  $\gamma$ -lactame **254** (tableau 5). Plusieurs conditions d'alkylation ont été tentées dans le but de déterminer la plus efficace.

**Tableau 5.** Conditions d'alkylation du lactame **254**



Entrée	Conditions	Rendement
1	NaH, THF, reflux	22%
2	NaH, THF, DMF, reflux	15%
3	KHMDS, THF, reflux	36%
4	KHMDS, 18-C-6, THF, reflux	78%

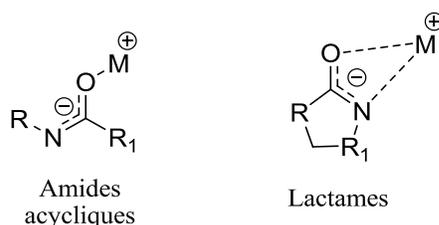
Ce qui explique la différence de rendement entre les essais montrés au tableau 5 n'a d'autre choix qu'être la base. L'agent alkylant est toujours le même et le solvant aussi, à l'exception de l'entrée 2 où du DMF a été ajouté. Dans ce cas précis, la baisse de rendement pourrait être dû au fait que le DMF contenait un peu d'eau ce qui aurait neutralisé une partie de la base ajoutée. Le NaH est la base de prédilection lors d'alkylation d'amides secondaires. La majorité des amides utilisés dans le laboratoire, dont certains sont montrés au schéma 74 ci-dessous, donnaient d'excellents rendements d'alkylation avec cette base.



**Schéma 74.**

Cependant, le  $\gamma$ -lactame étant cyclique, il a des propriétés différentes des amides ci-dessus. Le manque de flexibilité du cycle lui confère des angles et des longueurs de liens différents.<sup>43</sup> On pourrait croire qu'il y aurait une différence de pKa entre ces amides. Pourtant, le  $\gamma$ -lactame a un pKa de 24.2 dans le DMSO<sup>44</sup> alors que celui d'un formamide varie entre 23 et 25 dépendamment du groupement qui se trouve sur l'azote.<sup>45</sup> Il n'y a pas de différence notable entre les deux. De plus, même si c'était le cas, l'argument ne tiendrait pas puisque le NaH est une base plus forte que le KHMDS avec des pKa de 35 versus 26,

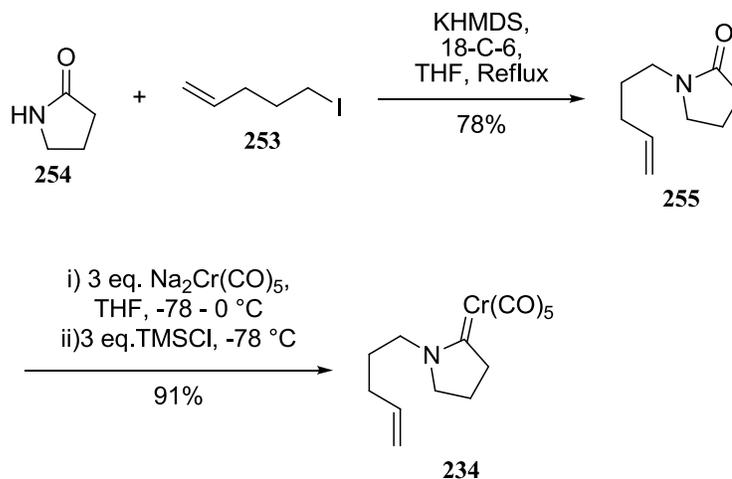
respectivement.<sup>46</sup> La différence doit alors se trouver dans le contre ion ( $\text{Na}^+$  vs  $\text{K}^+$ ). L'association cation-anion est plus faible avec  $\text{K}^+$  qu'avec  $\text{Na}^+$  et l'anion est ainsi plus réactif. Tel qu'illustré à la figure 12 l'association cation-anion est, en général, plus forte avec un anion lactame. En effet, puisque la conformation est fixée *E* (relation entre l'oxygène du carbonyle et le groupe alkyle sur l'azote,  $\text{R}_1$ ), le cation peut être associé à la fois avec l'oxygène et l'azote. Cela n'est pas forcément le cas avec des amides acycliques dans lesquels la conformation préférée est *Z*.



**Figure 12.** - Différence des associations cation-anion entre les lactames et les amides acycliques

Dans le cas de l'entrée 4, où un éther couronne a été ajouté, l'augmentation de rendement serait tout simplement dû au piégeage du contre ion  $\text{K}^+$  par ce dernier. Un anion plus réactif serait alors formé ce qui faciliterait l'alkylation.

Devant les résultats du tableau 5, ce sont les conditions de la 4<sup>e</sup> entrée qui ont été utilisées pour la suite de cette synthèse mais aussi pour les alkylations des autres substrats qui seront montrées plus loin. Avec l'amide **255** en main, il était maintenant possible d'utiliser les conditions optimisées pour la formation du carbène de chrome correspondant (c.f section I.2.2b, p. 21). Il a été démontré qu'ajouter le formamide trop rapidement à la solution de dianion de chromate de pentacarbonyle faisait chuter le rendement de l'aminocarbène de chrome. Ainsi, peu importe l'échelle utilisée, l'amide était toujours ajouté en solution dans le THF avec un pousse seringue sur une période de 30 minutes.

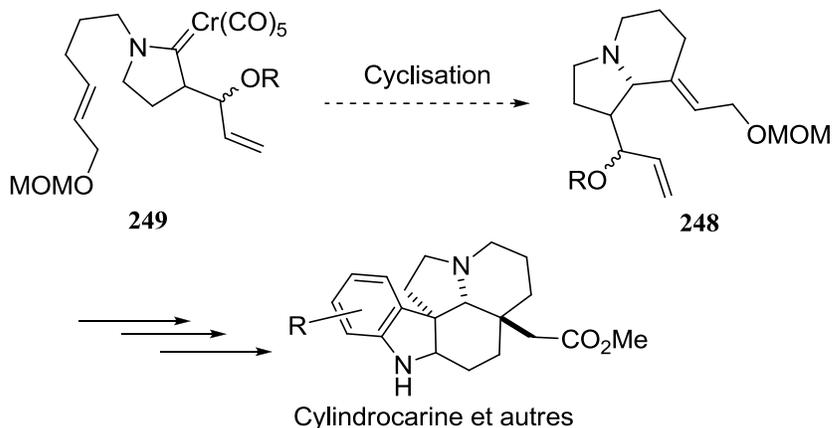


**Schéma 75.**

Un excellent rendement a été obtenu pour la formation du carbène de chrome **234** (schéma 75). Cependant, il s'agit d'un substrat très simple, et malgré qu'il n'ait jamais été synthétisé préalablement, il y a une panoplie d'amides semblables qui ont aussi donné de très bons résultats.<sup>37</sup> De plus, le lactame **255** en question ne porte aucun groupement fonctionnel pouvant interférer avec la formation du carbène. Le premier aminocarbène de chrome était donc prêt à être cyclisé.

### 3.2.2 Insertion du premier levier synthétique

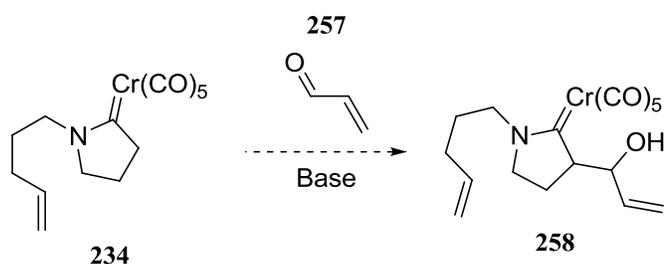
Pour les autres substrats, le but était d'incorporer deux alcools (sous forme protégée) pour obtenir des leviers synthétiques après la cyclisation, permettant la suite de la synthèse vers la cylindrocarine (schéma 76). Le premier alcool devait être installé sur le carbone en  $\beta$  du carbonyle, tandis que le 2<sup>e</sup> devait être placé au bout de la chaîne de six carbones (voir **249**).



**Schéma 76.**

Le premier levier devait être installé par une réaction d'aldol entre l'acroléine et le carbène de chrome **234** ou l'amide de départ **255**. Par contre, ce dernier scénario implique un jeu de protection et de déprotection de l'alcool qui pourrait être évité en effectuant la réaction directement sur le carbène de chrome **234** tel qu'illustré dans le schéma 77. Puisque le groupe protecteur n'est pas nécessaire pour la cyclisation, passer par le scénario 1 permettrait de sauver une étape.

### Scénario 1



### Scénario 2

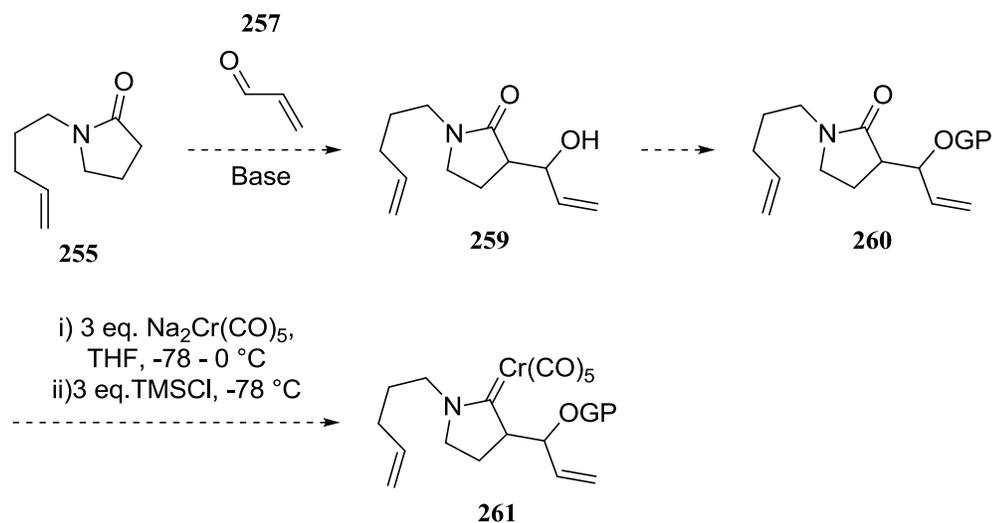
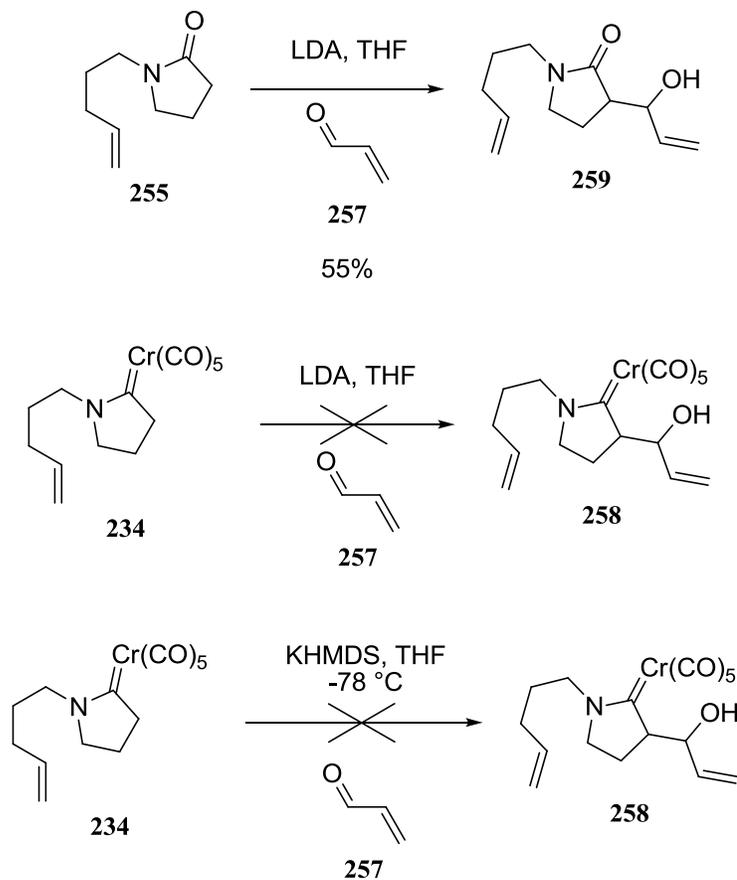


Schéma 77.

Dans un premier temps, la réaction d'aldol a été testée avec l'amide **255** pour démontrer que les conditions expérimentales donnaient le produit désiré. Un rendement de 55% du produit **259** a été obtenu (schéma 78). Ayant l'aminocarbène de chrome **234** en main, des essais de la réaction d'aldol ont été effectués, en utilisant les mêmes conditions de réaction. Néanmoins, lorsque l'aminocarbène de chrome **234** a été

soumis à ces mêmes conditions, soit en utilisant du LDA comme base, aucun produit **258** attendu n'a pu être observé.

**Scénario 1**



**Schéma 78.**

En général, on peut considérer la réactivité d'un aminocarbène de chrome semblable à celle de l'amide correspondant. Il avait donc été postulé qu'il serait possible de déprotoner en  $\alpha$  de l'aminocarbène de chrome de la même manière qu'avec l'amide. Il se peut en effet que la déprotonation ait eu lieu, mais que l'atome de chrome entouré de ces six groupements CO, qui est beaucoup plus encombrant qu'un simple atome d'oxygène, rende difficile l'attaque de l'anion sur l'acroléine. Il se peut aussi que la déprotonation soit plus difficile qu'avec l'amide. Cette hypothèse serait toutefois surprenante puisqu'il y a des précédents de ce type de réaction dans la littérature, tel que l'exemple suivant tiré des travaux de Wulff et Gilbertson (schéma 79).<sup>47</sup>

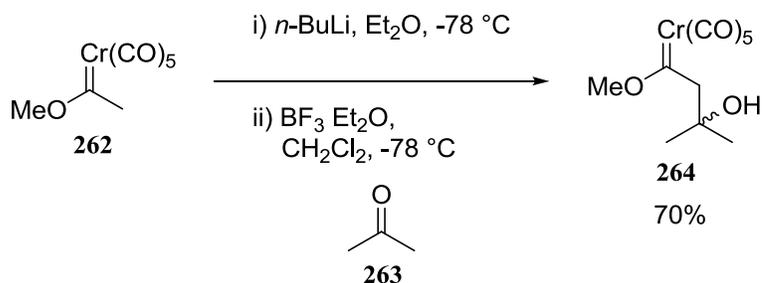


Schéma 79.

Suite à l'échec en utilisant du LDA comme base, la réaction utilisant les conditions de l'exemple ci-haut a elle aussi été tentée. Malheureusement, aucun produit attendu n'a été obtenu. C'est alors avec le scénario 2 que le premier levier synthétique a dû être installé, tel qu'illustré dans le schéma 80.

**Scénario 2**

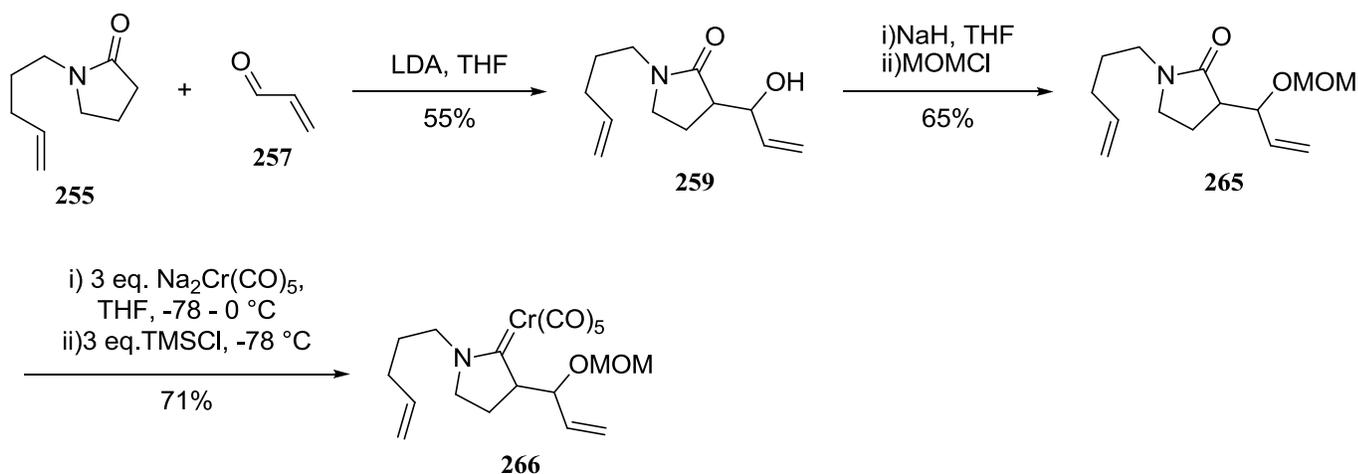


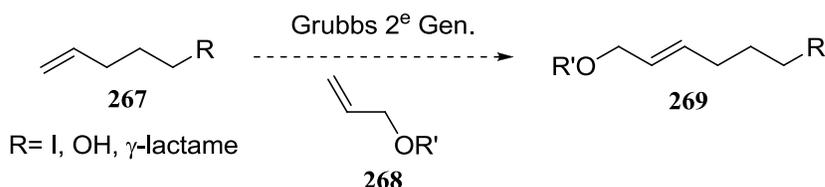
Schéma 80.

Tel que discuté préalablement, la réaction d'aldol entre l'amide et l'acroléine fonctionne bien et donne le produit **259** avec 55% de rendement. L'alcool a ensuite été protégé pour permettre de soumettre le substrat aux conditions de formation de l'aminocarbène de chrome. Le groupement MOM a été utilisé pour sa facilité à être installé et aussi pour sa petite taille. L'aminocarbène de chrome **266** a été formé avec un bon rendement et était donc lui aussi prêt à être soumis aux conditions de cyclisation.

### 3.2.3 Insertion du deuxième levier synthétique

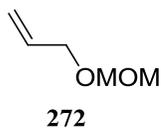
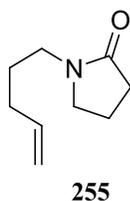
Le 2<sup>e</sup> levier synthétique devait être incorporé par alkylation du lactame **254** par l'iodure **269**. Pour fabriquer celui-ci, une métathèse croisée entre les partenaires **267** et **268** avait été proposée (tableau 6). Toutefois, tel que le démontrent les résultats du tableau 6, aucune des combinaisons de partenaires n'a permis d'obtenir le produit de métathèse.

**Tableau 6.** Conditions de métathèse croisée



Entrée	Partenaire 1	Partenaire 2	Conditions	Résultat
1	 <b>270</b>	 <b>271</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, reflux	Produit de départ
2	 <b>270</b>	 <b>271</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub> , reflux	Produit de départ
3	 <b>270</b>	 <b>272</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, Ti(Oi-Pr) <sub>4</sub> , reflux	Produit de départ
4	 <b>253</b>	 <b>271</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, 60 °C, tube scellé	Produit de départ
5	 <b>253</b>	 <b>272</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, 60 °C, tube scellé	Produit de départ
6	 <b>255</b>	 <b>271</b>	Grubbs 2 <sup>e</sup> Gén., DCM, reflux	Produit de départ

7



Grubbs 2<sup>e</sup> Gén., DCM,  
reflux

Produit de départ

Pour ce qui est des réactions décrites dans les trois premières entrées du tableau 6, il aurait été plausible qu'un des alcools présents dans le milieu complexe le catalyseur et inhibe l'activité de ce dernier. C'est pourquoi dans les essais où un alcool libre était utilisé, un acide de Lewis, soit l'*iso*-propoxyde de titane, a été ajouté au milieu réactionnel. Néanmoins, ces essais n'ont pas donné le produit de métathèse.

Dans le cas des réactions décrites dans les entrées 4 et 5, l'iodure pourrait aussi avoir un impact négatif sur la réaction. En effet, il a été démontré que lorsqu'un des ligands chlorure sur le catalyseur de Grubbs sont changés par un bromure ou un iodure, l'efficacité du catalyseur chute.<sup>48</sup>

Pour ce qui est des réactions décrites dans les entrées 6 et 7, celles où la métathèse est conduite avec le lactame alkylé, l'échec pourrait être attribué au fait que l'amide se complexe lui aussi au catalyseur et en inhibe l'efficacité. Pour conclure, chacun des partenaires de métathèse utilisés avait sa propre particularité et aucun n'a permis d'obtenir le produit attendu.

Puisque les tentatives de métathèses croisées n'ont pas donné les résultats escomptés, une nouvelle séquence de synthèse a été effectuée basée sur les travaux du professeur André B. Charette et de ses collaborateurs (schéma 81).<sup>49</sup>

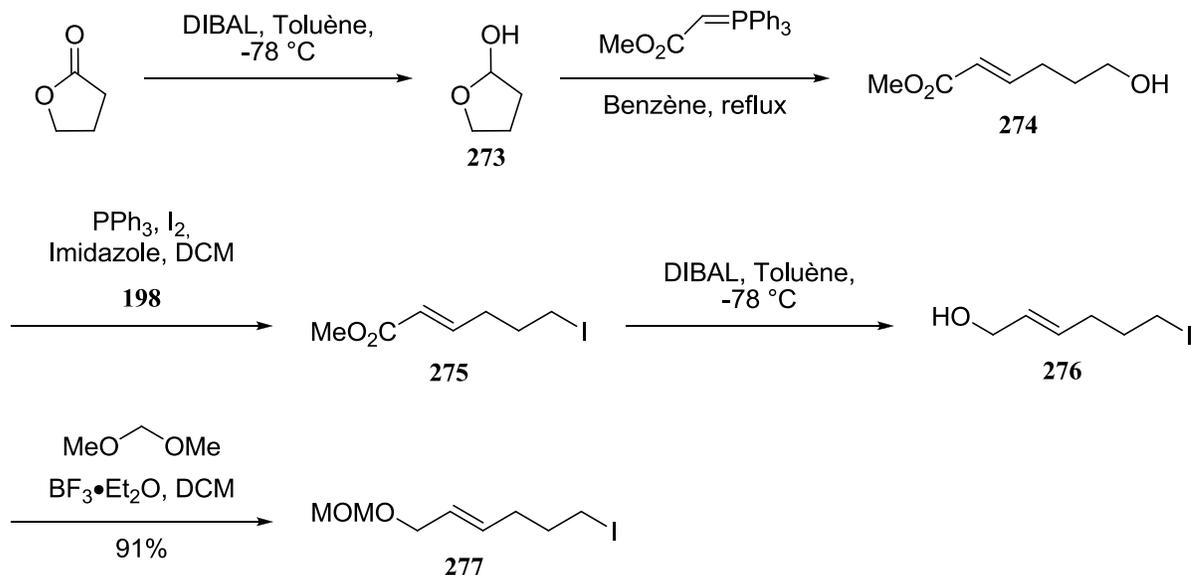


Schéma 81.

La synthèse débute avec la réduction de la  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) en hémiacétal **273** suivie d'une réaction de Wittig qui permet d'obtenir l'alcool acyclique **274**. La réaction d'Appel est effectuée immédiatement avant la réduction pour éviter d'obtenir deux alcools sur la molécule. L'iodure **275** en main, l'ester est réduit à l'alcool, puis ce dernier est protégé avec un groupement méthoxyméthyle (MOM) qui a encore été choisi pour les mêmes raisons qu'auparavant, c'est-à-dire sa petite taille, sa facilité à s'installer sur la molécule, et maintenant que cela a été démontré, sa compatibilité avec les conditions de formation de carbène de chrome.

Une fois l'iodure **277** synthétisé, il ne restait plus qu'à l'utiliser pour alkyler le lactame **254** et obtenir le précurseur de l'aminocarbène de chrome, le lactame **252** (schéma 82). Les conditions optimales d'alkylation préalablement déterminées avec le substrat modèle ont été utilisées et ont donné encore une fois un bon rendement. L'amide **252** a été soumis aux conditions de formation de carbène et un excellent rendement de 90% a été obtenu. Cela démontre donc que le groupement MOM n'a aucune influence sur cette réaction. Le substrat **250** possédant le 2<sup>e</sup> levier synthétique installé était donc prêt à être cyclisé.

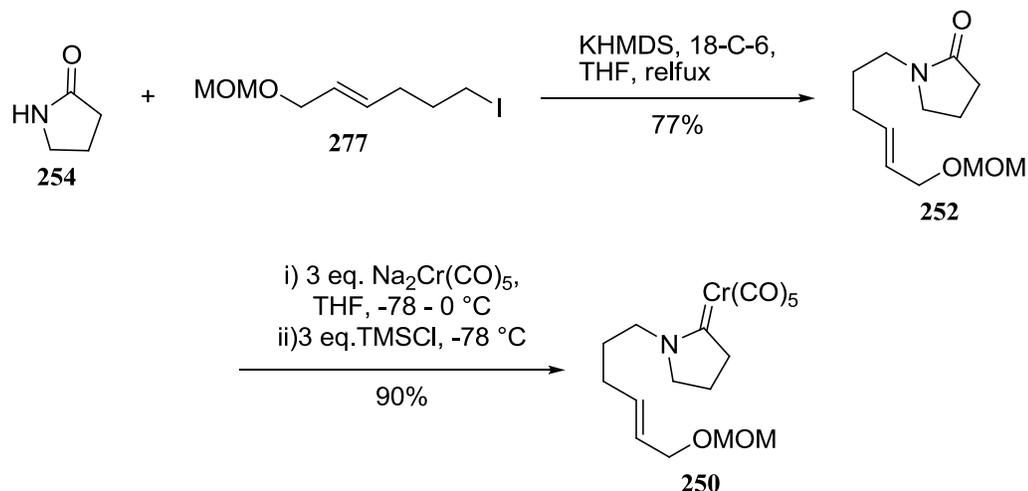


Schéma 82.

Une tentative pour installer le premier levier synthétique sur le substrat **252** en effectuant une réaction d'aldol sur l'acroléine a été faite (schéma 83). Toutefois, cet essai n'a pas donné le produit attendu. Par manque de temps et de matériel aucun autre essai n'a été effectué. Néanmoins, dans un projet futur, changer la base ou le groupement protecteur sur l'alcool devrait être tenté.

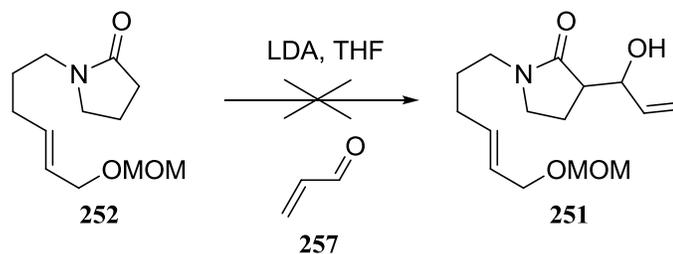


Schéma 83.

### 3.3 Cyclisation des aminocarbènes de chrome

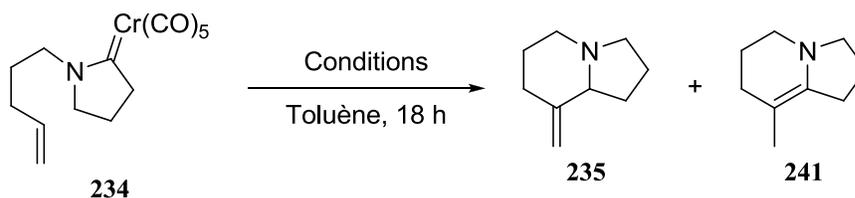
Les aminocarbènes de chrome **234**, **250** et **266** en main, il était maintenant temps de trouver les bonnes conditions pour obtenir les produits de cyclisation correspondants. Plusieurs étudiants de passage préalablement dans le laboratoire ont optimisé ces conditions. Il a entre autre été démontré que de faire la réaction dans le toluène permettait au chrome résiduel de se complexer à ce dernier et le rendait donc plus facile à éliminer. Aussi, l'ajout de triphénylphosphine au milieu permet d'accélérer la réaction. Cette prémisse est expliquée plus en détail dans l'introduction (c.f. section I.2.2a, p. 14). Le chrome subit un

échange de ligand entre un groupement carbonyle et une phosphine, ce qui a pour effet d'enrichir le chrome en électrons et de faciliter la cyclisation.

Certains substrats sont plus faciles à cycliser que d'autres. En général, les substrats plus encombrés demandent plus d'énergie, dans ce cas-ci de la chaleur, pour cycliser. Aussi, dans les deux cas présents, il y a formation d'un produit bicyclique-5,6, ce qui augmente la tension de la molécule. Cette tension pourrait contribuer à rendre la cyclisation plus difficile.

En utilisant le substrat modèle **234**, plusieurs conditions expérimentales de cyclisation ont été tentés (tableau 7). Toujours en utilisant le même solvant, soit le toluène, et le même temps de réaction, soit 18 h, les variables de température et d'additifs ont été essayées tel que le démontre le tableau 7.

**Tableau 7.** Conditions de cyclisation du composé **234**



Entrée	Température (°C)	Autre	Résultat
1	70		Produit de départ
2	110		Produit de départ
3	150		Produit de départ
4	170		Produit de départ
5	70	3 éq. PPh <sub>3</sub>	Produit de départ
6	110	3 éq. PPh <sub>3</sub>	Produit de départ
7	150	3 éq. PPh <sub>3</sub>	<b>235 (68%)</b>

Dans un premier temps, tel que décrit dans les entrées 1 à 4, la cyclisation a été tentée sans ajout de PPh<sub>3</sub> et aucun produit de cyclisation n'a pu être obtenu et ce même en chauffant jusqu'à 170 °C dans un tube scellé. Puisqu'il était non recommandable de chauffer plus, de la PPh<sub>3</sub> a été ajoutée au milieu réactionnel. En chauffant à 70 °C et à 110 °C, il n'y a que du produit de départ qui a été récupéré. Cependant, aucun



si une petite quantité d'oxygène était présente dans le milieu, sa présence aurait pu causer l'oxydation du carbène de chrome en amide, surtout dans ces conditions de haute pression et de haute température.

Il serait surprenant que, dans ce cas-ci, le groupement MOM ait été la cause de la formation de l'amide **252** puisqu'il ne l'a pas été avec l'autre substrat. De plus, ce dernier fragment a été récupéré intact sur l'amide laissant croire que le groupement MOM ne s'est pas complexé au chrome. Aussi, le groupement MOM est à une distance identique du chrome dans les deux substrats. Il serait donc surprenant qu'il soit la raison de l'échec de cette réaction.

Il se pourrait que la chaîne portant la double liaison ait une plus grande importance qu'attendu. Puisque l'atome d'oxygène n'est pas conjugué à la double liaison, on peut exclure son effet électronique donneur sur la double liaison. Dans le cas de la cyclisation du substrat **266**, la chaîne portant la double liaison est la même que celle du substrat modèle **234**. Par contre, pour le substrat **250** la chaîne étant impliqué dans la réaction n'est plus une double liaison terminale mais bien une double liaison interne *trans*. L'encombrement est donc différent dans ce cas-ci et pourrait expliquer pourquoi la cyclisation ne se produit pas.

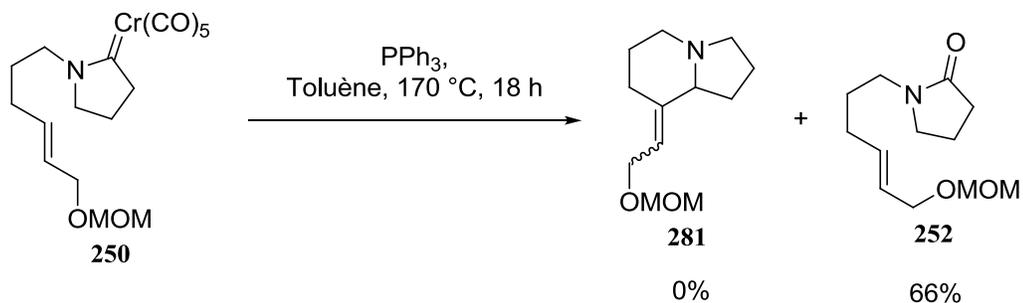
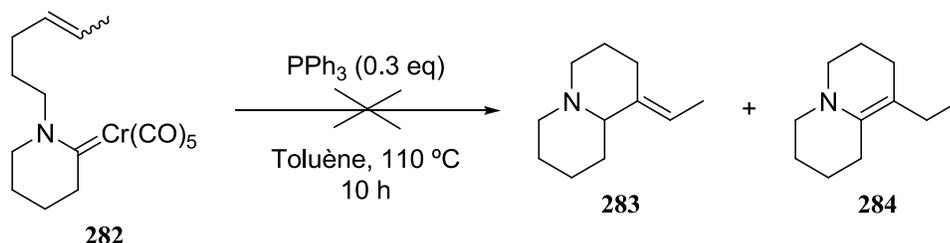


Schéma 86.

Pour appuyer l'hypothèse de l'encombrement, voici un autre exemple tiré des travaux de Nora Heinrich (schéma 87).<sup>50</sup> Dans cet exemple aussi, il s'agit d'une double liaison substituée et la réaction ne fonctionne pas.



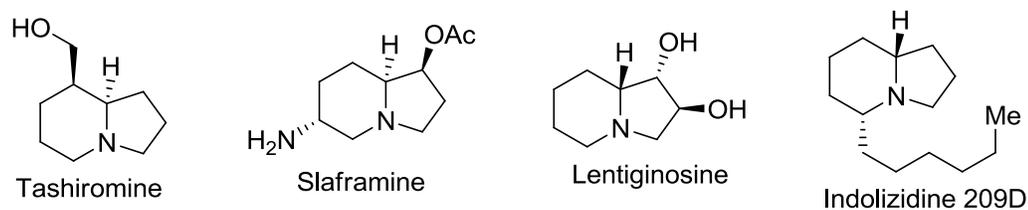
**Schéma 87.**

### 3.4 Conclusion

Sur les trois aminocarbènes synthétisés, seulement deux d'entre eux ont donné le produit de cyclisation correspondant. Cela indique que le premier levier synthétique, soit le groupement installé par une réaction d'aldol sur l'acroléine, ne pose pas de problème. Cependant, le deuxième levier synthétique, soit l'extension sur la double liaison impliquée dans le réarrangement, pourrait empêcher la cyclisation de se produire. Cela pose un sérieux problème quant à la faisabilité de la synthèse puisque cette partie de la molécule est essentielle aux réactions qui suivent le réarrangement.

Il nous reste à démontrer hors de tout doute que la cyclisation sur un substrat possédant une double liaison *trans* n'est pas possible. Un seul substrat a été testé jusqu'ici et ce n'est pas suffisant pour affirmer que c'est vraiment ce qui pose problème. Il serait donc intéressant de tester d'autres substrats avec par exemple des groupements protecteurs différents et des chaînes de longueurs différentes.

Bien que la synthèse de la cylindrocarine requière d'effectuer le réarrangement avec une double liaison non terminale, il serait possible d'appliquer cette réaction avec des substrats ayant une double liaison terminale (voir les schémas 84, 85 et 86) à la synthèse de produits naturels de la famille des indolizidines. Certaines des molécules de cette famille potentiellement accessibles via cette méthode sont illustrées à la figure 13 ci-dessous.



**Figure 13.** Molécules de la famille d'alcaloïdes des indolizidines

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Le but de ce projet était de synthétiser un produit naturel de la famille des *aspidosperma*, la cylindrocarine, en utilisant la réactivité des aminocarbènes de chrome. Trois approches synthétiques ont été étudiées dans cet ouvrage et bien qu'aucune d'entre elles n'ait permis l'obtention de la cylindrocarine, de nombreuses informations pertinentes ont été obtenues.

Dans un premier temps, la réaction entre un aminocarbène de chrome et un diène simple a permis l'obtention de la diénamine correspondante et ce, en présence d'une fonction indole. Toutefois, puisque les diénamines sont des espèces instables et difficiles à manipuler, que les tentatives de cyclisation entre la diénamine et l'indole ont échoué et que les diènes plus complexes n'ont pu être synthétisés, ces travaux n'ont pas pu permettre de démontrer une approche viable vers la synthèse de la cylindrocarine.

Dans un deuxième temps, les métathèses intramoléculaires entre un aminocarbène de chrome et un alcyne sont possibles à conditions que l'aminocarbène vinylogue résultant puisse être piégé avec succès. Par contre, la cyclisation avec un alcyne terminal n'a pu être effectuée avec succès et ce malgré l'ajout de différents agents de piégeage et une variété de conditions réactionnelles différentes. De plus, installer un groupement éthoxy sur l'alcyne n'a pas non plus permis l'obtention d'un produit de cyclisation. Puisque les essais de métathèse avec les substrats pouvant mener à la synthèse de la cylindrocarine ont échoué, une approche de troisième génération a été envisagée.

Dans un troisième temps, il est possible d'effectuer une cyclisation intramoléculaire entre un aminocarbène de chrome de type lactame et une double liaison pour former un bicycle 5,6. Cependant, lorsque cette réaction est tentée avec une double liaison alkylée, le bicycle 5,6 n'est pas obtenu. Ce résultat est en accord avec les précédents qui démontrent que ces réactions sont souvent sensibles à l'encombrement stérique. Malgré que l'approche de synthèse de la cylindrocarine de troisième génération requière d'effectuer la cyclisation avec une double liaison alkylée et qu'une telle réaction s'est avérée infructueuse, la séquence de 3 étapes (tableau 7, p. 81) permettant l'obtention du composé bicyclique 5,6 **235**, pourrait constituer une voie de synthèse rapide des alcaloïdes de la famille des indolizidines (figure 13).

Pour terminer, la synthèse de produit naturel est un art qui demande de la patience, de revoir fréquemment les voies de synthèse et ne pas se laisser abattre par l'échec. Bien que les travaux de ce mémoire n'aient pas permis l'obtention de la cylindrocarine, d'autres chercheurs auront l'occasion de changer les voies de synthèse et même de changer les cibles pour permettre d'appliquer la réactivité des aminocarbènes de chrome à la synthèse de produits naturels.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- 1 Guimaraes, H. A. ; Braz-Filho, R. ; Curcino Vieira, I. J. *Molecules* **2012**, *17*, 3025-3043.
- 2 Bélanger, G. *Notes de cours : chimie hétérocyclique*, Université de Sherbrooke, **2013**, p 46.
- 3 Deutsch, H. F.; Evenson, M. A.; Drescher, P.; Sparwasser, C.; Madsen, P. O. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1994**, *10*, 1283-1287.
- 4 de Oliveira, A. J. B.; Koike, L.; Reis, F. de A.M.; Eguchi, S. Y.; Endo, E. H.; Nakamura, C. V.; Filho, B. P. D. *Pharmaceutical Biology* **2009**, *47*, 1085–1089.
- 5 Lawton, G.; Saxton, J. E.; Smith, A. J. *Tetrahedron* **1986**, *33*, 1641-1653.
- 6 Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751
- 7 Y. Ban, Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai, T. Oishi, M. Terashima, O. Yonemitsu and Y. Kanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2261-2268.
- 8 Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–40.
- 9 Zhang, H.; Boonsombat, J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279-282.
- 10 Martin, D. B. C.; Nguyen, L. Q.; Vanderwal, C. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17-46.
- 11 Lee, K.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3312–3317.
- 12 Kvapilová, H.; Hoskovcová, I.; Ludvík, J.; Záliš, S. *Organometallics* **2014**, *33*, 4964-4972.
- 13 Lefebvre, L-P. D. *Mémoire de maitrise*, Université de Sherbrooke, **2012**, p 79.
- 14 Lefebvre, L-P. D. *Mémoire de maitrise*, Université de Sherbrooke, **2012**, p 83.
- 15 Fischer, E. O.; Aumann, R. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 954-968.
- 16 Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784-5791.
- 17 Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 702-706.
- 18 Peglow, T.; Blechert, S.; Steckhan, E. *Chem. Commun.* **1999**, 433-434.
- 19 Bäckvall, J.-E.; Plobeck, N. A.; Juntunen, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2589-2592.
- 20 Martin, D., Nguyen, L., and Vanderwal, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17-46.
- 21 Spino, C.; Crawford, J.; Bishop, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 844-851.
- 22 Bordwell, F. G. ; Harrelson, J. A. Jr.; Lynch, T. Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3337-3341.
- 23 Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632-635.
- 24 Déry, M. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2015**, p 178.

- 25 Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370
- 26 Bélanger, G. *Notes de cours : chimie organique 4*, Université de Sherbrooke, **2013**, p 38.
- 27 Rosenmund, P.; Hosseini-Merescht, M.; Bub, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 151-158.
- 28 Mari, M.; Lucarino, S.; Bartoccini, F.; Piersanti, G.; Spadoni, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 1991–1998.
- 29 Gagnon, D. *Thèse de doctorat*, Université de Sherbrooke, **2008**, p 77.
- 30 Alvarez, C.; Parlier, A.; Rudler, H.; Yefsah, R.; Daran, J. C.; Knobler, C. *Organometallics* **1989**, *8*, 2253-2259.
- 31 Bouancheau, C.; Parlier, A.; Rudler, M.; Rudler, H. *Organometallics* **1994**, *13*, 4708-4719
- 32 Duetsch, M.; Vidoni, S.; Stein, F.; Funke, F.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1679-1680.
- 33 Martin, D.; Nguyen, L.; Vanderwal, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17-46.
- 34 Wulff, W. D.; Anderson, B. A.; Toole, A. J.; Xu, J. *Inorganica Chimica Acta* **1994**, *220*, 215-231.
- 35 Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCollum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7006–7014
- 36 Trost, B. M.; Breder, A.; Bao, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1708–1711.
- 37 Déry, M.; Assouvie, K.; Heinrich, N.; Rajotte, I.; Lefebvre, L. D.; Legault, M.; Spino, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1312-1315.
- 38 Goswami, K.; Paul, S.; Bugde, S. T.; Sinha, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 280-286.
- 39 Benson, S. C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165–1180
- 40 Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4105-4128.
- 41 Watanuki, S.; Mori, M.; *Organometallics* **1995**, *14*, 5054-5061.
- 42 Jin, J.; Newcomb, M.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5098–5103.
- 43 Breneman, C., A. Greenberg, and Jeffrey M. Liebman. "Molecular Shapes of Lactams." *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*, New York: Wiley, **2000**, 166-167.
- 44 Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4223.
- 45 Gutsche, C. D.; Muthukrishnan, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905-4906.
- 46 Fraser, R. R.; Mansour, T. S.; Savard, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232-3234.

- <sup>47</sup> Wulff, W. D.; Gilbertson S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 503–505.
- <sup>48</sup> Dias, E. L.; Nguyen, S. T. Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- <sup>49</sup> Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1895–1902.
- <sup>50</sup> Heinrich, N. *Rapport postdoctoral*, Université de Sherbrooke, **2014**, p 12.

## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

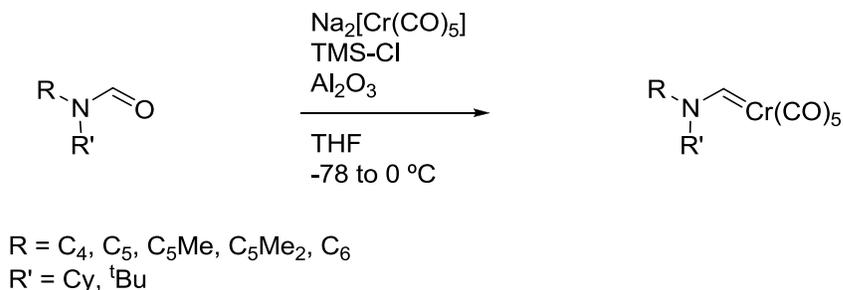
## General considerations

All reactions were performed under an inert atmosphere of argon in glassware that had been flame dried. Solvents were distilled from potassium/benzophenone ketyl (THF, Et<sub>2</sub>O), from calcium hydride (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, toluene, benzene, m-xylene, DMF, Et<sub>3</sub>N). Cr(CO)<sub>6</sub> (Aldrich or Strem) was reduced in a thin powder and washed with anhydrous ethanol and ether. Naphthalene was recrystallized in anhydrous ethanol. TMSCl was distilled from calcium hydride. Isobutylamine was distilled prior to use. Aluminum oxide (Brockmann 1) came from Aldrich. Proton nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) spectra were recorded on a 300 MHz or 400 MHz spectrometer. NMR samples were dissolved in chloroform-d (unless specified otherwise) and chemical shifts are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent. Carbon nuclear magnetic resonance (<sup>13</sup>C NMR) spectra were recorded on a 75.5 MHz or 100.7 MHz spectrometer. NMR samples were dissolved in chloroform-d (unless specified otherwise) and chemical shifts are reported in ppm relative to the solvent. LRMS analyses were performed on a GC system spectrometer (30 m length, 25 μm OD, DB-5 ms column) coupled with a mass spectrometer. High-resolution spectrometry was performed by electrospray time-of-flight. Infrared spectra were obtained by deposit of a film of product on a potassium bromide pellet, with a Perkin-Elmer 1600 FT-IR spectrometer. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plate UV 254, vanillin, KMnO<sub>4</sub>, PMA, Dragen Dorff, or by <sup>1</sup>H NMR. Silica gel (particle size: 230-400 mesh) was used for flash chromatography. Melting points are uncorrected.

## General Procedure for the Generation of the Chromium Dianion Na<sub>2</sub>[Cr(CO)<sub>5</sub>]

A flame-dried flask was charged with small pieces of washed sodium (0.965 g, 42.0 mmol) and naphthalene (5.51 g, 43.0 mmol, recrystallized from EtOH), the flask then evacuated and back-flushed with argon, and THF (50 mL) added. The resulting reaction mixture was stirred at RT for 2 h and, under protection from light, the in that way generated dark-green solution was added to a solution of purified Cr(CO)<sub>6</sub> (4.40 g, 20 mmol) in THF (100 mL) maintained at -78 °C over 1.5 h *via* syringe pump. After the addition was complete the reaction mixture was allowed to slowly warm to RT and stirring continued for 18 h, thus generating a dark-orange solution.

## General Procedure for the Formation of Chromium Carbenes

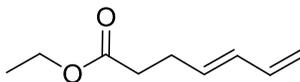


The required amount of  $\text{Na}_2[\text{Cr}(\text{CO})_5]$ -solution (2.0 eq.) prepared according to the above procedure was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and a solution of the formamide (1 eq.) in THF (5 mL) was added over 30 min *via* syringe. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 30 min, then taken out of the dry-ice bath to slowly warm to  $0^\circ\text{C}$  and stirred at this temp for 2 h. It was then again cooled to  $-78^\circ\text{C}$ , followed by addition of freshly distilled TMS-Cl (6.2 eq.). After 30 min at  $-78^\circ\text{C}$  neutral activated aluminum oxide (80 eq.) was added and the reaction mixture allowed to warm to RT. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product as an orange oil on alumina, which was immediately subjected to flash column chromatography (silica gel, hexanes/EA v/v 99:1 – 9:1 gradient elution). The bright-yellow product was usually still contaminated with small amounts of naphthalene and thus purified a second time using the same method.

### General procedure for the thermolysis of chromium aminocarbenes

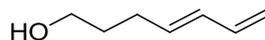
The chromium carbene and  $\text{PPh}_3$  (1.2 equiv.) were diluted in dry toluene (0.01M) and the solution was degassed three times by freeze-thaw cycles under reduced pressure for 2 minutes and put back under argon at  $-78^\circ\text{C}$ . After the reaction was warmed up to rt, it was heated to reflux temperature for several hours (the reaction was monitored by NMR). The reaction mixture was cooled, filtered on Celite® and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel.

### Ethyl (*E*)-hepta-4, 6-dienoate (79)



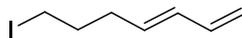
4-Pentadien-3-ol (6.38 g, 75.8 mmol), propionic acid (1.1 mL, 15 mmol), triethylorthoacetate (104 mL, 548 mmol) and toluene (75 mL) were heated to reflux temperature while fractionally distilling the ethanol out of the reaction. Most of the ethanol was distilled in the first hour but the reaction mixture was heated at that temperature for a total of 10 h. The solution was then cooled to room temperature, BHT (15 mg) was added and the solvents (toluene and triethylorthoacetate) were removed by fractional distillation under reduced pressure (20 torr). The crude product was purified by flash chromatography on a silica column eluting with 5% of diethyl ether in hexane to yield 11.69 g (82%) of the known compound **79** as colorless oil. The  $^1\text{H}$  NMR spectral data was identical to that of the published data.<sup>51</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.29 (dt, 1H,  $J = 17.1, 10.1$  Hz), 6.08 (dd, 1H,  $J = 15.4, 10.1$  Hz), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H,  $J = 17.1, 1.7$  Hz), 4.99 (dd, 1H,  $J = 10.1, 1.7$  Hz), 4.13 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.42-2.39 (m, 4H), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

#### (*E*)-Hepta-4, 6-dien-1-ol (**80**)



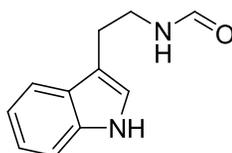
A solution of ethyl (*E*)-hepta-4, 6-dienoate (5.20 g, 33.7 mmol) in diethyl ether (14 mL) was slowly cannulated into a solution of lithium aluminum hydride (2.62 g, 0.69 mmol) in diethyl ether (270 mL) at 0 °C. The solution was warmed to rt. After 1 h, the solution was cooled to 0 °C and water (2.7 mL, dropwise addition), 15% aqueous NaOH (2.7 mL) and water (8.1 mL) were sequentially added. The solution was warmed to rt. After 1 h, anhydrous magnesium sulfate (26.0 g) was added. The mixture was stirred for 15 min, filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure to yield 2.61 g (69%) of compound **80** as colorless oil. The  $^1\text{H}$  NMR spectral data was identical to that of the published data.<sup>52</sup>  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.32 (dt, 1H,  $J = 16.8, 10.3$  Hz), 6.08 (dd, 1H,  $J = 14.9, 10.3$  Hz), 5.71 (dt, 1H,  $J = 14.9, 6.9$  Hz), 5.10 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz), 4.97 (d, 1H,  $J = 10.3$  Hz), 3.66 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 2.18 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.67 (quint, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.42 (br s, 1H).

#### (*E*)-1-Iodohepta-4, 6-diene (**81**)



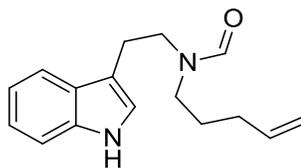
Iodine (14.8 g, 58.3 mmol) was added to a solution of triphenylphosphine (15.3 g, 58.3 mmol) and imidazole (4.37 g, 64.2 mmol) in dichloromethane (250 mL) at 0 °C. The solution was protected from light and was stirred for 10 min. A solution of (*E*)-Hepta-4, 6-dien-1-ol (6.50 g, 58.0 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. A 1.0 M aqueous sodium thiosulfate solution (200 mL) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on a silica short pad eluting with pentane to yield 12.0 g (93%) of iodide **81** as colorless liquid. The <sup>1</sup>H NMR spectral data was identical to that of the published data. <sup>53</sup> <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.30 (dt, 1H, *J* = 16.8, 10.2 Hz), 6.11 (dd, 1H, *J* = 15.0, 10.2 Hz), 5.63 (dt, 1H, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 5.00 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 3.19 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 2.20 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz), 1.92 (quint, 1H, *J* = 7.0 Hz).

#### ***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (83)**



*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide was synthesized using the procedure of Nakagawa and Al. <sup>54</sup>

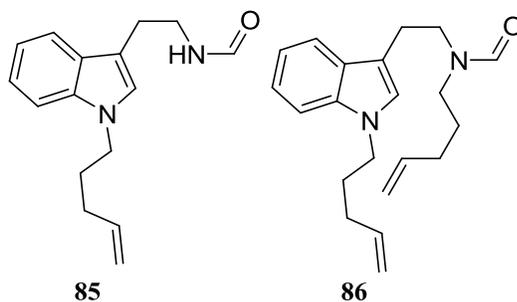
#### ***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(pent-4-enyl)formamide (84)**



1*H*-benzo[d][1,2,3]triazole-1-carbaldehyde (1.68 g, 11.39 mmol, 2.20 eq.) in freshly distilled 1,4-dioxane (15 mL) was added to the *N*-alkyl-tryptamine **90** (4.05 g, 5.18 mmol, 1.00 eq.) in 1,4-dioxane (15.0 mL). The solution was heated to 110 °C in a sealed screw-cap vial overnight. A solution of NaOH 1 N (30

mL) was added and agitated for 30 min. Water was added and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The solvent was evaporated to afford crude (4.79 g, 360 %). The crude product was subjected to silica gel column (2% of solution A in dichloromethane with A: 10% NH<sub>4</sub>OH, in MeOH). Pure product was obtained as a light yellow wax (1.34 g, 100%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.89 – 5.64 (m, 2H), 5.09 – 4.93 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.06 – 2.94 (m, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 4H), 2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.81 – 1.55 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2 (d), 163.1 (d), 137.7 (d), 137.1 (d), 136.6 (s), 136.5 (s), 127.4 (s), 126.9 (s), 122.9 (d), 122.3 (d), 122.1 (d), 121.9 (d), 119.4 (d), 119.3 (d), 118.6 (d), 118.2 (d), 115.9 (t), 115.4 (t), 112.4 (s), 111.7 (d), 111.5 (d), 111.3 (s), 48.0 (t), 47.2 (t), 43.2 (t), 42.0 (t), 31.2 (t), 30.4 (t), 27.6 (t), 26.7 (t), 25.1 (t), 23.4 (t). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3292 (br), 2858, 1665. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 279 (100) (MNa<sup>+</sup>), 297 (5). **Exact Mass** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: 279.1462 (MNa<sup>+</sup>), found : 279.1478 (MNa<sup>+</sup>).

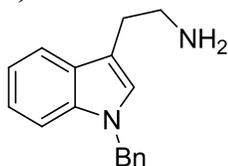
***N*-(2-(1-(pent-4-enyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (85), *N*-(pent-4-enyl)-*N*-(2-(1-(pent-4-enyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (86)**



*N*-formyl tryptamine (384 mg, 2.04 mmol, 1.00 eq.) was added to a dry sealed flask followed by dry THF (12.0 mL), 18-Crown-6 (270 mg, 1.02 mmol, 0.50 eq.) and KHMDS (0.5 M in toluene, 9.0 mL, 4.49 mmol, 2.20 eq.). The solution was stirred at room temperature for 1h followed by the addition of the bromide (0.27 mL, 2.24 mmol, 1.10 eq.). The mixture was heated at 100 °C in a sealed screw-cap vial for 18h. Even though the reaction was not complete, the solvent was evaporated and the product solubilised in 30 mL of dichloromethane. The mixture was transferred to a separating funnel and washed with water (25 mL). The aqueous phase was then extracted with dichloromethane (2 x 25 mL). The organic fractions were combined and dried on magnesium sulfate. The solvent was evaporated to afford crude as a brown

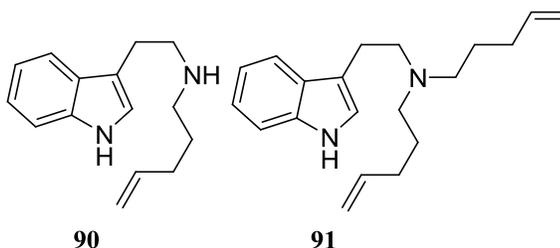
oil (632 mg, 120 %). The product was columned on silica gel (15% of solution A in dichloromethane with A: 10% NH<sub>4</sub>OH, in MeOH). Two fractions were isolated to afford dialkylation product **86** as a light yellow paste in fraction 1 (198 mg, 35%) and *N*-indole alkylation **85** as a light yellow paste in the second (44.0 mg, 10%). *N*-dialkylation **86**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (m, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.93 – 5.64 (m, 4H), 5.14 – 4.96 (m, 8H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 4H), 2.17 – 1.98 (m, 8H), 1.93 (quint, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.77 – 1.55 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.9 (d), 162.9 (d), 137.7 (d), 137.4 (d), 137.3 (d), 137.1 (d), 136.4 (s), 136.3 (s), 127.9 (s), 127.4 (s), 126.1 (d), 125.7 (d), 121.8 (d), 121.5 (d), 119.0 (d), 118.9 (d), 118.9 (d), 118.5 (d), 115.8 (t), 115.7 (t), 115.6 (t), 115.2 (t), 111.4 (s), 110.3 (s), 109.7 (d), 109.5 (d), 48.1 (t), 47.1 (t), 45.5 (t), 45.4 (t), 43.2 (t), 41.9 (t), 31.1 (t), 30.9 (t), 30.8 (t), 30.4 (t), 29.3 (t), 29.3 (t), 27.6 (t), 26.7 (t), 25.2 (t), 23.3 (t). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3075, 2930, 1673. LRMS *m/z* (relative intensity) 288 (10), 347 (100) (MNa<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O : 347.2094 (MNa<sup>+</sup>), found : 347.2103 (MNa<sup>+</sup>). *N*-indole alkylation **85**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.10 – 4.99 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (dd, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.08 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 2H), 1.93 (dt, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2 (d), 137.3 (d), 136.4 (s), 127.9 (s), 127.8 (s), 125.9 (d), 125.8 (d), 121.7 (d), 121.7 (d), 119.0 (d), 118.9 (d), 118.9 (d), 115.7 (t), 111.5 (s), 111.1 (s), 109.6 (d), 109.6 (d), 45.5 (t), 40.0 (t), 38.5 (t), 30.9 (t), 29.2 (t), 25.2 (t), 25.2 (t). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3075, 2930, 1679, 738. LRMS *m/z* (relative intensity) 257 (10), 279 (100) (MNa<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O : 279.1468 (MNa<sup>+</sup>), found : 279.1460 (MNa<sup>+</sup>).

### 2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethanamine (**87**)



2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethanamine was synthesized using the procedure of Snyder<sup>55</sup>.

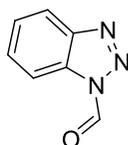
***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)pent-4-en-1-amine (91), *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(pent-4-enyl)pent-4-en-1-amine (92)**



Tryptamine (720 mg, 4.52 mmol, 4.00 eq.) was added to a dry sealed flask followed by anhydrous ethanol (25.0 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 mg, 2.26 mmol, 2.00 eq.) and the bromide (200 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq.). The mixture was heated at 110 °C in a sealed screw-cap vial for 18h. The solvent was evaporated, the product was solubilised in dichloromethane (30 mL), water (30 mL) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic fractions were combined and the solvent was evaporated to afford crude as a brown oil (763 mg). The product was purified once for characterisation with a silica gel column (15% of solution A in dichloromethane with A: 10% NH<sub>4</sub>OH, in MeOH). Otherwise the crude is used directly in the following formylation reaction. Two fractions were isolated. Fraction one being the dialkylaiton product **91** as a yellow paste (44.3 mg, 26 %) and fraction two being the monoalkylaiton product **90** as a yellow oil (85.4 mg, 33%). Dialkylation product: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 2H), 5.12 – 5.00 (m, 4H), 3.04 – 2.80 (m, 4H), 2.69 – 2.57 (m, 4H), 2.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.67 (quint, *J* = 6.4 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (s), 151.6 (s), 142.6 (d), 136.6 (d), 136.3 (d), 133.8 (d), 133.5, (d) 129.2 (t), 129.1 (s), 125.6 (d), 67.1 (t), 65.9 (t), 43.2 (t), 37.6 (t), 34.0 (t). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3418, 3142, 3075, 2974 – 2853, 1640. HRMS *m/z* (relative intensity) 297 (100) (MH<sup>+</sup>), 319 (10) (MNa<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> : 297.2325 (MH<sup>+</sup>), found : 297.2339 (MH<sup>+</sup>). Monoalkylation product: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.01 (m, 3H), 5.76 (dt, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.70 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.0 (d), 136.6 (s), 127.4

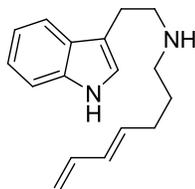
(s), 122.4 (d), 122.1 (d), 119.4 (d), 118.9 (d), 115.2 (t), 112.9 (s), 111.4 (d), 49.5 (t), 48.9 (t), 31.5 (t), 28.2 (t), 25.0 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3418, 3199, 2928, 2803, 1456. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 144 (10), 229 (100) (MH<sup>+</sup>). **Exact Mass** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> : 229.1699 (MH<sup>+</sup>), found : 229.1708 (MH<sup>+</sup>).

### 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole-1-carbaldehyde (**93**)



Formic acid (6.2 mL, 164 mmol, 3.00 eq.) was added to acetic anhydride (7.7 mL, 81.9 mmol, 1.50 eq.) in a dry flask. The solution was heated to 55 °C for 3h. The solution was then cooled to room temperature and added to a solution of benzotriazole (6.5 g, 54.6 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (30 mL) at -10 °C (ice and acetone bath). The solution was agitated for 3h and flowed by TLC. The solvent was evaporated and the product left to dry overnight on mechanical pump to afford pure product as a white solid (7.46 g, 93 %). The <sup>1</sup>H NMR spectral data was identical to that of the published data.<sup>56</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

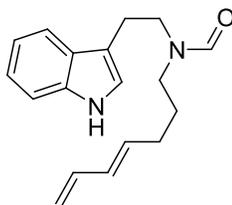
### (*E*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)hepta-4,6-dien-1-amine (**94**)



Tryptamine (3.00 g, 18.7 mmol, 2.00 eq.) was added to a dry sealed screw-cap vial followed by the addition of anhydrous ethanol (50 mL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.99 g, 18.7 mmol, 2.00 eq.) and iodide **81** (2.08 g, 9.37 mmol, 1.00 eq.). The vial was shut and the mixture was heated to 110 °C for 18h. The vial was opened, the solvent was evaporated, the product was solubilised in dichloromethane (30 mL) and water was added (30 mL). The aqueous phase was then washed with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic fractions were combined dried over magnesium sulfate and the solvent was evaporated to afford crude product

(3.09 g). The mixture was difficult to purify and the crude mixture was used directly for the next reaction. However, for characterisation purposes, 250 mg were transferred on a silica gel column (2% of solution A in dichloromethane; A = 5% NH<sub>4</sub>OH in MeOH) to afford pure amine **94** as a light yellow oil (47.0 mg, 21%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dt, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 22.2, 11.1 Hz, 1H), 5.71 (dt, *J* = 22.2, 7.5, 1H), 5.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 4H), 2.55 (t, *J* = 7.3, 2H), 2.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.59 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137.2 (d), 136.2 (s), 135.0 (d), 131.2 (d), 127.5 (s), 121.8 (d), 121.6 (d), 119.1 (d), 118.8 (d), 114.9 (t), 114.4 (s), 111.2 (d), 54.7 (t), 53.6 (t), 30.5 (t), 26.6 (t), 22.9 (t). **IR** (pastille NaCl)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3419, 3140 - 2859 (br), 1650. **LRMS** (*m/z*, relative intensity) 144 (5), 255 (100) (MH<sup>+</sup>). **Exact Mass** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>: 255.1856 (MH<sup>+</sup>), found: 255.1866 (MH<sup>+</sup>)

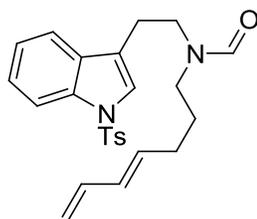
**(*E*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(hepta-4,6-dienyl)formamide (**95**)**



1*H*-benzo[d][1,2,3]triazole-1-carbaldehyde (120 mg, 1.33 mmol, 1.30 eq.) in dry 1,4-dioxane (5.0 mL) was added to the crude *N*-alkyl-tryptamine **94** (260 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq.) in dry 1,4-dioxane (5.0 mL). The solution was heated in a sealed screw-cap vial at 110 °C for 18 h. The mixture was cooled, the vial opened and a solution of NaOH 1N (10 mL) was added and agitated for 30 min. Water was added and the aqueous solution was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). Organic fractions were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford crude oil. The crude product was subjected to silica gel column chromatography (2.5% of solution A in dichloromethane; A = 5% NH<sub>4</sub>OH in MeOH) to afford pure product as a light yellow oil (135 mg, 96 %). For a mixture of rotamers: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 7.31 – 7.08 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.43 – 6.23 (m, 2H), 6.16 – 5.99 (m, 2H), 5.84 – 5.49 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 5.02 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.52

(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.10 – 2.93 (m, 4H), 2.20 – 1.99 (m, 4H), 1.81 – 1.51 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3 (d), 163.2 (d), 137.2 (d), 137.0 (d), 136.6 (s), 136.5 (s), 134.0 (d), 133.2 (d), 132.4 (d), 132.0 (d), 127.5 (s), 127.1 (s), 122.8 (d), 122.4 (d), 122.3 (d), 122.2 (d), 119.8 (d), 119.6 (d), 118.8 (d), 118.4 (d), 116.0 (t), 115.6 (t), 112.9 (s), 111.8 (d), 111.5 (d), 48.2 (t), 47.4 (t), 43.3 (t), 42.2 (t), 30.7 (t), 30.2 (t), 29.4 (t), 28.1 (t), 27.2 (t), 25.3 (t), 23.5 (t). IR (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3288 (br), 2935, 1663. LRMS  $m/z$  (relative intensity) 283 (5) ( $\text{MH}^+$ ) 305 (100) ( $\text{MNa}^+$ ). Exact Mass calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  : 305.1624 ( $\text{MNa}^+$ ), found : 305.1634 ( $\text{MNa}^+$ )

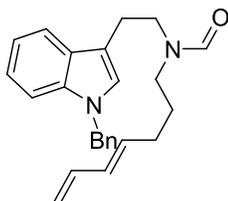
**(E)-N-(2-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(hepta-4,6-dienyl)formamide (96)**



KHMDS (0.5 M in toluene, 1.86 mL, 0.921 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of formamide **95** (0.130 g, 0.460 mmol, 1.00 eq.) and 18-Crown-6 (0.061 g, 0.230 mmol, 0.50 eq.) in 1,4-dioxane (2.00 mL) at room temperature. After stirring 1.5 h at room temperature, *p*-TsCl in 1,4-dioxane (2.00 mL) was added. The resulting mixture was heated to reflux for 4 hours. The solvent was removed under reduced pressure and water was added. The resulting aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to yield crude product (0.5 g). Product was columned on silica gel (DCM to 2% MeOH in DCM) to afford pure product as a yellow wax (0.135 g, 67 %). For a mixture of rotamers:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.25 – 7.16 (m, 6H), 6.29 (dtd,  $J = 18.0, 10.3, 8.1$  Hz, 2H), 6.05 (dd,  $J = 24.3, 13.9$  Hz, 2H), 5.73 – 5.52 (m, 2H), 5.12 (d,  $J = 15.4$  Hz, 2H), 5.04 – 4.96 (m, 2H), 3.56 (q,  $J = 8.5, 6.9$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 3.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.91 (q,  $J = 15.8, 8.2$  Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.14 – 1.99 (m,  $J = 25.0, 14.4, 7.2$  Hz, 4H), 1.70 – 1.49 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2 (d), 162.9 (d), 145.3 (s), 145.1 (s), 137.2 (s), 136.9 (s), 135.4 (s), 135.2 (s), 133.8 (d), 133.0 (d), 132.5 (d), 132.0 (d), 130.9 (d), 130.4 (d), 130.2 (d), 130.1 (d), 129.8 (s), 127.0 (s), 126.5 (d), 125.2 (d), 125.1 (d), 124.1 (d), 123.6 (d), 123.5 (d), 123.3 (d), 119.9 (d), 119.7 (d), 119.2 (d), 118.7 (d), 116.1 (t), 115.7 (t), 114.1 (s), 114.0 (s),

47.5 (t), 47.1 (t), 42.6 (t), 42.2 (t), 30.1 (t), 29.3 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 25.1 (t), 23.3 (t), 21.8 (q). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3085, 2933, 2246, 1667. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 437 (10) (MH<sup>+</sup>), 459 (100) (MNa<sup>+</sup>). **Exact Mass** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : 459.1713 (MNa<sup>+</sup>), found : 459.1714 (MNa<sup>+</sup>).

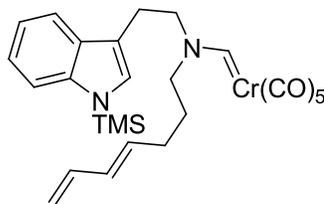
**(E)-N-(2-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(hepta-4,6-dienyl)formamide (97)**



KHMDS (0.5 M in toluene, 1.43 mL, 0.708 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of (*E*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(hepta-4,6-dienyl)formamide **95** (102 mg, 0.375 mmol, 1.00 eq.) and 18-Crown-6 (49.0 mg, 0.188 mmol, 0.50 eq.) in THF (1.00 mL) at rt. After stirring 1.5 H at rt, benzylbromide (0.09 mL, 0.7 mmol, 2.00 eq.) was added. The resulting mixture was heated to reflux for 18h. Solvent was removed under reduced pressure and water was added. The resulting aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude (235 mg). The crude product was transferred to a silica gel column eluting with (1% of solution A in dichloromethane; A = 5% NH<sub>4</sub>OH in MeOH) to afford pure product as a light yellow wax (118 mg, 87%). For the mix of rotamers: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.39 – 7.03 (m, 16H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.30 (dt,  $J$  = 18.6, 10.0 Hz, 2H), 6.06 (dd,  $J$  = 14.6, 10.0 Hz, 2H), 5.75 – 5.53 (m, 2H), 5.25 (s, 4H), 5.12 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 2H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.51 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.13 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 4H), 2.16 – 1.99 (m, 4H), 1.76 – 1.54 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163.2 (d), 163.1 (d), 137.9 (s), 137.7 (s), 137.3 (s), 137.0 (d), 136.9 (s), 134.0 (d), 133.2 (d), 132.5 (d), 132.0 (d), 129.1 (d), 129.0 (d), 128.3(s), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.1 (d), 127.0 (d), 126.8 (d), 126.4 (d), 122.4 (d), 122.2 (d), 119.6 (d), 119.5 (d), 119.2 (d), 118.8 (d), 116.0 (t), 115.6 (t), 112.4 (s), 111.2 (s), 110.3 (d), 110.0 (d), 50.1 (t), 48.2 (t), 47.5 (t), 43.5 (t), 42.3 (t), 30.2 (t), 29.4 (t), 28.2 (t), 27.2 (t), 25.5 (t), 23.6 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3029, 2929, 2860, 1669. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 373

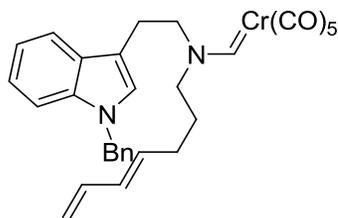
(10) (MH<sup>+</sup>), 395 (70) (MNa<sup>+</sup>). **Exact Mass** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O : 395.2094 (MNa<sup>+</sup>), found : 395.2108 (MNa<sup>+</sup>).

**Pentacarbonyl[*(E)*-*N*-(2-(1-trimethylsilyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(hepta-4,6-dienyl)amino)methylene]chromium(0) (100)**



Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **95** (506 mg, 1.79 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (579 mg, 61%), a bright-yellow oil, eluting with 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes. For a mixture of rotamers: **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.96 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.31 (dt, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 2H), 6.09 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 2H), 5.62 (ddd, *J* = 23.4, 14.6, 7.1 Hz, 2H), 5.15 (dd, *J* = 16.6, 6.0 Hz, 2H), 5.08 – 4.98 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.20 (dd, *J* = 14.1, 6.8 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 2H), 1.92 – 1.68 (m, 4H), 0.55 (s, 9H), 0.52 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 224.1 (s), 224.1 (s), 217.8 (s), 217.6 (s), 141.0 (s), 140.7 (s), 136.9 (d), 136.6 (d), 133.0 (d), 132.6 (d), 132.5 (d), 131.9 (d), 130.6 (s), 130.0 (s), 128.7 (d), 128.3 (d), 122.0 (d), 121.9 (d), 120.0 (d), 119.9 (d), 118.3 (d), 118.2 (d), 116.4 (t), 116.0 (t), 113.6 (d), 113.4 (d), 112.9 (s), 112.1 (s), 63.6 (t), 63.1 (t), 57.3 (t), 56.9 (t), 29.6 (t), 29.0 (t), 28.3 (t), 28.2 (t), 25.6 (t), 25.0 (t), -0.0 (q), -0.1 (q). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3966, 3083, 2953, 2054 (sharp), 1938 (broad). **HRMS** *m/z* (relative intensity) 212 (100), 390 (80) (MH<sup>+</sup> - 5CO). **Exact Mass** calculated for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>CrO<sub>5</sub>Si: 390.1583 (MH<sup>+</sup> - 5CO), found: 390.1595 (MH<sup>+</sup> - 5CO).

**Pentacarbonyl[*(E)*-*N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(hepta-4,6-dienyl)amino)methylene]chromium(0) (104)**



Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **97** (1.14 g, 2.60 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (1.20 g, 72%), a bright-yellow oil, eluting with 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36–7.02 (m, 17H), 6.88 (s, 1H), 6.39–6.22 (m, 2H), 6.17–6.01 (m, 2H), 5.73–5.51 (m, 2H), 5.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 2H), 4.31–4.21 (m, 2H), 3.93–3.82 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.34–3.22 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.27–2.15 (m, 2H), 2.06 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.94–1.70 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 263.0 (s), 262.0 (s), 233.4 (s), 224.1 (s), 217.8 (d), 217.7 (d), 137.5 (s), 137.0 (d), 136.9 (s), 136.8 (s), 136.6 (d), 133.1 (d), 132.6 (d), 132.6 (d), 131.9 (d), 128.9 (d), 128.9 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 127.0 (d), 126.9 (d), 126.9 (d), 126.8 (d), 122.4 (d), 122.3 (d), 119.8 (d), 119.7 (d), 118.5 (d), 118.2 (d), 116.5 (t), 116.1 (t), 110.5 (d), 110.5 (s), 110.3 (d), 109.6 (s), 94.5 (s), 92.9 (s), 89.7 (s), 63.9 (t), 63.8 (t), 57.5 (t), 56.9 (t), 50.2 (t), 50.1 (t), 29.6 (t), 29.0 (t), 28.4 (t), 28.3 (t), 25.4 (t), 25.1 (t). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3965, 3031, 2939, 2054 (sharp), 1938 (broad). **HRMS** *m/z* (relative intensity) 212 (100), 408 (60) (MH<sup>+</sup> - 5CO). **Exact Mass** calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>CrO<sub>5</sub> : 408.1658 (MH<sup>+</sup> - 5CO), found : 408.1669 (MH<sup>+</sup> - 5CO).

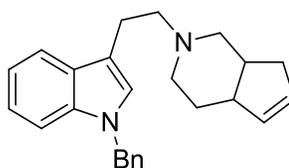
**(*E*)-1-benzyl-3-(2-(5-(prop-1-enyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-1*H*-indole (105)**



Following the general procedure for the thermolysis of chromium aminocarbenes, chromium aminocarbene **104** (220 mg, 0.39 mmol, 1.00 eq.) and triphenylphosphine (120 mg, 0.44 mmol, 1.10 eq.)

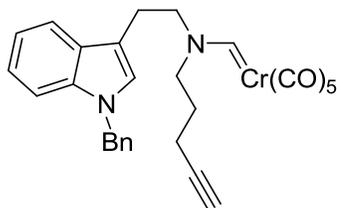
were reacted to give adduct **105**, which proved too unstable to purify. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.56 –7.30 (m, 9H), 6.56 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.26 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz 1H), 4.73 (s, 2H), 3.17 – 2.96 (m, 4H), 2.87 – 2.66 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 4H). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3055, 2927, 2853, 2053, 1923, 1886, 1466, 739. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 345 (30), 357 (120) (MH<sup>+</sup>), 373 (70), 389 (30) **Exact Mass** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> : 357.5106 (MH<sup>+</sup>), found : 357.2340 (MH<sup>+</sup>).

### 1-benzyl-3-(2-(4,4a-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridin-2(3H,7H,7aH)-yl)ethyl)-1H-indole (106)



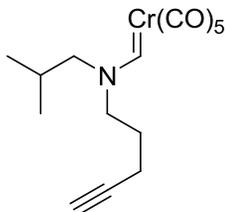
In a flask were added the chromium aminocarbene **104** (220 mg, 0.39 mmol, 1.00 eq.) in 1.00 mL of benzene and dry toluene (40 mL). The mixture was degassed trice using the freeze/thaw procedure. The mixture was heated to reflux until reaction was complete (24h). The mixture was cooled to rt and the solvent was evaporated under reduced pressure. Product was chromatographed on silica gel (2% of solution A in dichloromethane; A = 5% NH<sub>4</sub>OH in MeOH) to afford pure product as a light yellow paste (49.7 mg, 58%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.04 (m, 8H), 6.97 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.78 – 5.71 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.88 – 2.71 (m, 2H), 2.67 – 2.32 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H), 1.24 – 1.03 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137.9 (s), 136.7 (s), 136.4 (d), 128.9 (s), 128.7 (d), 128.3 (s), 127.7 (d), 126.9 (d), 125.9 (d), 121.9 (d), 119.2 (d), 119.1(d), 109.8 (d), 62.6 (d), 57.1 (t), 50.0 (t), 48.2 (t), 42.2 (d), 29.1 (t), 27.4 (t), 23.2 (t). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3051, 2927, 1926, 1668, 1466. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 355 (10), 357 (100) (MH<sup>+</sup>). **Exact Mass** calculated for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> : 357.2325 (MH<sup>+</sup>), found : 357.2335 (MH<sup>+</sup>).

### Pentacarbonyl[(*N*-(2-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(pent-4-ynyl)amino)methylene]chromium(0) (158)



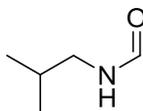
To a solution of aminocarbene **185** (140 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (24 mL) at 0 °C was added TBAF 1 M in THF (0.26 mL, 0.26 mmol, 1.1 eq). The mixture was stirred at 0°C for 4 hours. The mixture was heated back to room temperature and water was added. The aqueous solution was extracted twice with hexanes. The organic fractions were combined dried over magnesium sulfate and filtered to afford crude as a yellow oil. The crude was directly transferred to a silica gel column eluting with 10 % Et<sub>2</sub>O in hexanes to afford pure product as a yellow oil (102 mg, 85%). For a mixture of rotamers: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.08 (m, 16H), 6.92 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 264.2 (d), 263.0 (d), 223.6 (s), 217.6 (s), 217.5 (s), 171.5 (s), 137.3 (s), 137.0 (s), 128.8 (d), 127.7 (d), 127.0 (d), 126.9 (d), 126.8 (s), 126.7 (d), 122.3 (d), 122.2 (d), 119.6 (d), 119.5 (d), 118.4 (d), 118.2 (d), 110.3 (d), 110.1 (d), 109.4, 82.1, 70.6, 70.1, 63.9 (t), 62.7 (t), 60.4 (t), 57.5 (t), 56.0 (t), 50.1 (t), 50.0 (t), 27.3(t), 27.3 (t), 25.4 (t), 25.0 (t), 21.1 (d), 15.8 (t), 15.3 (t), 14.2 (d). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3309, 2947 (br), 2063, 1918 (br). **LRMS** *m/z* (relative intensity) 317 (10), 359 (100), 387 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>CrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : 520.1090, no corresponding mass was found on spectrum. The carbene must decompose.

#### Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(pent-4-ynyl) amino)methylene]chromium(0) (**167**)



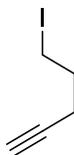
To a solution of chromium aminocarbene **184** (200 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq.) in toluene (50 mL) cooled to 0 °C was added TBAF (0.1 M in THF, 0.53 mL, 0.53 mmol, 1.10 eq.). The mixture was stirred at 0 °C for 3 h and water (20 mL) was added. The aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O (20 mL), the organic phases were combined, dried on magnesium sulfate and the volatiles were removed under reduced pressure to afford an orange oil that was directly transferred to a silica gel column eluting with 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes to afford pure product as a yellow oil (140 mg, 84%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.10 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 4H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 4H), 1.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 265.1 (d), 263.9 (d), 224.0 (s), 217.8 (s), 217.7 (s), 82.3 (d), 81.5 (d), 72.1 (t), 70.7 (s), 70.2 (s), 63.1 (t), 62.4 (t), 56.2 (t), 27.4 (d), 27.4 (t), 27.0 (t), 26.9 (d), 19.7 (q), 19.6 (q), 16.0 (t), 15.4 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2975, 2070, 1926 (br). **LRMS** *m/z* (relative intensity) 210 (50), 254 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>CrNO<sub>5</sub> : 343.0512, no corresponding mass was found on spectrum. The carbene must decompose.

#### ***N*-isobutylformamide (172)**



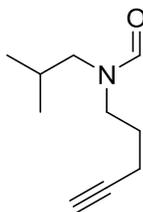
*N*-isobutylformamide was synthesized using the procedure of Claude Spino et al.<sup>57</sup>

#### **5-iodopent-1-yne (174)**



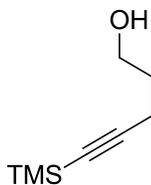
5-iodopent-1-yne was synthesized using the procedure of Trost<sup>58</sup>

#### ***N*-isobutyl-*N*-(pent-4-ynyl)formamide (175)**



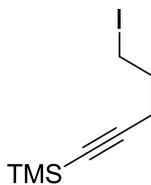
To a solution of formamide **172** (340 mg, 3.35 mmol, 1.30 eq.) in THF (25 mL) was added KHMDS 0.5 M in toluene (6.70 mL, 3.35 mmol, 1.30 eq.) and 18-crown-6 (170 mg, 0.64 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the solution was cooled to 0 °C and the iodide **174** (500 mg, 2.58 mmol, 1.00 eq.) in THF (4mL) was incorporated. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with water (20 mL), the separated aqueous layer extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a light yellow oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with (40% Et<sub>2</sub>O in hexanes) to afford pure product as a colourless oil (330 mg, 77%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.34 – 3.24 (m, 4H), 3.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1 (d), 163.0 (d), 83.2 (d), 82.4 (d), 69.8 (s), 69.0 (s), 55.5 (t), 48.9 (t), 45.9 (t), 41.8 (t), 26.8 (d), 26.7 (t), 26.2 (d), 26.0 (t), 20.0 (q), 19.7 (q), 16.1 (t), 15.3 (t). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3493 (br), 3269, 2955, 1673. LRMS *m/z* (relative intensity) 190 (10) (MNa<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO : 190.1197 (MNa<sup>+</sup>), found : 190.1202 (MNa<sup>+</sup>).

#### 5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (**177**)



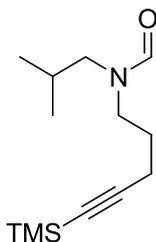
5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol was synthesized using the procedure of K. Goswami et al.<sup>59</sup>

#### (5-iodopent-1-ynyl)trimethylsilane (**178**)



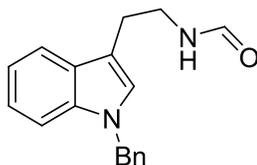
(5-iodopent-1-ynyl)trimethylsilane was synthesized using the procedure of De Meijere<sup>60</sup>.

***N*-isobutyl-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)formamide (179)**



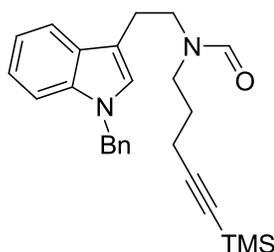
To a solution of formamide **172** (1.98 g, 19.5 mmol, 1.30 eq.) in THF (0.1 M) was added KHMDS 0.5 M in toluene (39.1 mL, 19.5 mmol, 1.30 eq.) and 18-crown-6 (1.00 g, 3.76 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the solution was cooled to 0 °C and the iodide **178** (4.00 g, 15.0 mmol, 1.00 eq.) in 4 mL of THF was incorporated. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with water (50 mL), the separated aqueous layer extracted with diethyl ether (3 x 50 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a light yellow oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with (20% Et<sub>2</sub>O in hexanes) to afford pure product as a colourless oil (2.33 g, 65%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 4H), 3.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 4H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H), 0.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 18H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2 (d), 163.1 (d), 106.0 (s), 105.0 (s), 86.2 (s), 85.4 (s), 55.6 (t), 49.0 (t), 45.9 (t), 41.8 (t), 26.9 (t), 26.8 (d), 26.2 (d), 26.0 (t), 20.0 (q), 19.7 (q), 17.4 (t), 16.7 (t), 0.1 (q), 0.0 (q). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 2960, 2179, 1685, 843. LRMS *m/z* (relative intensity) 262 (100) (MNa<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NOSi: 262.1598 (MNa<sup>+</sup>), found: 262.1591 (MNa<sup>+</sup>).

***N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (182)**



*N*-benzyltryptamine **87** (2.10 g, 8.39 mmol, 1.00 eq) and ethyl formiate (10.0 mL, 134 mmol, 10.0 eq.) were added to a dry flask and heated to reflux for 24 h. After completion of the reaction, the mixture was allowed to cool to room temperature before the solvent was evaporated under reduced pressure to afford crude product as a dark orange paste. Crude product was transferred to a silica gel column eluting with 60% Et<sub>2</sub>O in hexanes followed by 100% Et<sub>2</sub>O to afford pure product as a light yellow viscous oil (1.43 g, 61%). For a mixture of rotamers : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 8H), 7.24 – 7.07 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.28 (s, 4H), 3.65 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6 (d), 161.4 (d), 137.6 (s), 137.5 (s), 136.9 (s), 136.8 (s), 128.9 (d), 128.8 (d), 128.1 (s), 127.7 (d), 126.9 (d), 126.3 (d), 122.2 (d), 122.1 (d), 119.5 (d), 119.4 (d), 119.0 (d), 118.8 (d), 112.0 (s), 111.1 (s), 110.1 (d), 109.9 (d), 50.0 (t), 42.2 (t), 38.6 (t), 31.9 (t), 27.4 (t), 25.3 (t). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3287 (br), 3049, 2910, 1669. LRMS *m/z* (relative intensity) 242 (75), 301 (100) (MNa<sup>+</sup>), 317 (50) (MK<sup>+</sup>). Exact Mass calculated for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 301.1311 (MNa<sup>+</sup>), found: 301.1305 (MNa<sup>+</sup>).

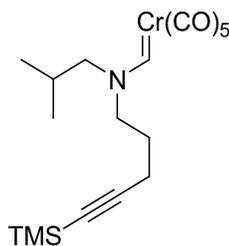
***N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)formamide (183)**



To a solution of formamide **87** (2.30 g, 8.26 mmol, 1.10 eq.) and 18-crown-6 (500 mg, 1.88 mmol, 0.25 eq.) in THF was added KHMDS 0.5 M in toluene (19.5 mL, 9.77 mmol, 1.30 eq.). After agitation for 1 h the solution was cooled to 0 °C and the iodide **178** (2.00 g, 7.51 mmol, 1.00 eq) in 2 mL of THF was added. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with water (20 mL), the separated aqueous layer extracted with dichloromethane (3 x 20 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a dark orange oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with (40% hexanes in Et<sub>2</sub>O) to afford pure product as a light yellow viscous oil (1.89 g, 60%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H),

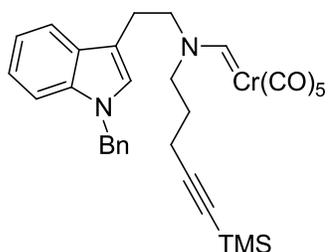
7.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 8H), 7.26 – 7.08 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.30 (s, 4H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.04 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.33 – 2.18 (m, 4H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.73 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.18 (s, 18H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0 (d), 137.6 (s), 137.4 (s), 136.8 (s), 136.7 (s), 128.8 (d), 128.8 (d), 128.0 (s), 127.7 (d), 127.6 (d), 126.8 (d), 126.8 (d), 126.5 (d), 126.1 (d), 122.1 (d), 121.9 (d), 119.4 (d), 119.2 (d), 118.9 (d), 118.5 (d), 112.1 (s), 110.9 (s), 110.0 (d), 109.8 (d), 106.1 (s), 105.0 (s), 86.3 (s), 85.4 (s), 49.9 (t), 48.4 (t), 46.3 (t), 43.3 (t), 41.6 (t), 27.1 (t), 26.4 (t), 25.1 (t), 23.3 (t), 17.6 (t), 16.7 (t), 0.2 (q), 0.1 (q). IR (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2966, 2168, 1675. LRMS  $m/z$  (relative intensity) 261 (25), 439 (100) ( $\text{MNa}^+$ ), 455 (80) ( $\text{MK}^+$ ). Exact Mass calculated for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi}$ : 439.2176 ( $\text{MNa}^+$ ), found: 439.2170 ( $\text{MNa}^+$ ).

**Pentacarbonyl[(N-isobutyl-N-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl) amino)methylene]chromium(0) (184)**



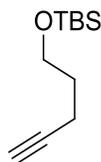
Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **109** (250 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (202 mg, 47%), a bright-yellow oil, eluting with 10%  $\text{Et}_2\text{O}$  in hexanes.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (t,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 3.72 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.17 (s, 18H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  264.7 (d), 263.6 (d), 223.9 (s), 217.7 (s), 217.6 (s), 104.6 (s), 103.8 (s), 86.5 (s), 72.0 (t), 63.09 (t), 62.1 (t), 56.0 (t), 27.4 (d), 27.3 (t), 27.0 (t), 26.9 (d), 19.5 (q), 17.3 (t), 16.6 (t), 0.0 (q), -0.1 (q). IR (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2971, 2062, 1924 (br). LRMS  $m/z$  (relative intensity) 210 (40), 254 (100) ( $\text{MNa}^+ - 4\text{CO} - \text{TMS}$ ). Exact Mass calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{CrNO}_5\text{Si}$ : 254.0607 ( $\text{MNa}^+ - 4\text{CO} - \text{TMS}$ ), found: 254.1938 ( $\text{MNa}^+ - 4\text{CO} - \text{TMS}$ ).

**Pentacarbonyl[(*N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)amino)methylene]chromium(0) (185)**



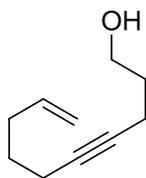
Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **114** (250 mg, 0.60 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (290 mg, 82%), a bright-yellow oil, eluting with 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes. For a mixture of rotamers: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.13 (m, 16H), 6.98 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 0.29 (s, 9H), 0.28 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 264.2 (d), 262.8 (d), 224.0 (s), 217.7 (s), 217.6 (s), 137.4 (s), 137.0 (s), 136.8 (s), 128.9 (d), 127.8 (d), 127.1 (s), 127.0 (d), 127.0 (d), 126.8 (d), 126.7 (d), 122.4 (d), 122.3 (d), 119.7 (d), 119.6 (d), 118.4 (d), 118.2 (d), 110.4 (d), 110.2 (d), 109.5 (s), 104.8 (s), 103.9 (s), 87.3 (s), 86.6 (s), 64.1 (t), 62.8 (t), 57.4 (t), 56.0 (t), 50.1 (t), 50.0 (t), 27.5 (t), 27.2 (t), 25.1 (t), 25.0 (t), 17.4 (t), 16.6 (t), 0.2 (q), 0.1 (q). IR (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 2955, 2184, 2057, 1929 (br). LRMS *m/z* (relative intensity) 387 (60), 431 (100) (MNa<sup>+</sup> - 4CO - TMS). Exact Mass calculated for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>CrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si: 431.1186 (MNa<sup>+</sup> - 4CO - TMS), found: 431.1507 (MNa<sup>+</sup> - 4CO - TMS).

***tert*-butyldimethyl(pent-4-ynyloxy)silane (196)**



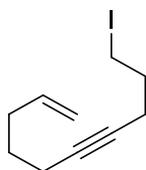
*tert*-butyldimethyl(pent-4-ynyloxy)silane was synthesized using the procedure of Kontham Ravindar, Maddi Sridhar Reddy, and Pierre Deslongchamps.<sup>61</sup>

**dec-9-en-4-yn-1-ol (197)**



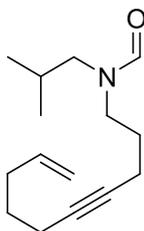
dec-9-en-4-yn-1-ol was synthesized using the procedure of Marie E. Krafft, Ian L. Scott, Romulo H. Romero, Sabine Feibelmann, and Craig E. Van Pelt<sup>62</sup>

### 10-iododec-1-en-6-yne (198)



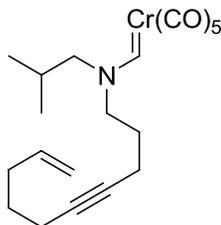
Iodine (1.03 g, 4.05 mmol, 1.1 eq) was added to a solution of triphenylphosphine (1.06 g, 4.05 mmol, 1.1 eq.) and imidazole (330 mg, 4.78 mmol, 1.3 eq.) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C. After 15 min, a solution of alcohol **197** (560 mg, 3.68 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (15 mL) was added and the solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was treated with a 1.0 M aqueous solution of sodium thiosulfate (10 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (10 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on a silica gel column eluting with hexanes to yield (702 mg, 73 %) as a colorless oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.09 – 4.92 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 4H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.0 (d), 115.0 (t), 81.2 (s), 78.1 (s), 32.8 (t), 32.5 (t), 28.2 (t), 19.8 (t), 18.1 (t), 5.6 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3070, 2936, 1643. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 190 (100), 301 (25), 357 (20). **Exact Mass** calculated for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>I : 262.0218, no corresponding mass was found on spectrum. The substrate must not ionize.

### *N*-(dec-9-en-4-ynyl)-*N*-isobutylformamide (199)



To a solution of formamide **172** (334 mg, 3.30 mmol, 1.30 eq.) in THF (20 mL) was added KHMDS 0.5 M in toluene (6.60 mL, 3.30 mmol, 1.30 eq.) and 18-crown-6 (168 mg, 0.63 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the iodide **198** (665 mg, 2.54 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (5 mL) was incorporated. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then treated with water (20 mL), the separated aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a light yellow oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with (40% Et<sub>2</sub>O in hexanes) to afford pure product as a colourless oil (346 mg, 58%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 2H), 5.02 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 1.3 Hz, 4H), 3.38 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 10H), 1.95 (sextuplet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 0.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2 (d), 163.1 (d), 138.0 (d), 137.8 (d), 115.1 (t), 115.0 (t), 81.5 (s), 80.7 (s), 79.1 (s), 78.3 (s), 55.6 (t), 49.1 (t), 46.2 (t), 42.0 (t), 32.8 (t), 32.8 (t), 28.2 (t), 28.2 (t), 27.4 (t), 26.8 (d), 26.6 (t), 26.3 (d), 20.1 (q), 19.8 (q), 18.1 (t), 18.1 (t), 16.5 (t), 15.7 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2944 (br), 1678, 1424. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 258 (100) (MNa<sup>+</sup>), 274 (5). **Exact Mass** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO: 258.1828 (MNa<sup>+</sup>), found: 258.1821 (MNa<sup>+</sup>).

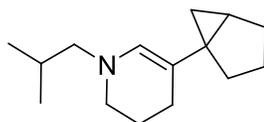
#### Pentacarbonyl[(*N*-(dec-9-en-4-ynyl)-*N*-isobutylamino)methylene]chromium(0) (**200**)



Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **199** (345 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.) was converted into the corresponding carbene (555 mg, 92 %), a bright-yellow oil. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.03 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 23.2, 5.9 Hz, 4H), 4.12 – 3.92 (m, 4H), 3.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.71

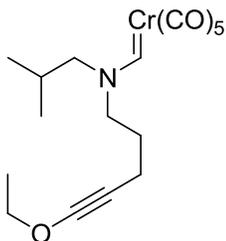
(t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 2.34 (t,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 2.25 – 2.08 (m, 4H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.60 (p,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  264.2 (d), 263.2 (d), 224.0 (s), 223.9 (s), 217.7 (s), 217.6 (s), 137.8 (d), 137.8 (d), 115.2 (t), 115.1 (t), 82.2 (s), 81.7 (s), 78.0 (s), 77.3 (t), 77.2 (t), 72.0 (s), 63.0 (t), 62.4 (t), 56.3 (t), 32.8 (t), 28.1 (t), 27.9 (t), 27.5 (d), 27.3 (d), 26.9 (t), 26.1 (t), 19.5 (q), 19.4 (q), 18.1 (t), 18.1 (t), 16.3 (t), 15.6 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2946, 2056, 1926 (br). **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 208 (80), 258 (100), 274 (5). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{CrNO}_5$ : 411.1138, no corresponding mass was found on spectrum. The carbene must decompose.

### 5-(bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (201)



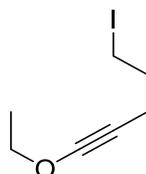
The solution of aminocarbene **200** (185 mg, 0.45 mmol, 1.00 eq.) in toluene (40 mL) was degassed 3 times using the freeze thaw method. The mixture was then heated in a sealed screw-cap vial to 120 °C in an oil bath overnight. After the mixture cooled to room temperature, the volatiles were removed and the mixture was transferred to a silica gel column previously saturated with triethylamine, eluting with 30 %  $\text{Et}_2\text{O}$  in hexanes to afford pure enamine as a light yellow oil (54 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  5.86 (s, 1H), 2.68 (dd,  $J = 12.3, 6.7$  Hz, 2H), 2.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.11 – 1.03 (m, 12H), 0.80 (t,  $J = 6.1$  Hz, 6H), 0.68 – 0.42 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  133.0 (d), 109.3 (s), 64.1 (t), 48.0 (t), 32.9 (s), 32.3 (t), 28.4 (t), 27.3 (d), 24.0 (t), 23.5 (t), 23.2 (d), 21.8 (t), 20.5 (q), 12.3 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2923, 1923, 1657. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 216 (100), 266 (5). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$ : 219.1987, no corresponding mass was found on spectrum. The substrate must not ionize.

### Pentacarbonyl[(*N*-(5-ethoxypent-4-ynyl)-*N*-isobutylamino)methylene]chromium(0) (219)



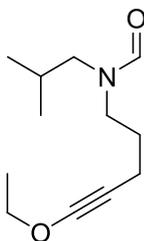
Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **223** (227 mg mL, 1.08 mmol) was converted into the corresponding carbene (170 mg, 41 %), a bright-yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J = 8.9, 3.7$  Hz, 2H), 3.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 6H), 1.31 – 1.24 (m, 6H), 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  263.5 (d), 262.9 (d), 262.8 (s), 223.9 (s), 217.7 (s), 217.6 (s), 173.0 (s), 71.7 (t), 63.7 (t), 63.0 (t), 60.5 (t), 56.9 (t), 44.4 (t), 33.7 (s), 33.6 (s), 29.1 (t), 28.0 (t), 27.9 (s), 27.2 (d), 26.8 (d), 26.1 (t), 21.8 (t), 21.6 (s), 19.5 (q), 14.2 (q). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2947, 2058, 1904 (br). **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 252 (100), 314 (20) 388 (1). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{CrNO}_5$ : 388.0847 ( $\text{MH}^+$ ), found: 388.2026 ( $\text{MH}^+$ ).

### 1-ethoxy-5-iodopent-1-yne (222)



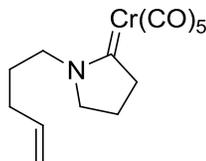
To a solution of ethoxyacetylene (40 % w/w, 0.34 mL, 1.43 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise at  $-78$  °C *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 0.63 mL, 1.57 mmol, 1.10 eq.). The mixture was slowly allowed to warm to room temperature, then cooled again to  $-78$  °C. Diiodopropane (0.18 mL, 1.57 mmol, 1.10 eq.) in dry THF (5 mL) was then added dropwise to the mixture. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The mixture was then quenched with water (10 mL). The aqueous layer was extracted twice with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated. Crude was transferred to a silica gel column eluting with hexanes to afford pure product as a colourless oil (141 mg, 41%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.26 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.93 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 9.2, 4.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90.1 (s), 74.0 (t), 35.2 (s), 33.1 (t), 18.4 (t), 14.4 (q), 5.9 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2941 (br), 2275, 1230. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 190 (100), 271 (20). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IO}$  : 237.9855, no corresponding mass was found on spectrum. The substrate must not ionize.

### *N*-(5-ethoxypent-4-ynyl)-*N*-isobutylformamide (223)



To a solution of formamide **172** (71.5 mg, 0.71 mmol, 1.30 eq.) in THF (5 mL) was added KHMDS 0.5 M in toluene (1.41 mL, 0.71 mmol, 1.30 eq.) and 18-crown-6 (35.9 mg, 0.14 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the iodide **222** (129 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (1 mL) was incorporated. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with water (10 mL), the separated aqueous layer extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a light yellow oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with (40% Et<sub>2</sub>O in hexanes) to afford pure product as a colourless oil (78.3 mg, 68%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.35 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.02 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.3 (d), 163.0 (d), 90.3 (s), 89.8 (s), 74.1 (t), 74.0 (t), 55.6 (t), 49.1 (t), 46.2 (t), 42.0 (t), 36.2 (s), 35.4 (s), 28.0 (t), 27.2 (t), 26.8 (d), 26.3 (d), 20.1 (q), 19.8 (q), 15.0 (t), 14.4 (q), 14.4 (q), 14.3 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2966, 2275, 1668. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 234 (100) (MNa<sup>+</sup>), 250 (10). **Exact Mass** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 234.1465 (MNa<sup>+</sup>), found: 234.1460 (MNa<sup>+</sup>).

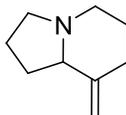
#### ***N*-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbene (234)**



Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the formamide **255** (500 mg, 2.37 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (765 mg, 98%), a bright-yellow oil, eluting with 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 – 5.74 (m, 1H), 5.19 – 5.01 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 265.8 (s), 223.3 (s), 218.3 (s), 136.8 (d), 116.2 (t), 59.1 (t), 56.5 (t), 55.2 (t), 31.0 (t), 27.6 (t), 21.2 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2947,

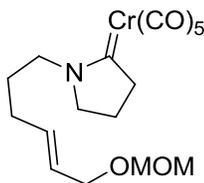
2058, 1884 (br). **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 176 (30), 276 (100), 329 (30). **Exact Mass** calculated for  $C_{14}H_{15}CrNO_5$ : 329.0349 ( $M^+$ ), found: 329.2209 ( $M^+$ ).

### 8-methyleneoctahydroindolizine (235)



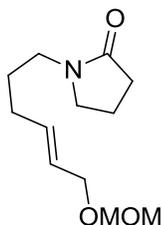
To a solution of aminocarbene **234** (250 mg, 0.76 mmol, 1.00 eq), in dry toluene (60 mL, 0.01 M) in a sealed screw-cap vial, was added triphenylphosphine (597 mg, 2.28 mmol, 3.00 eq). The solution was degassed by freeze thaw procedure thrice. The screw-cap vial was then sealed and heated to 150 °C overnight. The solution was cooled to room temperature, and filtered over a Celite® pad. All volatiles were removed and the product was transferred to a silica gel column saturated in  $Et_3N$  eluting with 0 to 100%  $Et_2O$  in Hexanes to afford pure product as a light yellow oil (70.8 mg, 68%).  $^1H$  NMR spectra identical to published data.<sup>63</sup>  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.81 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 1H), 2.54 – 1.56 (m, 12H).

### (*E*)-1-(6-(methoxymethoxy)hex-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbene (250)



Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the amide **252** (124 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (198 mg, 90%), a bright-yellow oil, eluting with 70%  $Et_2O$  in hexanes.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.82 – 5.57 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 4H), 3.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.21 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (76 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  265.8 (s), 223.1 (s), 218.1 (s), 132.2 (d), 127.7 (d), 95.6 (t), 67.7 (t), 58.9 (t), 56.3 (t), 55.3 (q), 55.0 (t), 29.4 (t), 27.7 (t), 21.0 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) 2937, 2053, 1899 (br). **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 138 (25), 250 (100) (formamide). **Exact Mass** calculated for  $C_{17}H_{21}CrNO_7$  : 403.0723, no corresponding mass was found on spectrum. The carbene must decompose.

**(E)-1-(6-(methoxymethoxy)hex-4-enyl)pyrrolidin-2-one (252)**



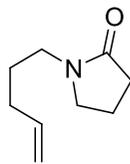
To a solution of gamma lactam (259 mg, 3.04 mmol, 1.30 eq.) in THF (10 mL) in a sealed screw-cap vial was added KHMDS 0.5 M in toluene (6.08 mL, 3.04 mmol, 1.30 eq.) and 18-crown-6 (155 mg, 0.58 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the iodide **277** (632 mg, 2.34 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (2 mL) was incorporated. The screw-cap vial was then sealed and heated to 80 °C overnight. The reaction mixture was let cool to room temperature and treated with water (10 mL). The separated aqueous layer was extracted with dichloromethane (not soluble in Et<sub>2</sub>O) (3 x 10 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The product was subjected to a silica gel column eluting with (5% MeOH in dichloromethane) to afford pure product as a colourless oil (411 mg, 77%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 – 5.52 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 4H), 1.70 – 1.54 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (s), 133.6 (d), 126.8 (d), 95.6 (t), 68.0 (t), 55.4 (q), 47.2 (t), 42.3 (t), 31.2 (t), 29.7 (t), 26.8 (t), 18.1 (t). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 3415, 2937, 1643. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 138 (40), 178 (35), 250 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 250.1414 (MNa<sup>+</sup>), found: 250.1403 (MNa<sup>+</sup>).

**5-iodopent-1-ene (253)**



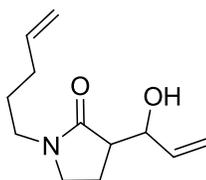
This compound was synthesized using the procedure of Jing Jin and Martin Newcomb.<sup>64</sup>

**N-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (255)**



To a solution of  $\gamma$ -lactame (1.03 g, 12.1 mmol, 1.30 eq.) in THF (90 mL) was added KHMDS 0.5 M in toluene (24.27 mL, 12.1 mmol, 1.30 eq.) and 18-Crown-6 (620 mg, 2.33 mmol, 0.25 eq.). After agitation for 1h the iodide **253** (1.83 g, 9.34 mmol, 1.00 eq.) in dry THF (5 mL) was incorporated. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was treated with water (30 mL). The separated aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) and the combined organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a light yellow oil. The product was subjected to a silica gel column eluting with Et<sub>2</sub>O to afford pure product as a colourless oil (948 mg, 66%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.00 (ddd,  $J = 16.9, 10.2, 1.7$  Hz, 2H), 3.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 4H), 1.60 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.8 (s), 137.7 (d), 115.1 (t), 47.1 (t), 42.1 (t), 31.1 (t), 31.0 (t), 26.5 (t), 17.9 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3425, 2937, 1657. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 176 (5), 287 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO: 176.1046 (MNa<sup>+</sup>), found: 176.1050 (MNa<sup>+</sup>).

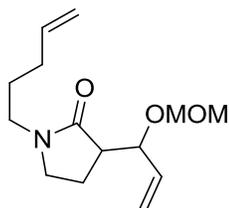
### 3-(1-hydroxyallyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (**259**)



To a solution of DIPA (0.22 mL, 1.57 mmol, 1.20 eq) in THF (12 mL) at 0 °C was added *n*-BuLi (2.5 M, 0.55 mL, 1.37 mmol, 1.05 eq)) and the mixture was stirred at this temperature for 20 min. The mixture was heated back to room temperature and stirred for another 20 min. The solution was again cooled to 0 °C and substrate **255** (200 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq) in THF (2 mL) was added. The solution was heated back to room temperature, stirred for 30 min and acrolein (0.10 mL, 144 mmol, 1.10 eq) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight to completion. To the mixture was added water (10

mL) followed by HCl 1M (5 mL). After stirring for 5 min, the mixture was transferred to a separating funnel and the aqueous mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL). The organic fractions were combined, washed with brine (15 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to afford crude product as light yellow oil. The mixture was transferred to a silica gel column eluting with Et<sub>2</sub>O to afford pure product as a colorless oil (138 mg, 51%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.93 – 5.73 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 2H), 5.11 – 4.96 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.38 – 3.26 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.77 (td, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.50 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 8H), 1.72 – 1.57 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.2 (s), 174.9 (s), 137.6 (d), 137.5 (d), 137.4 (d), 116.8 (t), 116.3 (t), 115.4 (t), 115.2 (t), 75.2 (d), 71.9 (d), 46.9 (d), 46.0 (d), 45.8 (t), 45.4 (t), 42.2 (t), 30.9 (t), 26.4 (t), 26.4 (t), 21.8 (t), 18.9 (t). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3396 (br), 2918, 1662. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 230 (100) (MNa<sup>+</sup>), 441 (20). **Exact Mass** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 232.1308 (MNa<sup>+</sup>), found: 232.1311 (MNa<sup>+</sup>).

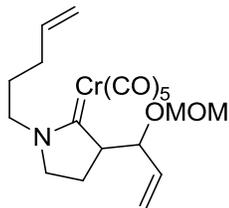
### 3-(1-(methoxymethoxy)allyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (265)



To a solution of sodium hydride (60% in oil, 160 mg, 3.94 mmol, 1.10 eq) suspended in 2 mL of dry THF was added alcohol **259** (750 mg, 3.58 mmol, 1.00 eq), and the resulting mixture was stirred for 1h at room temperature. A solution of chloromethyl methyl ether (0.33 mL, 4.30 mmol, 1.20 eq) in THF (1 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature and then water (5 mL) was added. The aqueous mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). The organic fractions were combined, washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to afford crude product as light yellow oil. The mixture was transferred to a silica gel column eluting with Et<sub>2</sub>O to afford pure product as a colorless oil (590 mg, 65%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.95 – 5.69 (m, 2H), 5.41 – 5.21 (m, 2H), 5.02 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H), 4.75 – 4.46 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34 – 3.23 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.26 – 1.93 (m, 4H), 1.73 – 1.54 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8 (s), 173.4 (s), 137.7 (d), 137.7 (d), 136.3 (d), 134.4 (d), 118.7 (t), 117.5 (t), 115.1 (t), 115.0 (t), 94.4 (t), 94.2 (t), 77.2 (d), 75.4 (d), 55.7 (q), 55.6 (q), 47.3 (d), 46.9 (d), 45.9 (t), 45.8 (t), 42.3 (t), 42.1 (t), 31.0 (t), 30.9 (t), 26.5 (t), 26.4 (t), 19.8 (t), 18.3 (t). **IR** (NaCl

disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2923, 1686, 1039. **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 216 (10), 276 (100). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : 276.1570 ( $\text{MNa}^+$ ), found: 276.1573 ( $\text{MNa}^+$ ).

### 3-(1-(methoxymethoxy)allyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbène (266)



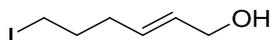
Following the general procedure for the formation of chromium aminocarbenes described above, the amide **265** (580 mg, 2.29 mmol, 1.00 eq.) was converted into the corresponding carbene (699 mg, 71%), a bright-yellow oil, eluting with 20%  $\text{Et}_2\text{O}$  in hexanes.  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.94 – 5.71 (m, 4H), 5.47 – 5.17 (m, 4H), 5.16 – 4.97 (m, 7H), 4.89 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 19.0, 6.7$  Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J = 26.2, 6.4$  Hz, 2H), 4.22 – 4.06 (m, 2H), 4.02 – 3.43 (m, 12H), 3.41 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.27 – 2.09 (m, 4H), 2.01 – 1.71 (m, 4H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  266.8 (s), 266.2 (s), 222.5 (s), 222.4 (s), 218.2 (s), 218.0 (s), 136.8 (d), 136.7 (d), 136.6 (d), 133.2 (d), 118.6 (t), 117.9 (t), 116.2 (t), 116.0 (t), 94.8 (t), 94.5 (t), 78.5 (d), 75.6 (d), 71.2 (d), 60.8 (t), 60.8 (t), 55.9 (q), 55.7 (q), 55.6 (t), 55.4 (t), 30.7 (t), 30.7 (t), 27.6 (t), 27.5 (t), 21.9 (t), 21.6 (t). **IR** ( $\text{NaCl}$  disk)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 2053, 1894 (br). **LRMS**  $m/z$  (relative intensity) 276 (100), 393 (5), 529 (5). **Exact Mass** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{CrNO}_7$ : 429.0880, no corresponding mass was found on spectrum. The carbene must decompose.

### (methoxymethoxy)ethene (272)



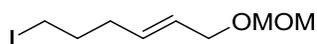
This compound was synthesized using the procedure of Eiichi Negishi et Al.<sup>65</sup>

### (E)-6-iodohex-2-en-1-ol (276)



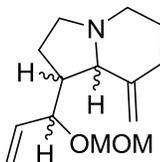
This compound was synthesized using the procedure of James A. Bull and André B. Charette.<sup>66</sup>

**(E)-6-iodo-1-(methoxymethoxy)hex-2-ene (277)**



Boron trifluoride etherate (0.22 mL, 3.08 mmol, 1.2 eq) was added dropwise under argon over 15 min at room temperature to a solution of dimethoxymethane (2.65 mL, 18.0 mmol, 7.0 eq) and alcohol **276** (580 mg, 2.57 mmol, 1.0 eq) in dry dichloromethane (4 mL). After the addition, the reaction mixture was stirred at room temperature overnight and quenched by dropwise addition of water. The mixture was diluted with dichloromethane and the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and the volatiles were removed to afford protected alcohol as a colourless oil (633 mg, 91%). The product was used directly in next reaction without further purification. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.65 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.91 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.3 (d), 127.6 (d), 95.7 (t), 67.9 (t), 55.4 (q), 33.0 (t), 32.7 (t), 6.3 (t). **IR** (NaCl disk) ν (cm<sup>-1</sup>) 2932 (br), 1445, 1034. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 259 (95), 301 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>: 225.9855, no corresponding mass was found on spectrum. The substrate must not ionize.

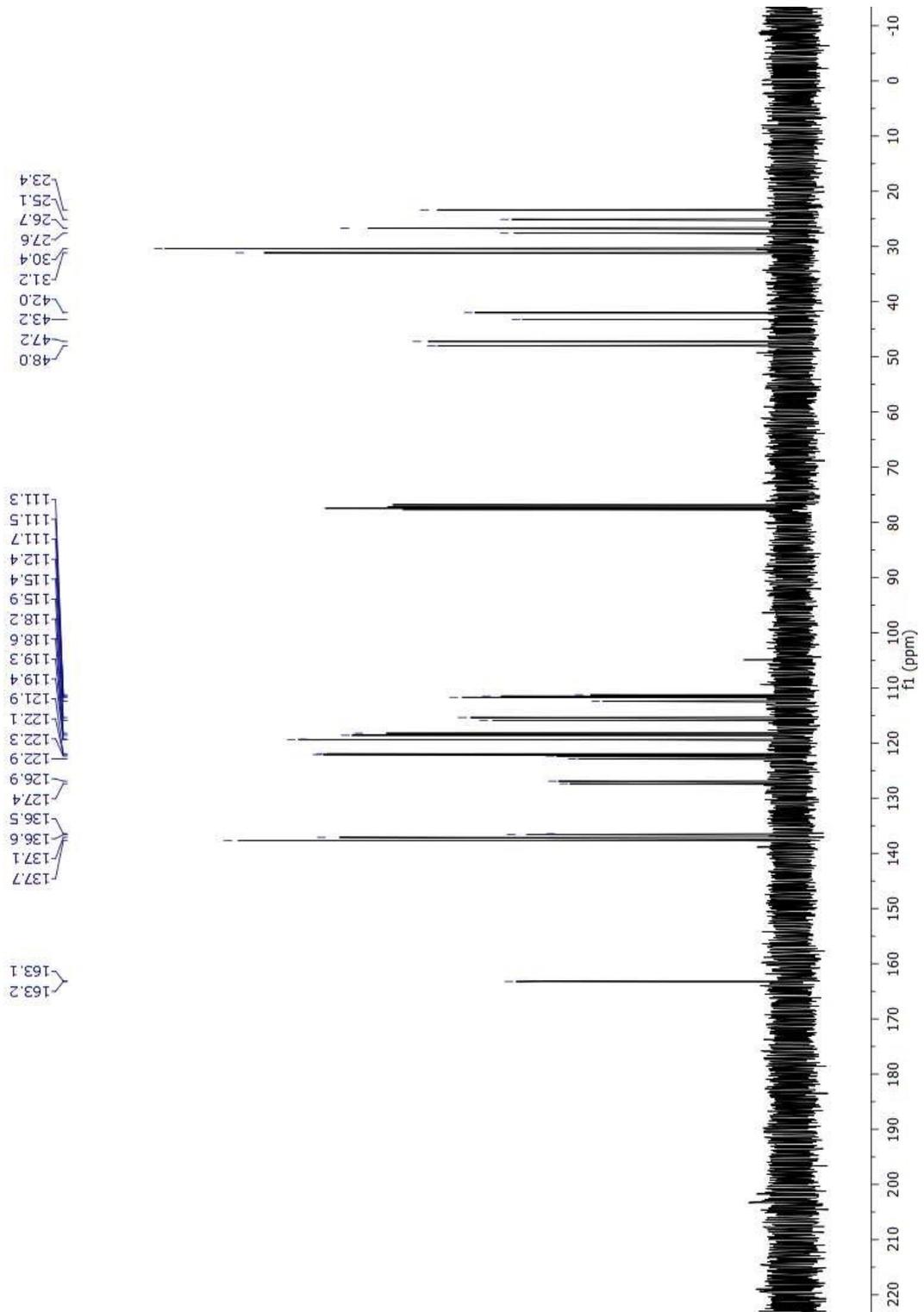
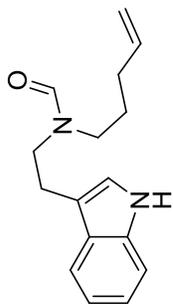
### 1-(1-(methoxymethoxy)allyl)-8-methyleneoctahydroindolizine (280)



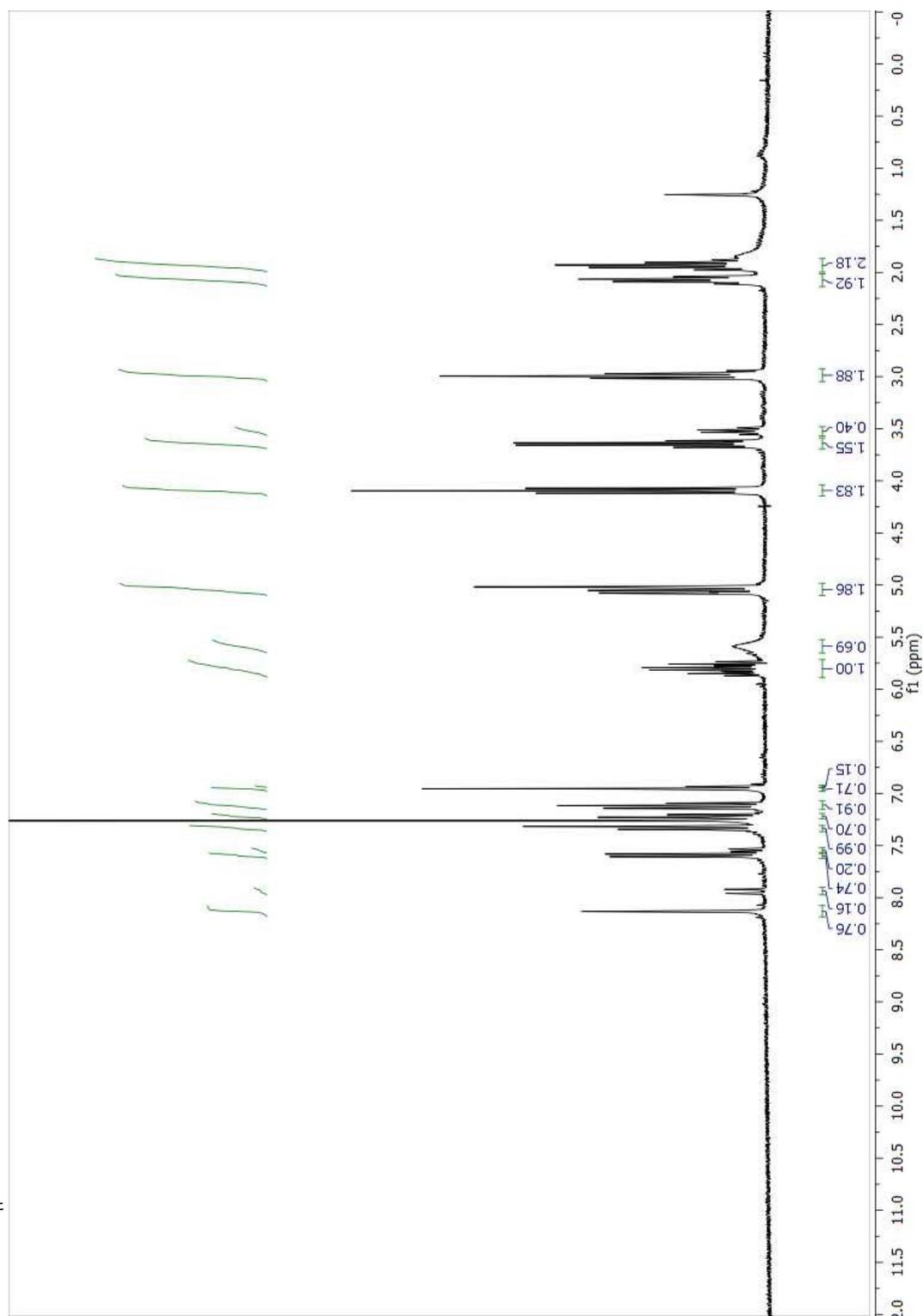
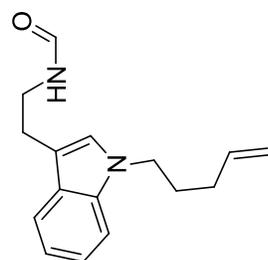
To a solution of aminocarbene **250** (300 mg, 0.70 mmol, 1.00 eq), in dry toluene (60 mL, 0.01 M) in a sealed screw-cap vial, was added triphenylphosphine (550 mg, 2.10 mmol, 3.00 eq). The solution was degassed by freeze thaw procedure thrice. The screw-cap vial was then sealed and heated to 170 °C overnight. The solution was cooled to room temperature, and filtered over a Celite® pad. All volatiles were removed and the product was transferred to a silica gel column saturated in Et<sub>3</sub>N eluting with 0 to 100% Et<sub>2</sub>O in Hexanes to afford pure product as a light yellow oil (61.2 mg, 37%). For a mixture of diastereoisomers: **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.89 – 5.58 (m, 2H), 5.31 – 5.13 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.34 – 3.00 (m, 6H), 2.74 – 2.67 (m, 2H), 2.45 – 1.70 (m, 12H), 1.70 – 1.65 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.07 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7 (s), 146.4 (s), 146.0 (s), 137.2 (d), 117.2 (t), 106.5 (t), 106.3 (t), 95.7 (d), 93.9 (t), 93.5 (t), 77.6 (d), 67.9 (d), 67.6 (d), 55.8 (t), 55.7 (t), 54.2 (t), 53.8 (t), 53.2 (t), 53.0 (t), 43.2 (d), 39.7 (d), 34.2 (t), 33.7 (t), 27.0 (t), 26.9 (t), 26.8 (t), 23.3 (t), 11.6 (q). **IR** (NaCl disk)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2937, 2787, 1657. **LRMS** *m/z* (relative intensity) 194 (10), 238 (100). **Exact Mass** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>: 238.1802 (MH<sup>+</sup>), found: 238.1796 (MH<sup>+</sup>).

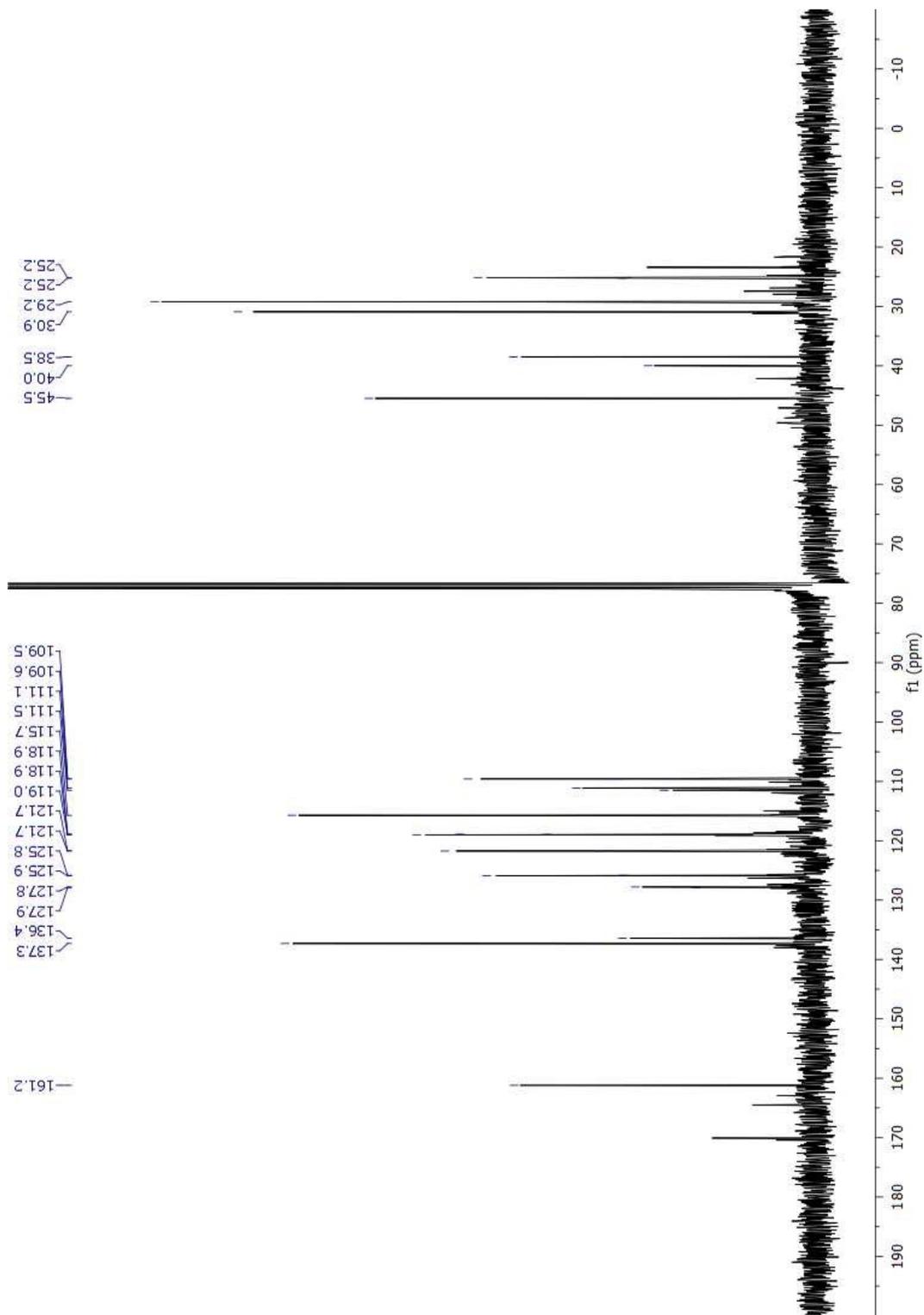
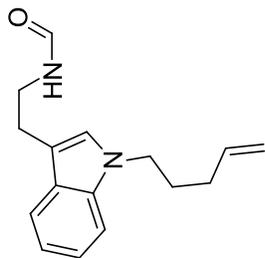
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS ET  
DES CARBONES



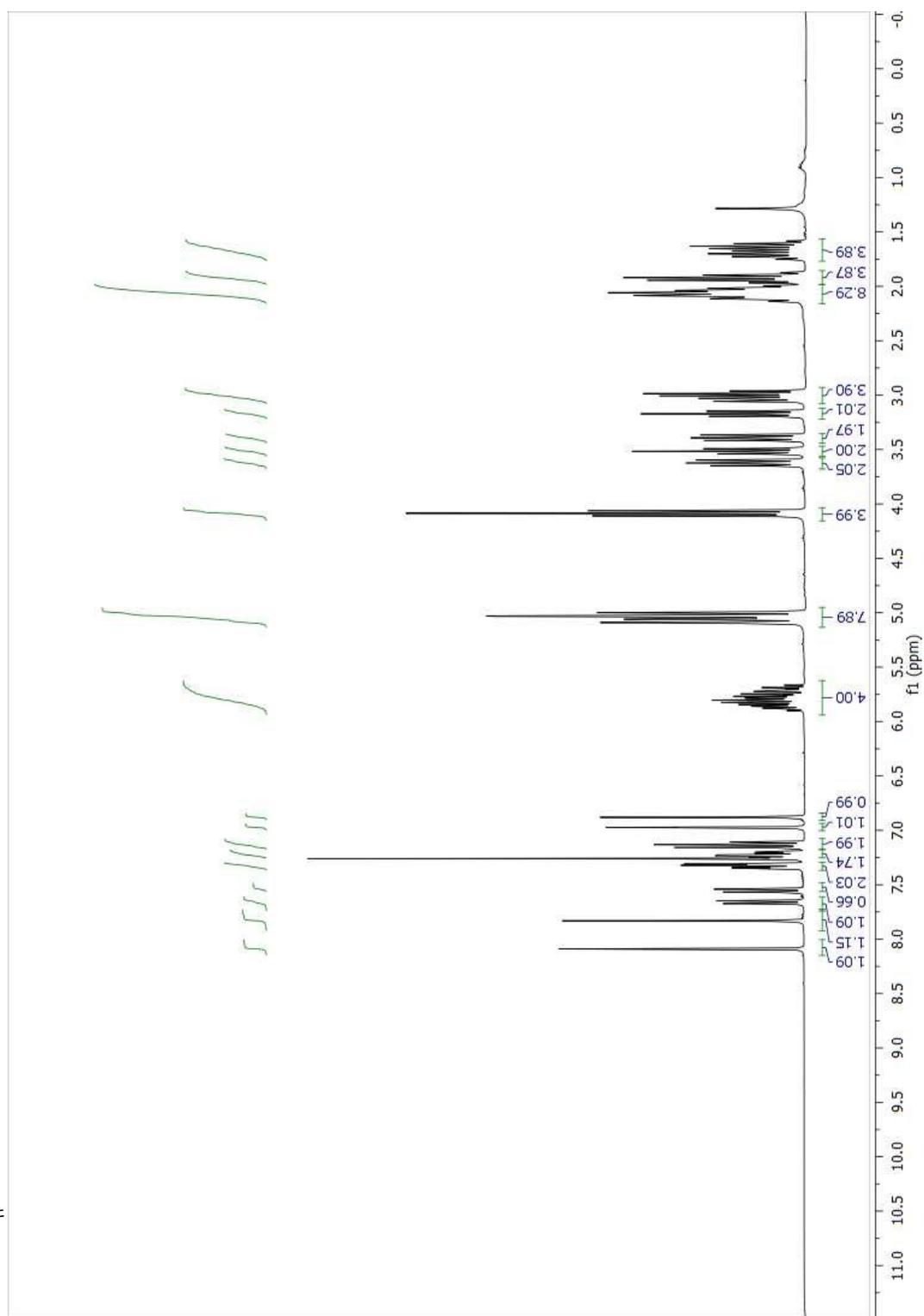
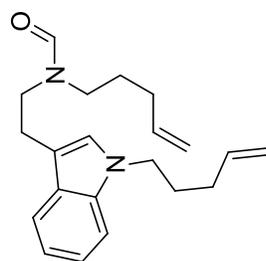


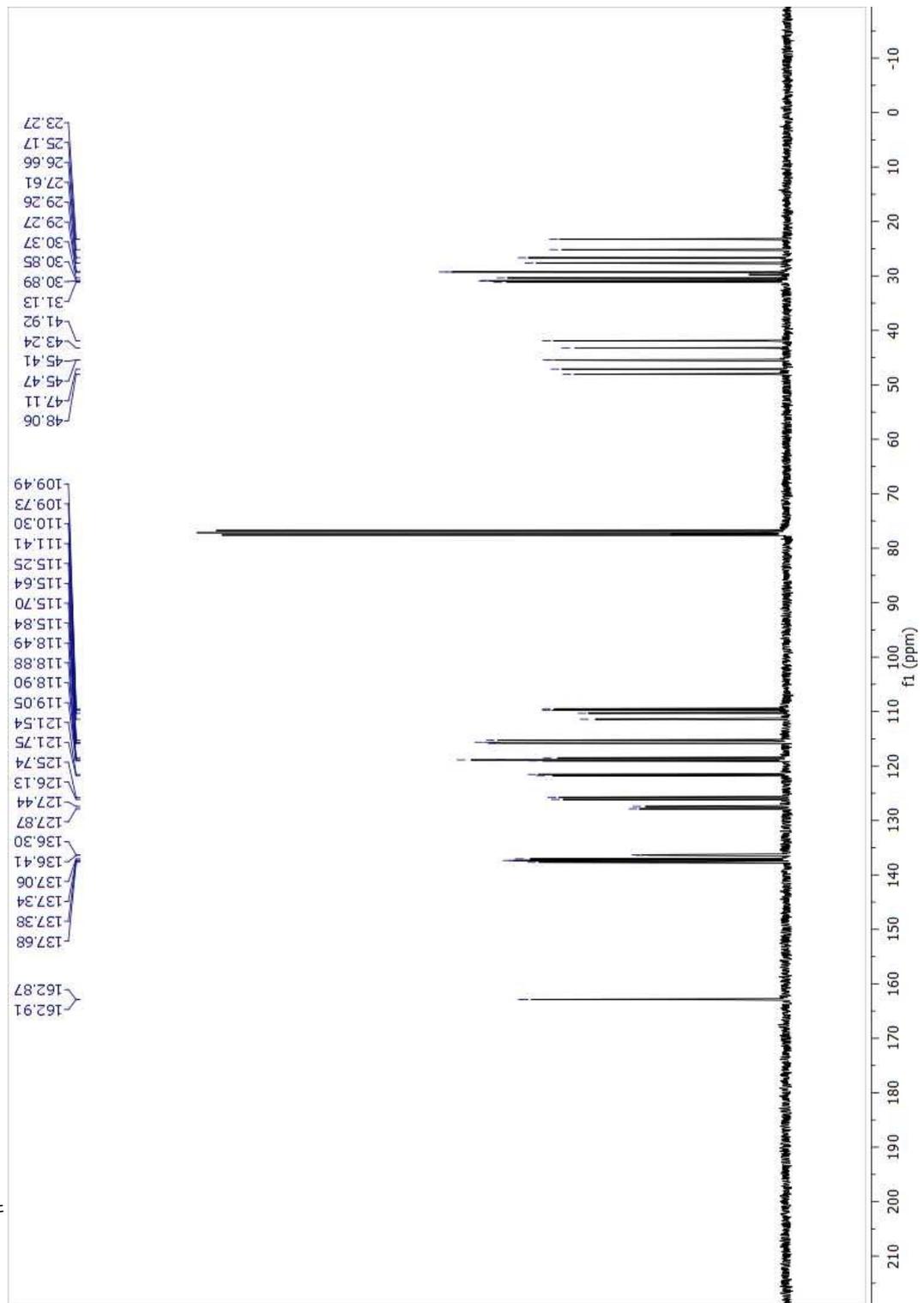
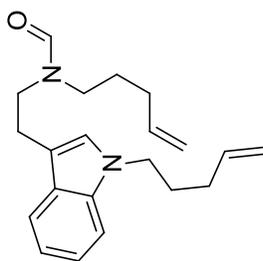
***N*-(2-(1-(pent-4-enyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (85)**



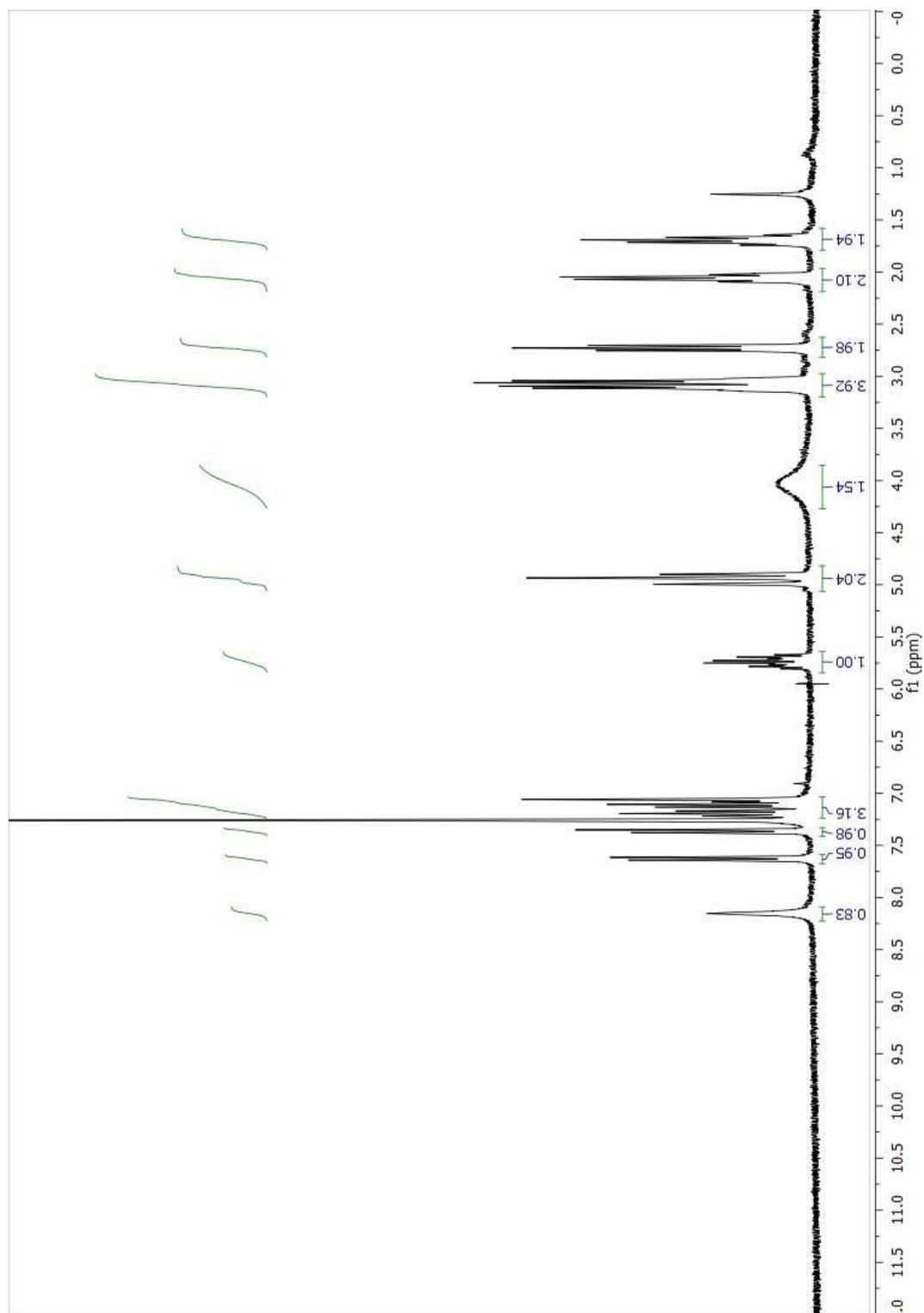
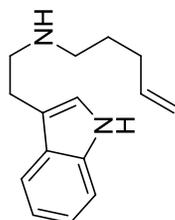


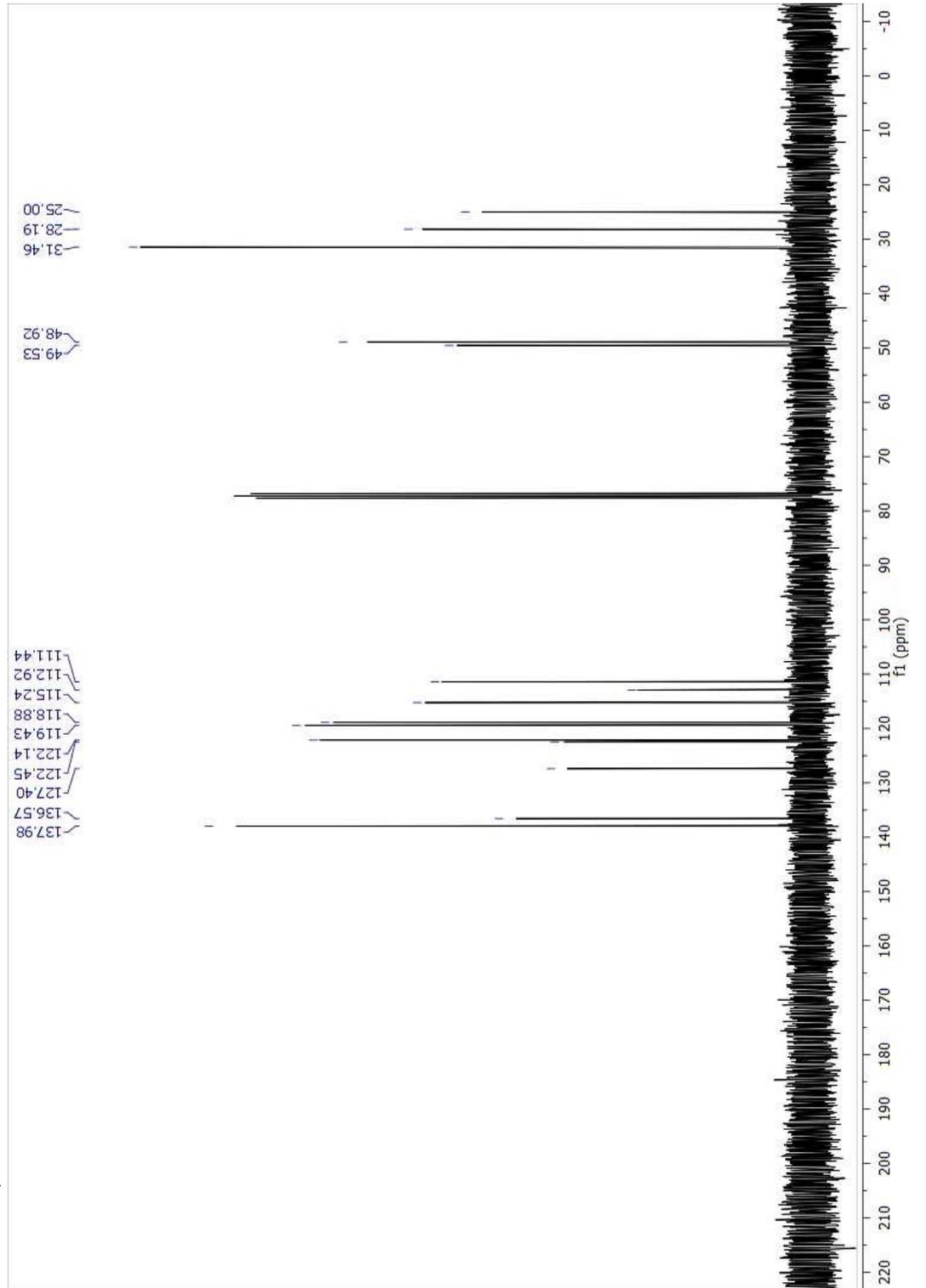
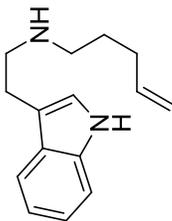
***N*-(pent-4-enyl)-*N*-(2-(1-(pent-4-enyl)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (86)**



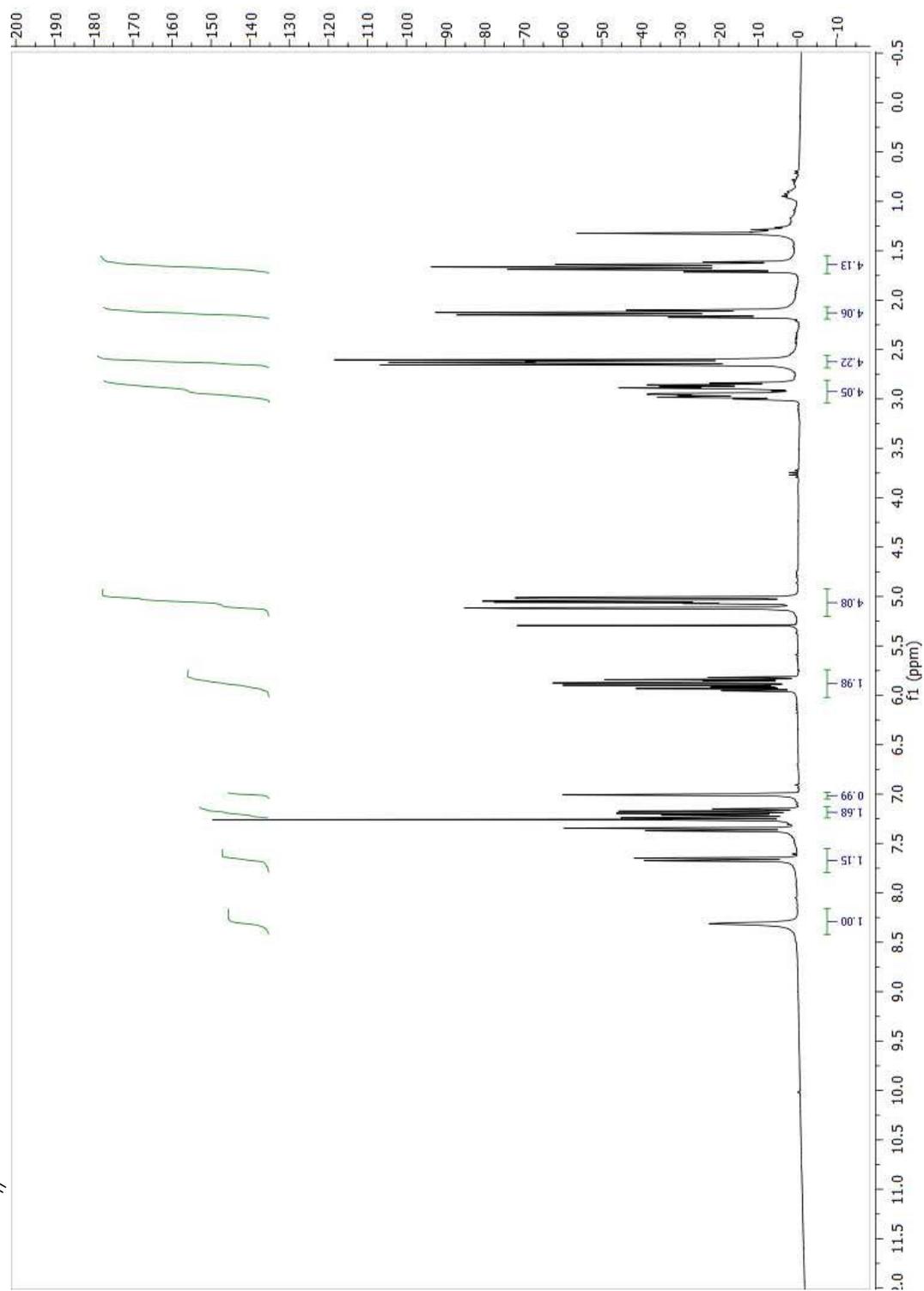
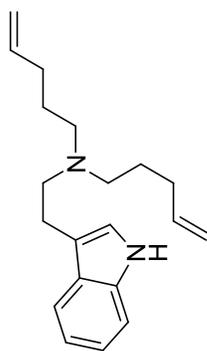


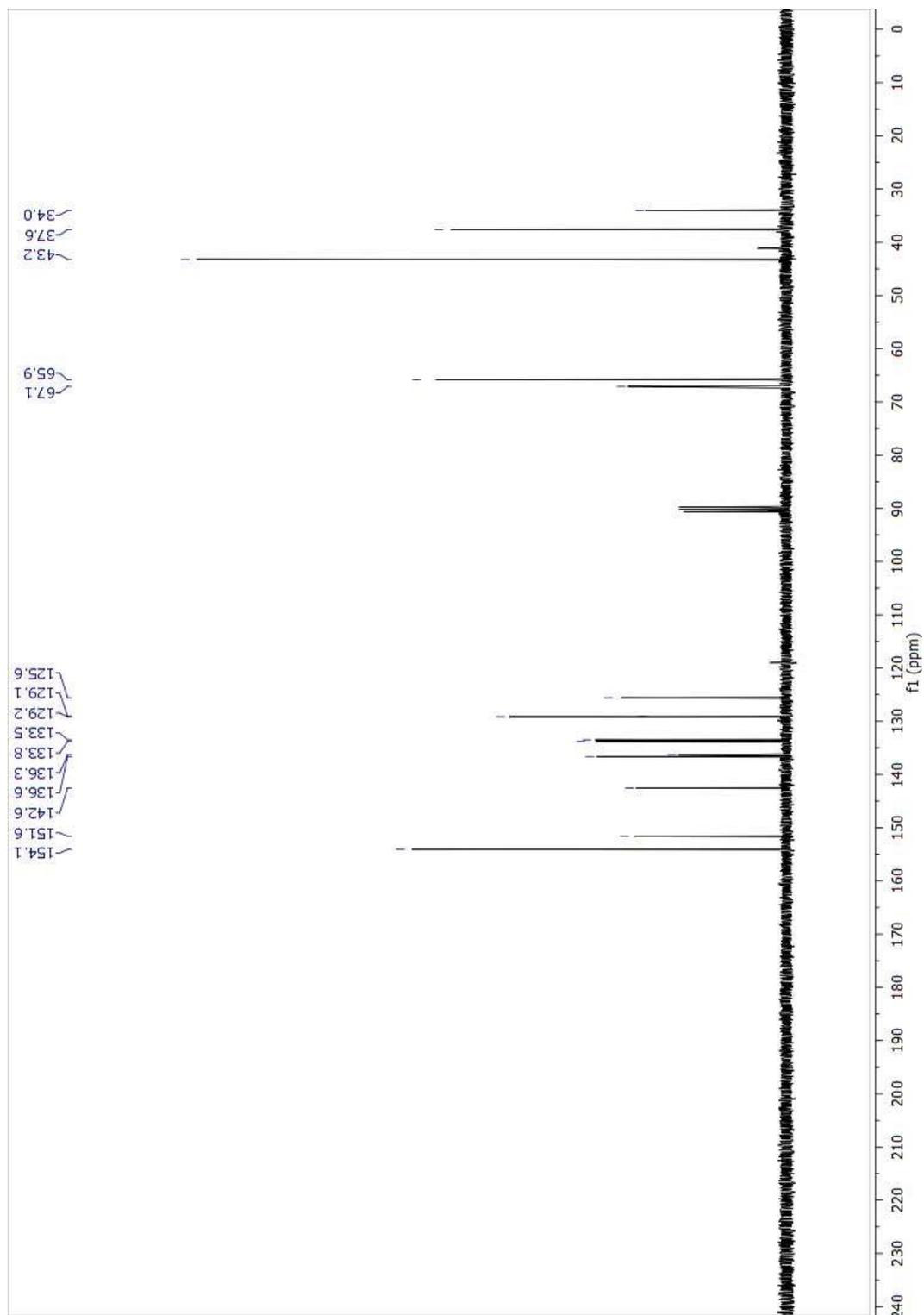
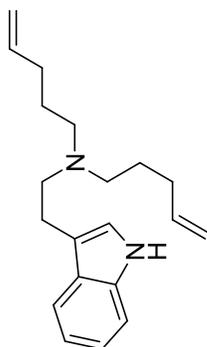
***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)pent-4-en-1-amine (90)**



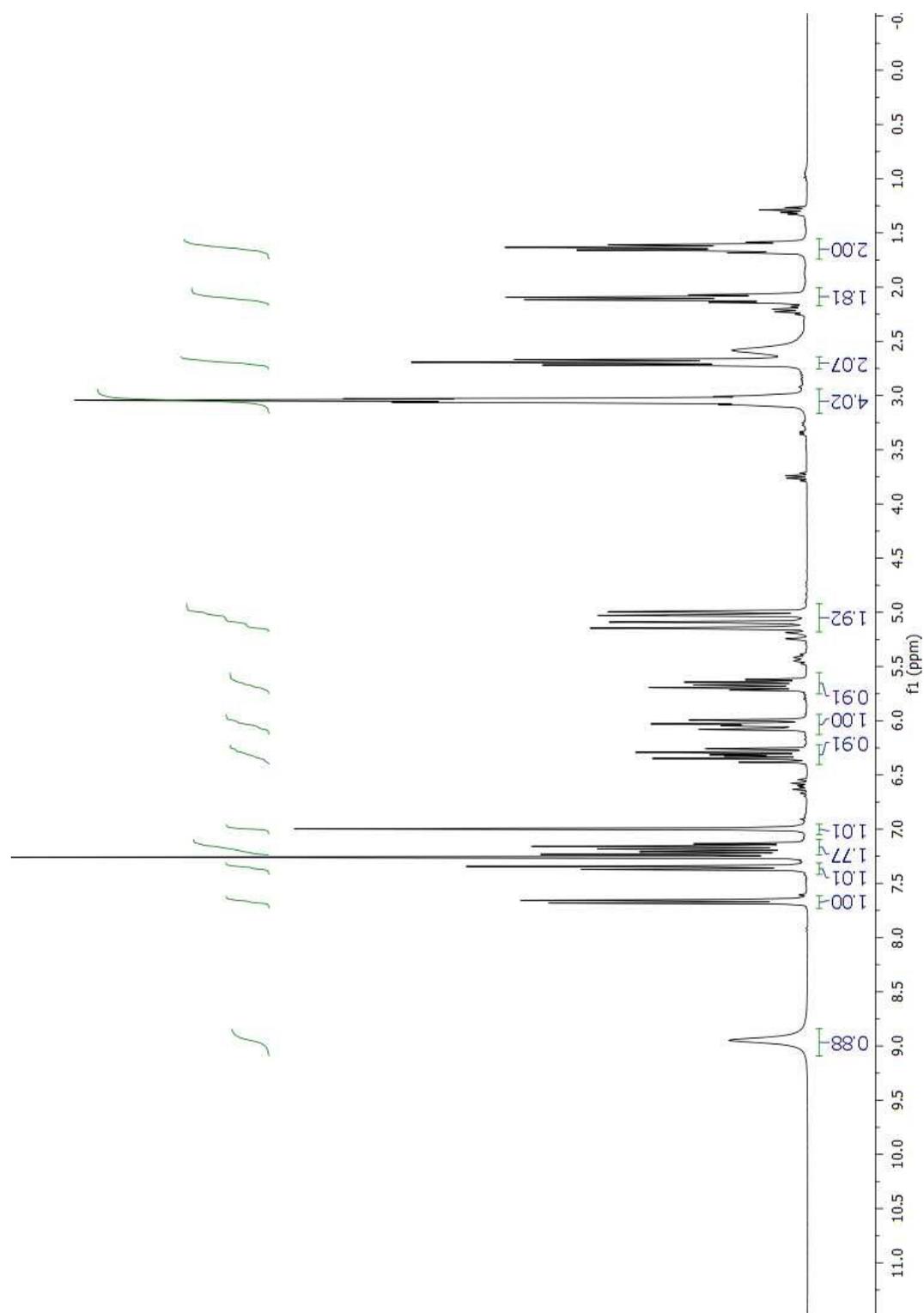
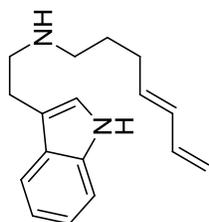


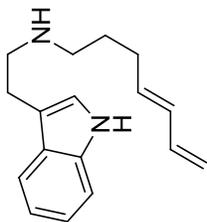
***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(pent-4-enyl)pent-4-en-1-amine (91)**





**(E)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)hepta-4,6-dien-1-amine (94)**

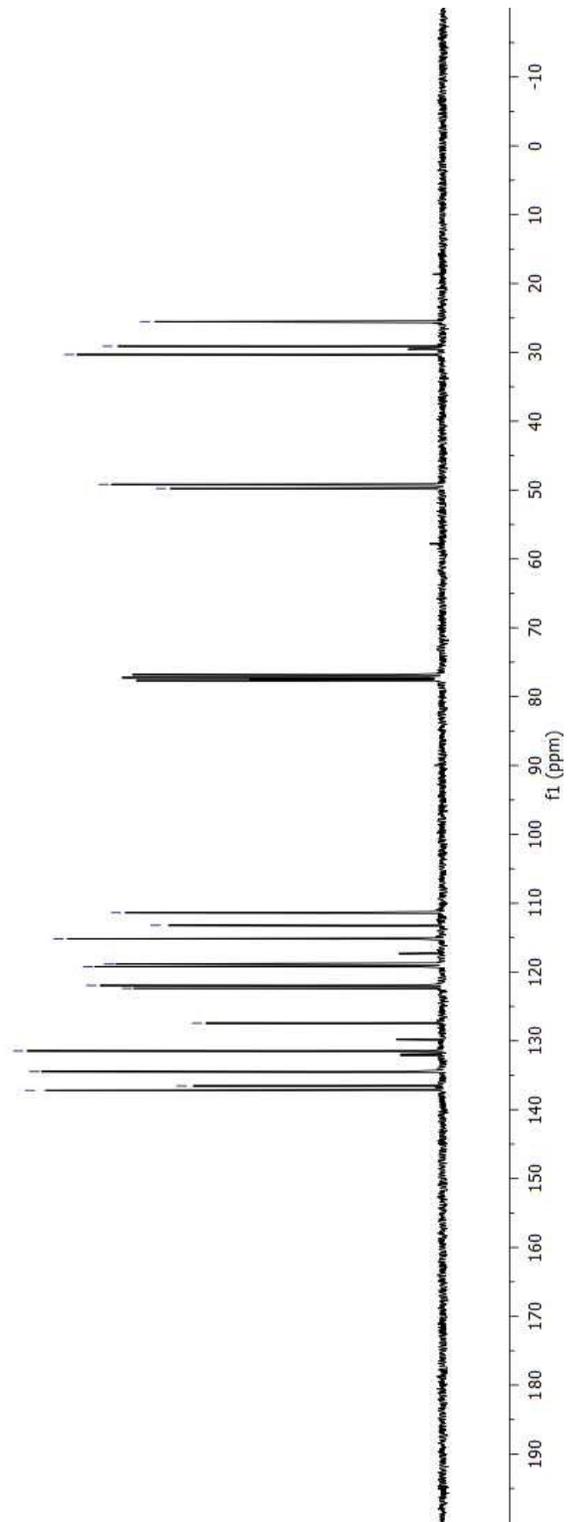




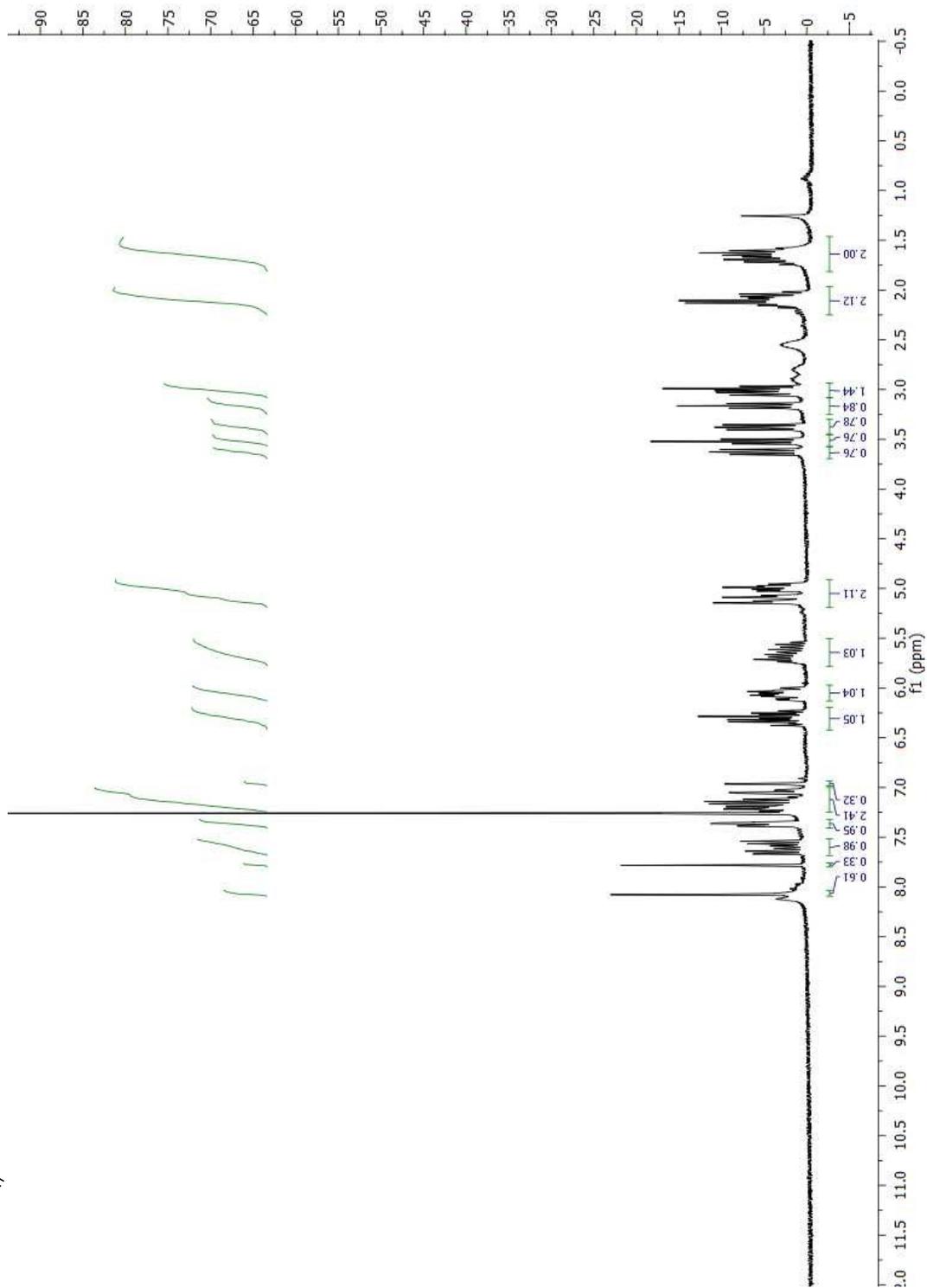
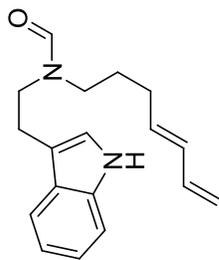
137.2  
136.5  
134.5  
131.5  
127.4  
122.4  
122.0  
119.2  
118.9  
115.2  
113.2  
111.4

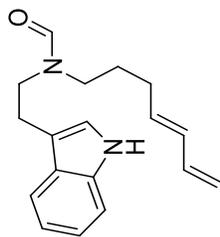
49.8  
49.2

30.3  
29.1  
25.5

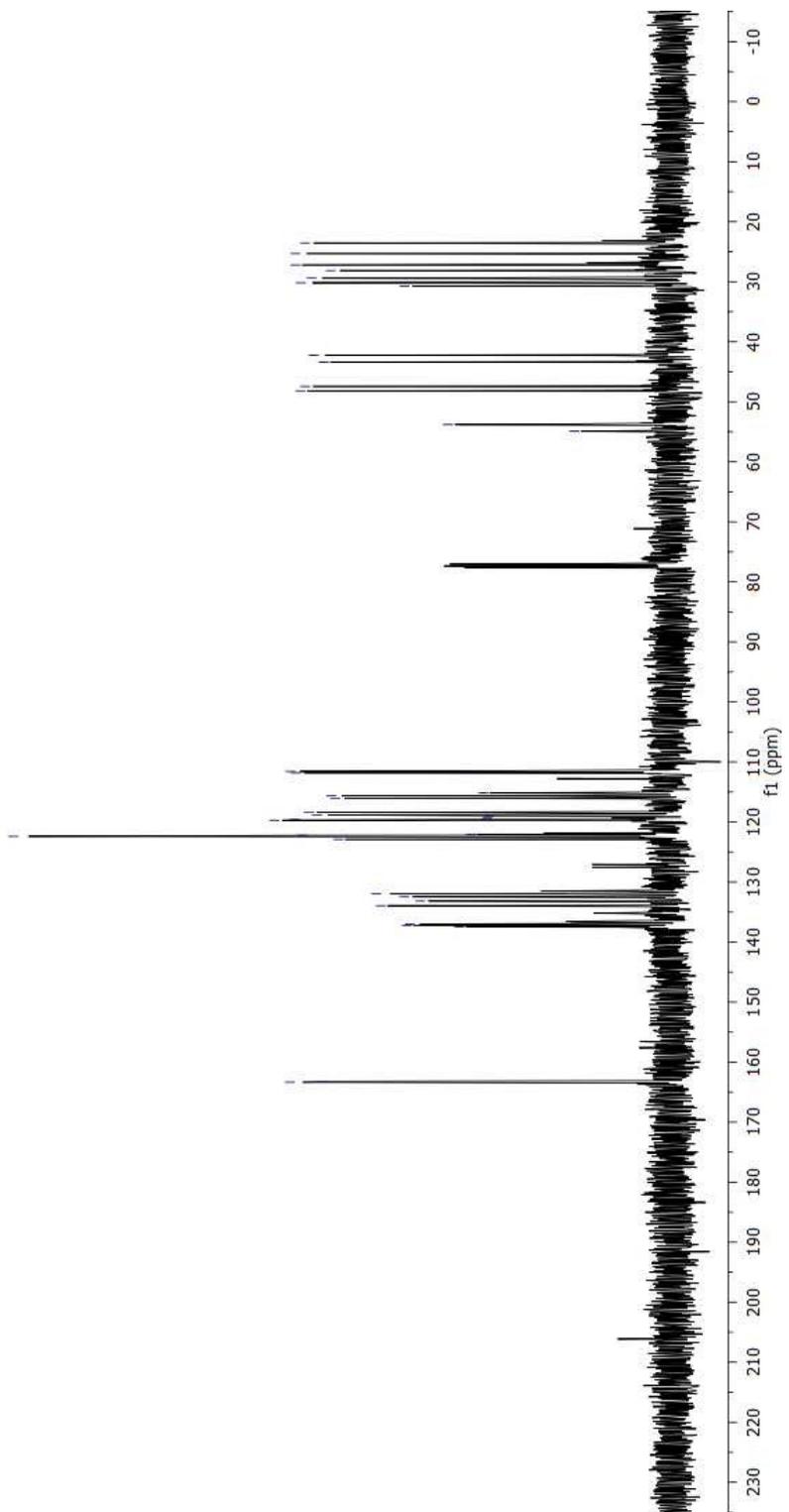


**(E)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(hepta-4,6-dienyl)formamide (95)**

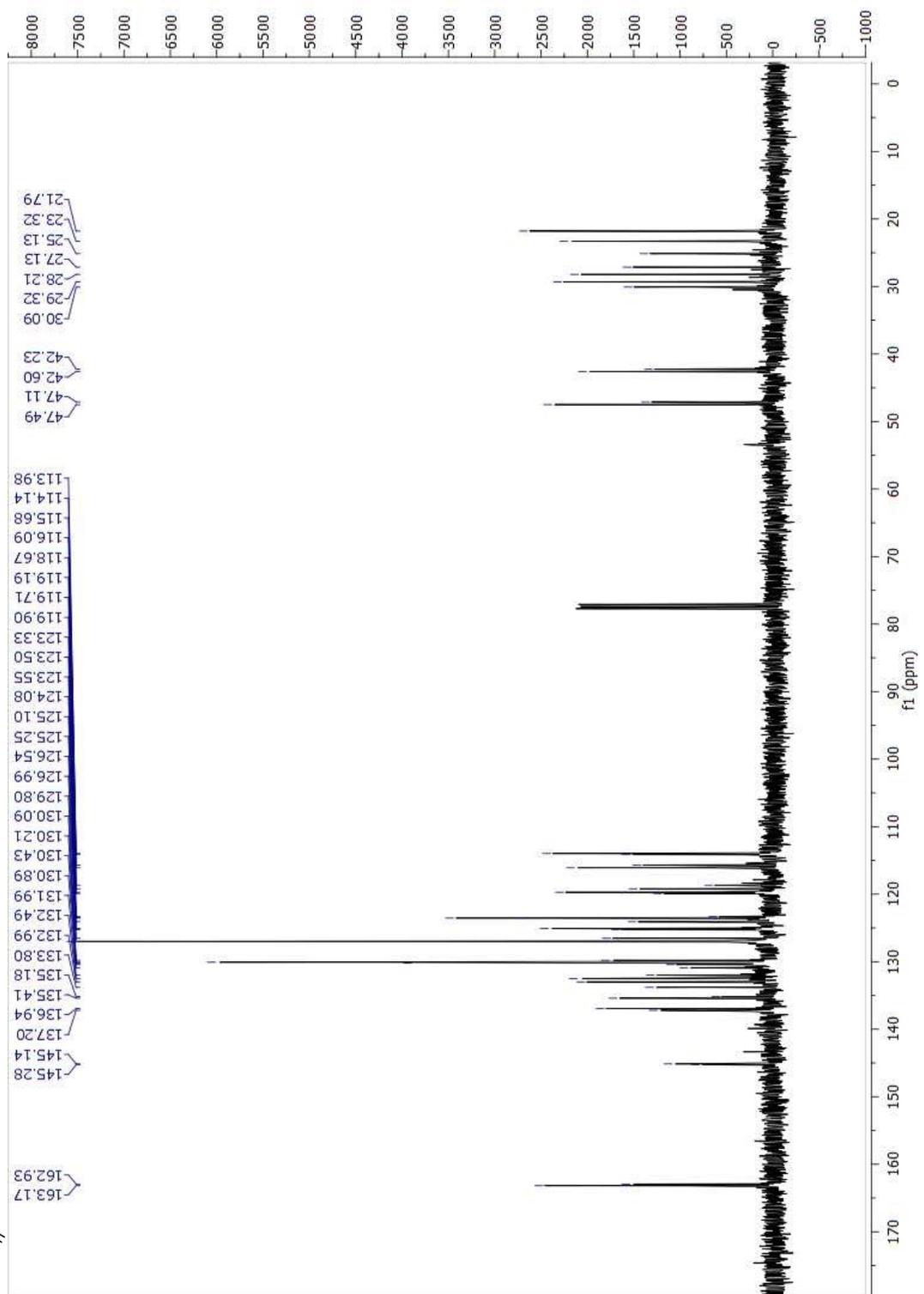
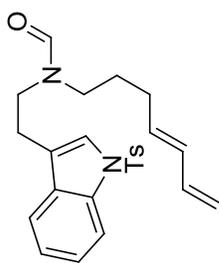




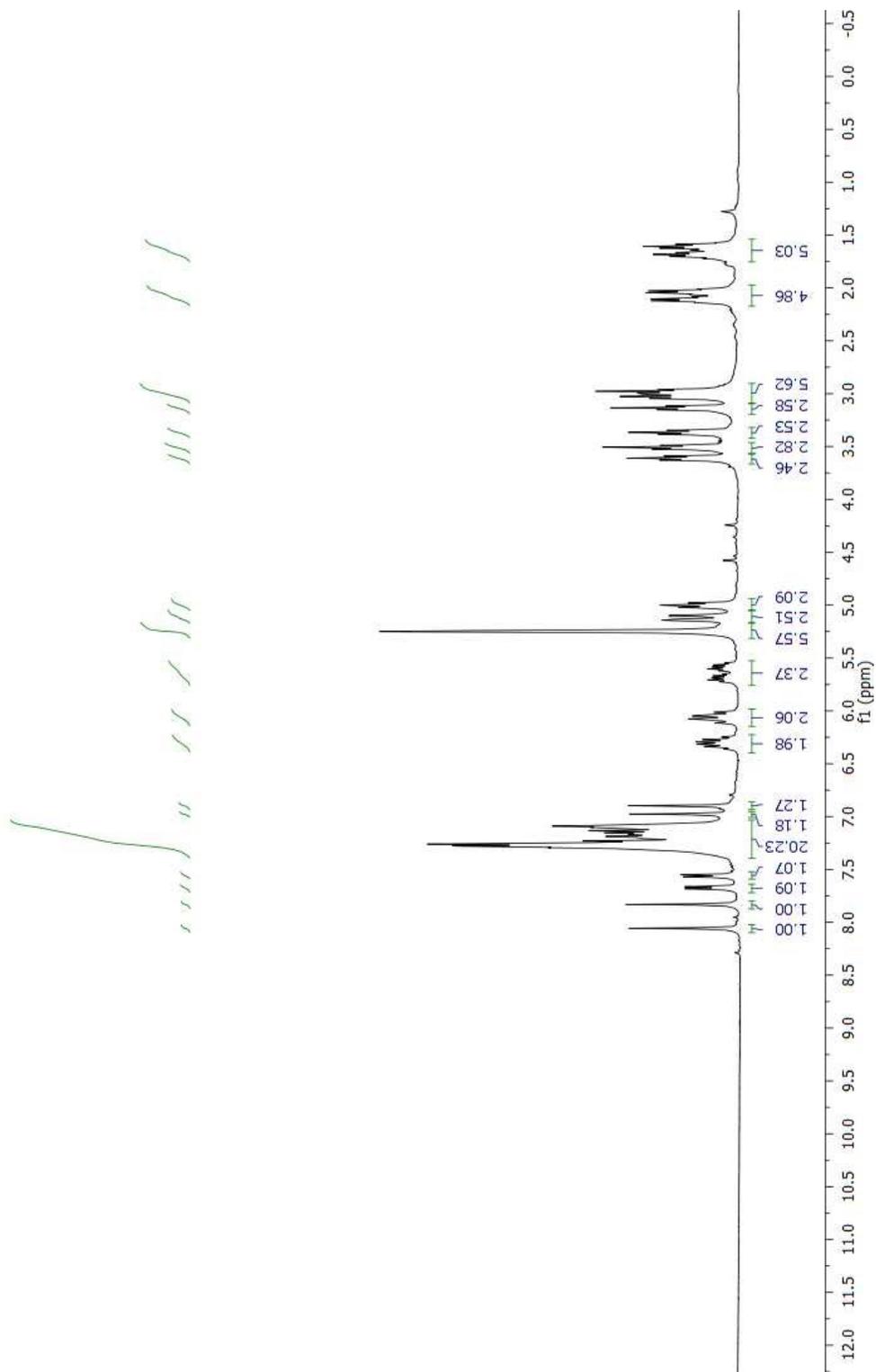
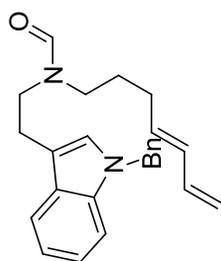
163.34  
 137.48  
 137.27  
 137.01  
 133.95  
 133.17  
 132.46  
 131.98  
 122.91  
 122.39  
 122.22  
 122.07  
 119.71  
 119.58  
 119.36  
 118.99  
 118.82  
 118.42  
 116.04  
 115.65  
 115.18  
 111.82  
 111.58  
 111.47  
 54.92  
 53.80  
 48.18  
 47.44  
 43.38  
 42.25  
 30.72  
 30.17  
 29.40  
 28.14  
 27.21  
 25.31  
 23.55

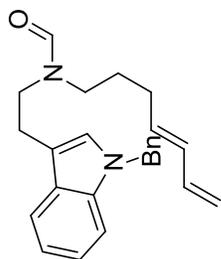




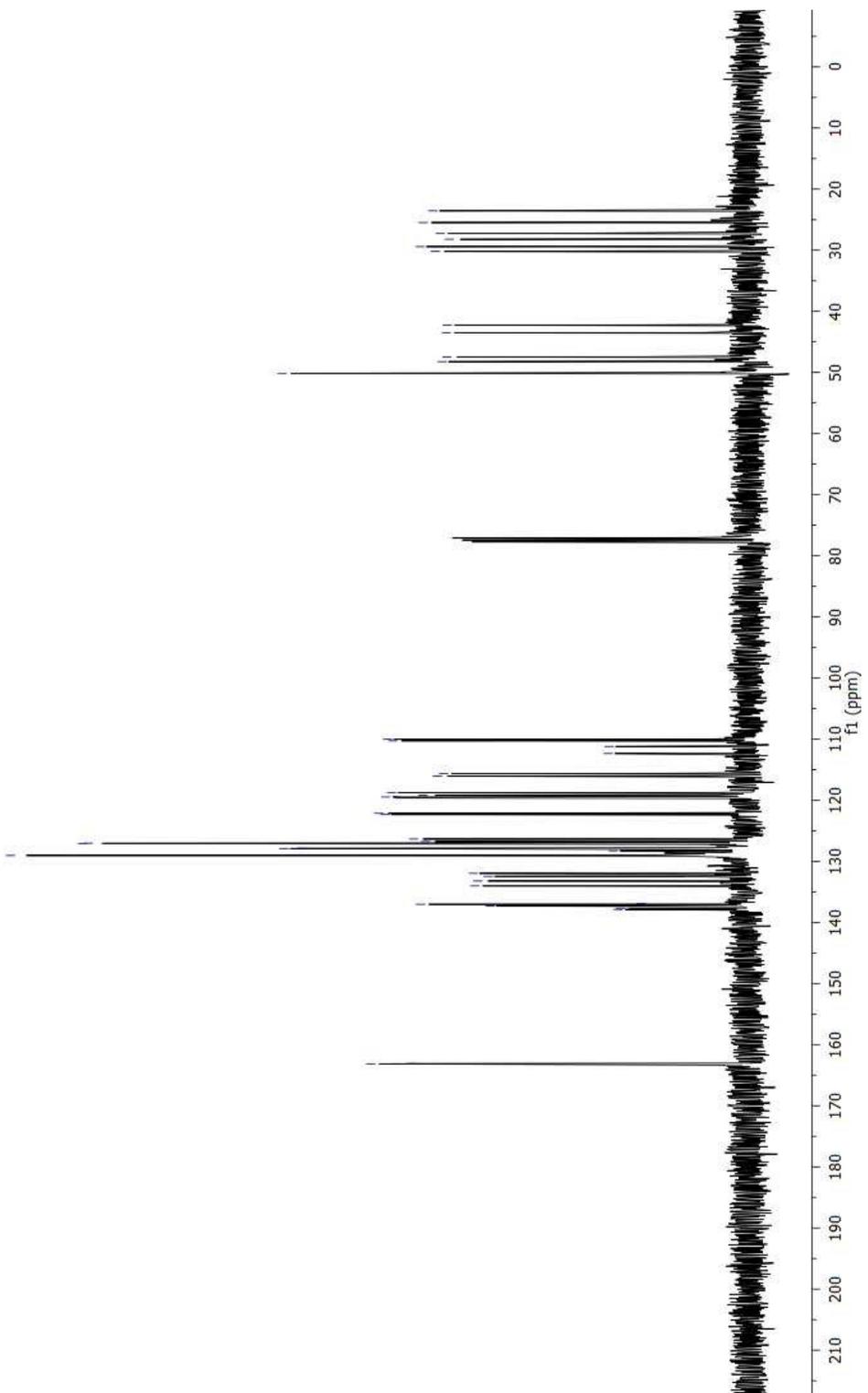


**(E)-N-(2-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(hepta-4,6-dienyl)formamide (97)**

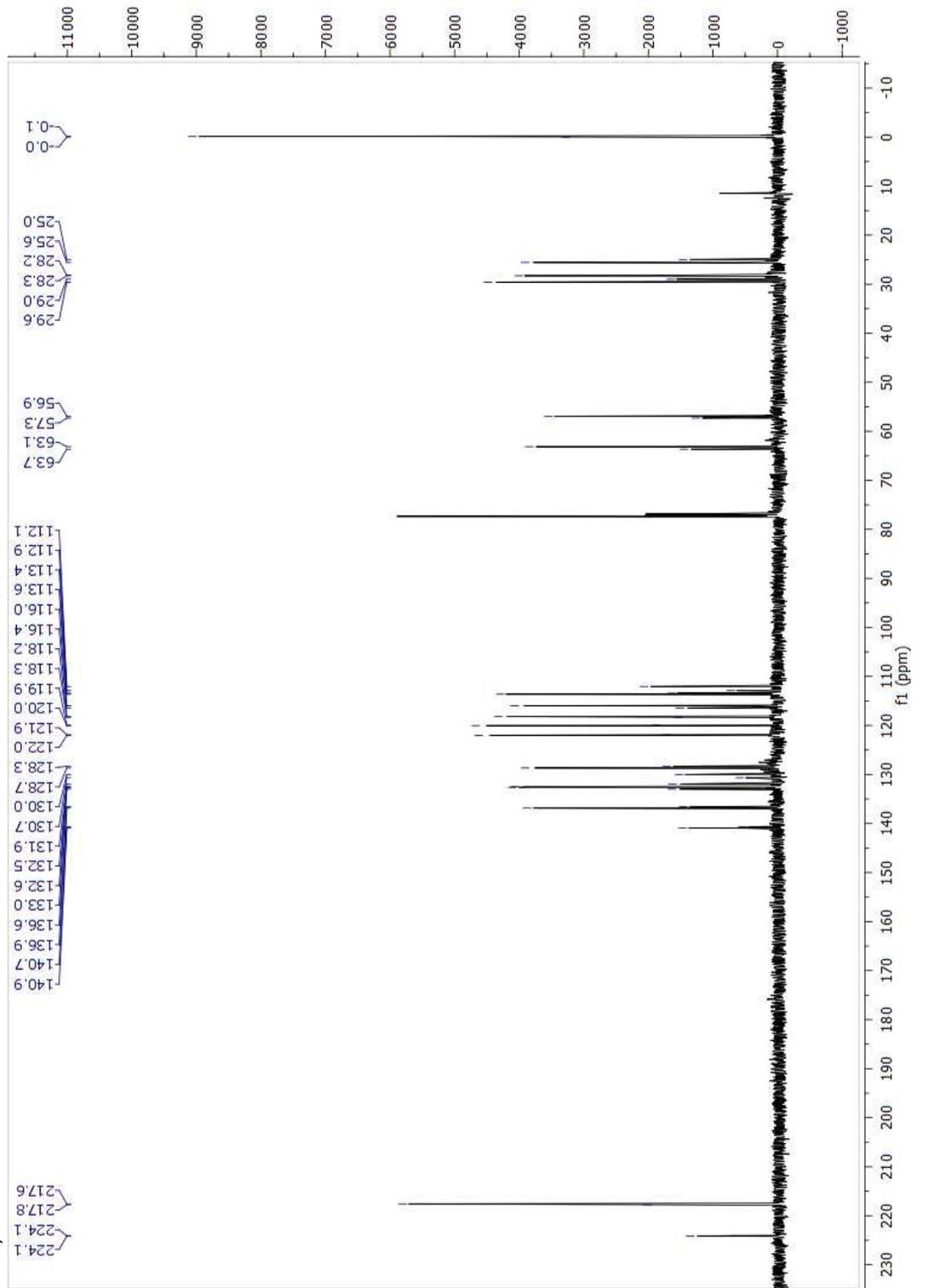
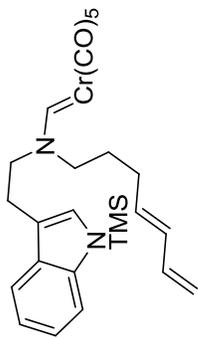




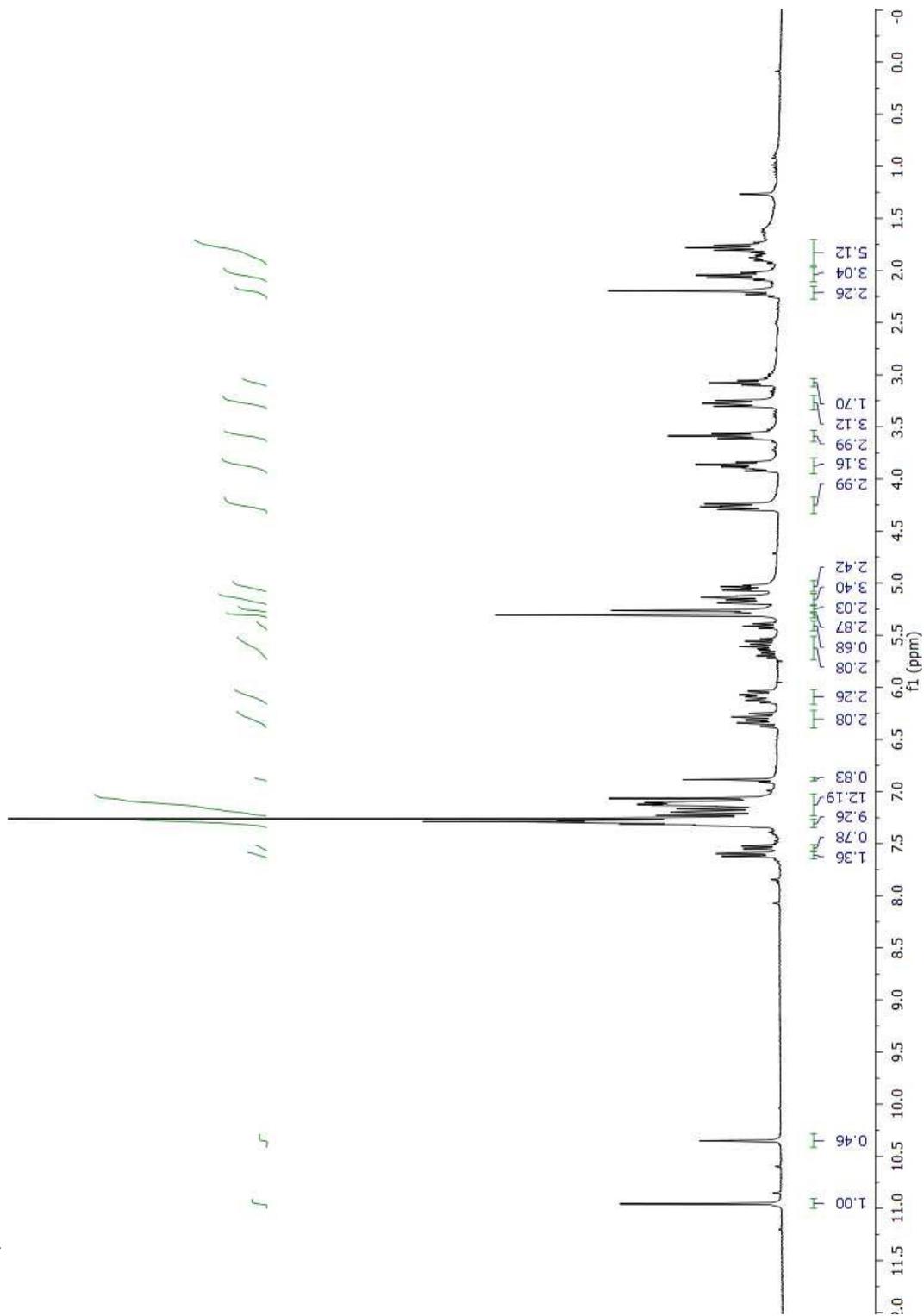
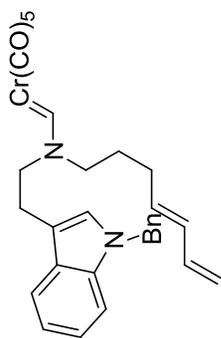
163.2  
 163.1  
 137.9  
 137.7  
 137.3  
 137.0  
 136.9  
 134.0  
 133.2  
 132.5  
 132.0  
 129.1  
 129.0  
 128.3  
 127.9  
 127.9  
 127.1  
 127.0  
 126.8  
 126.3  
 122.3  
 122.1  
 119.6  
 119.5  
 119.2  
 118.8  
 116.0  
 115.6  
 112.4  
 111.2  
 110.3  
 110.0  
 50.1  
 48.2  
 47.5  
 43.5  
 42.3  
 30.2  
 29.4  
 28.2  
 27.2  
 25.5  
 23.6

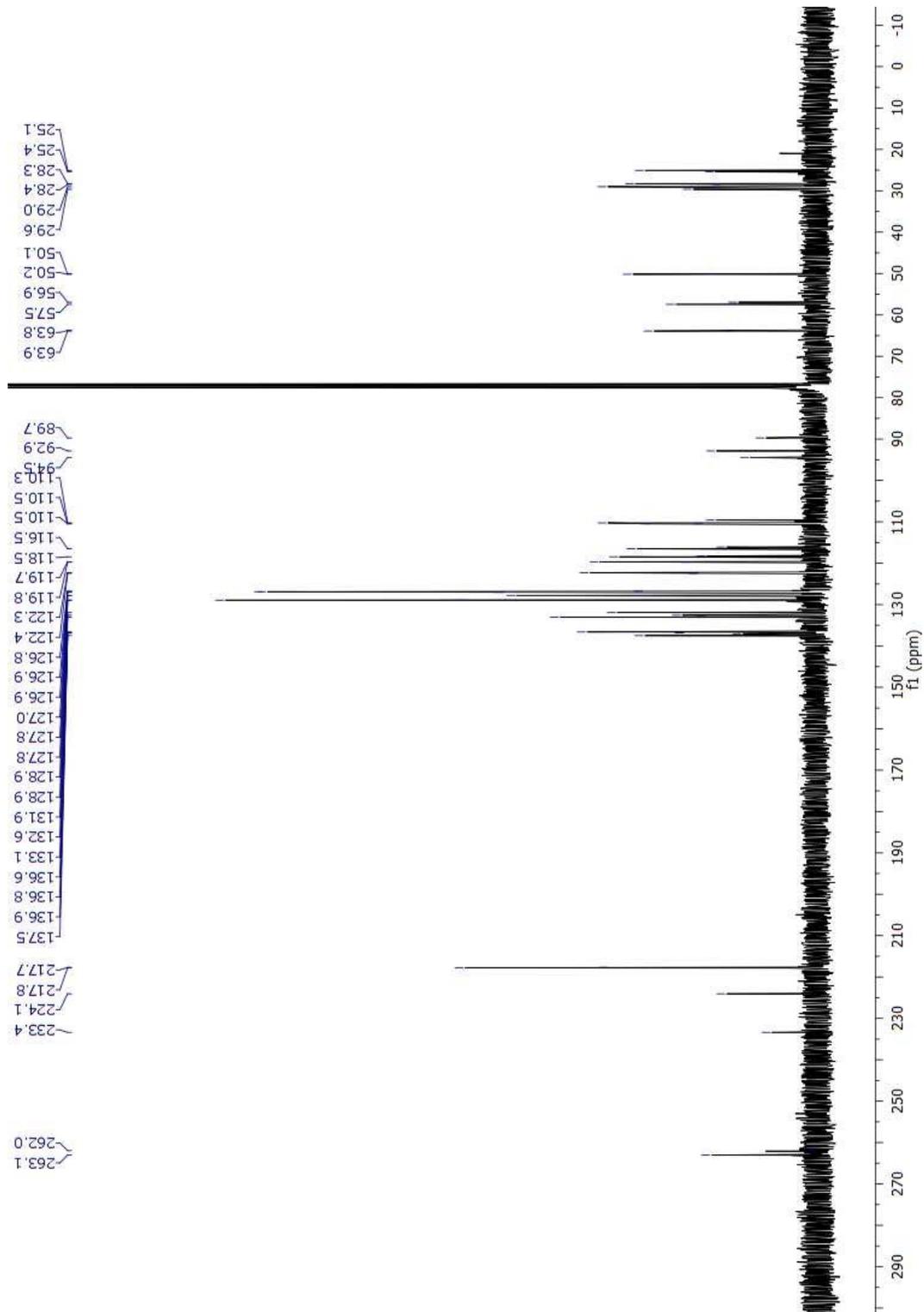
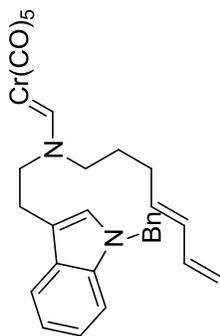




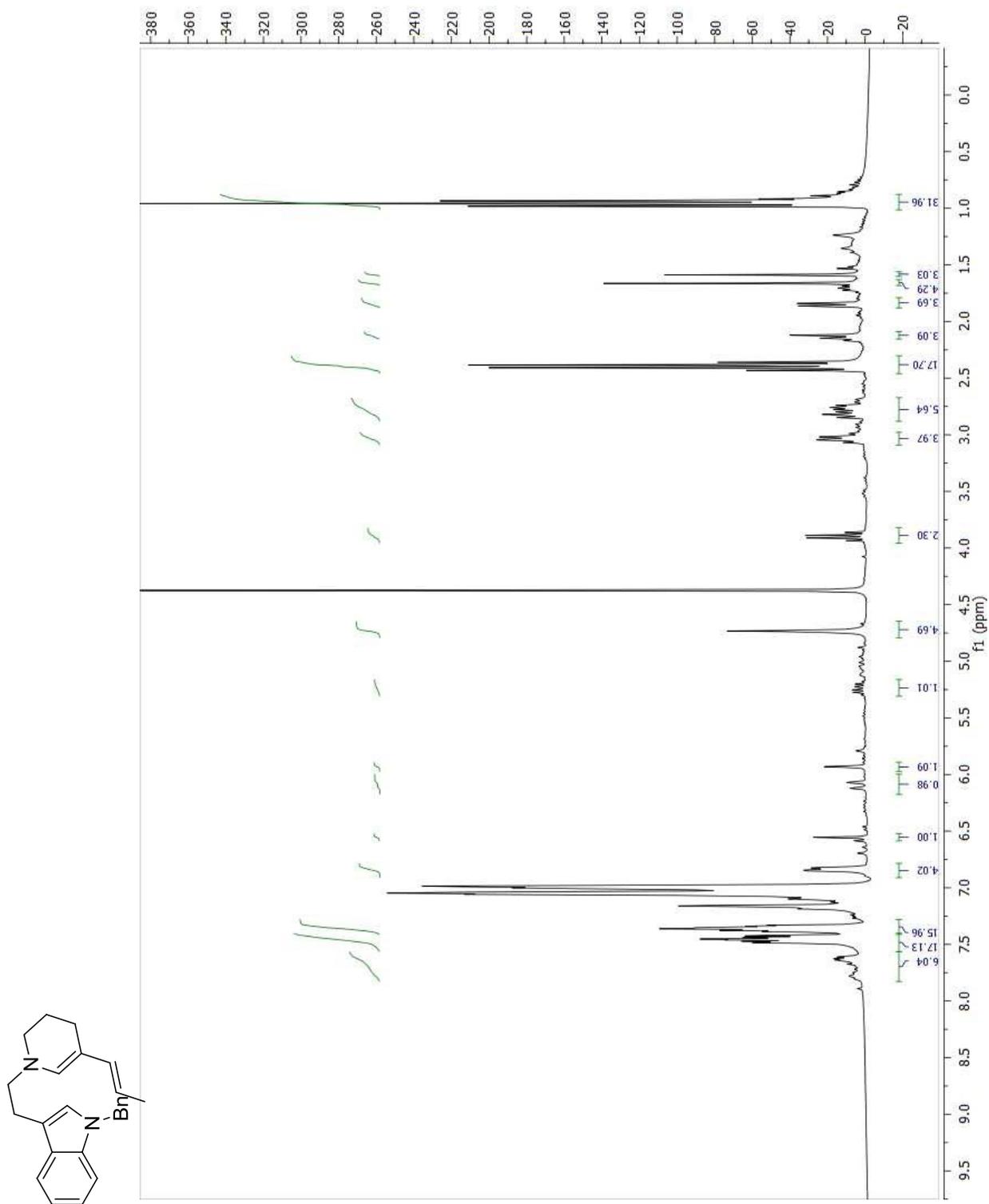


Pentacarbonyl[*(E)*-*N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(hepta-4,6-dienyl)amino)methylene]chromium(0) (104)

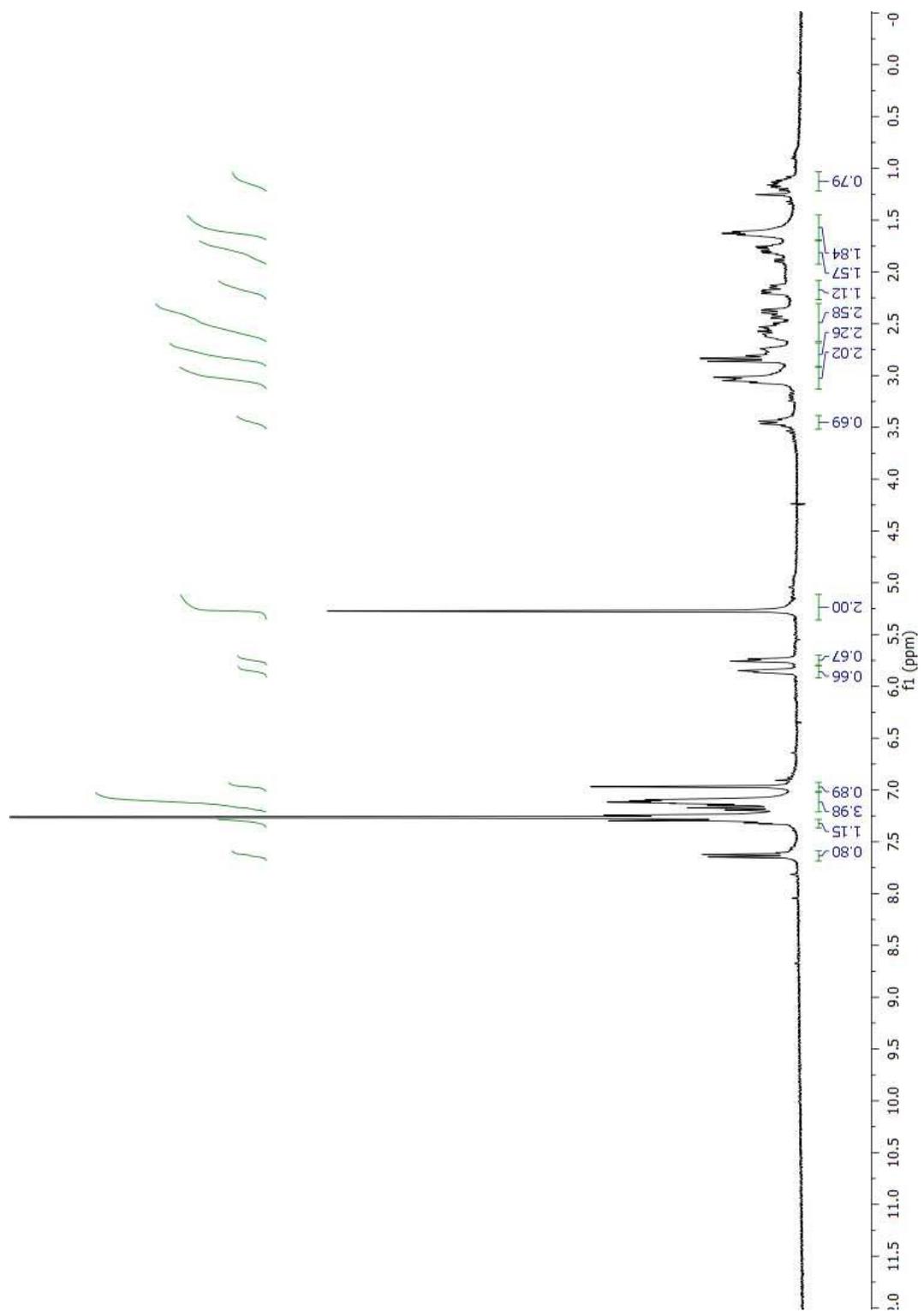
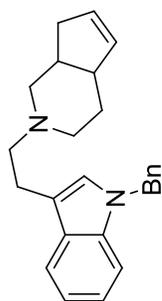


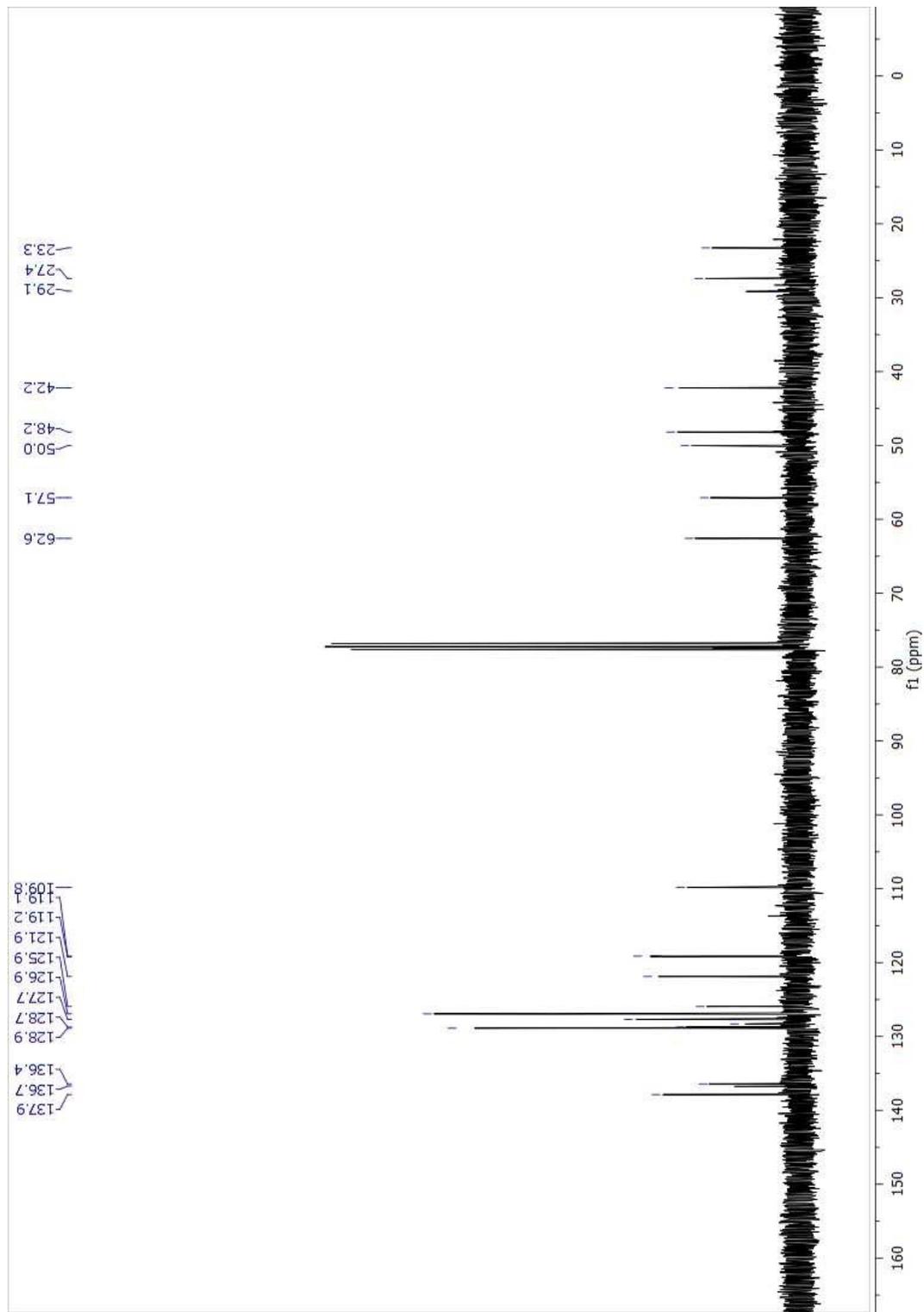
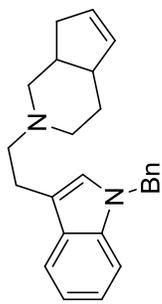


**(E)-1-benzyl-3-(2-(5-(prop-1-enyl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethyl)-1H-indole (105)**

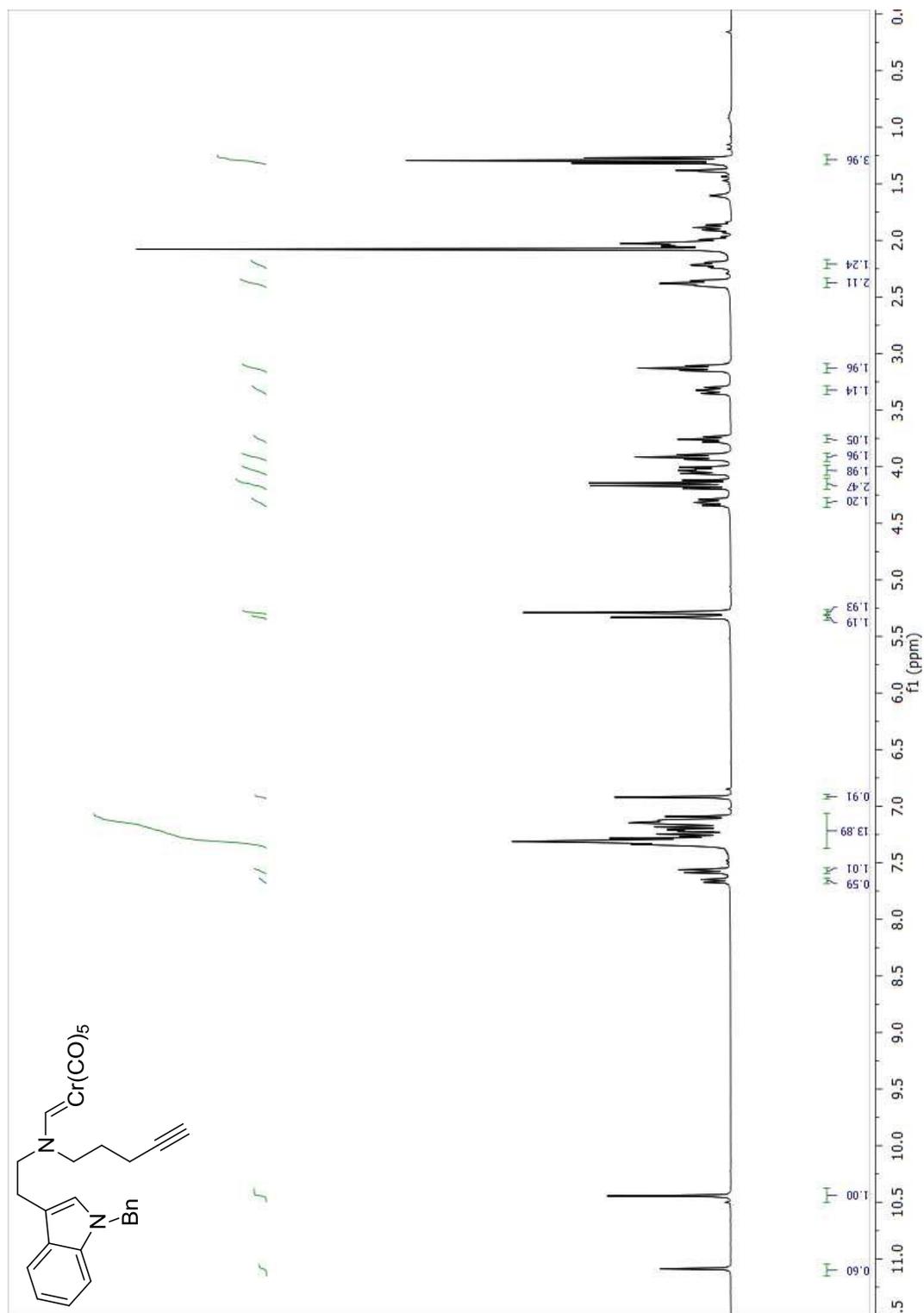


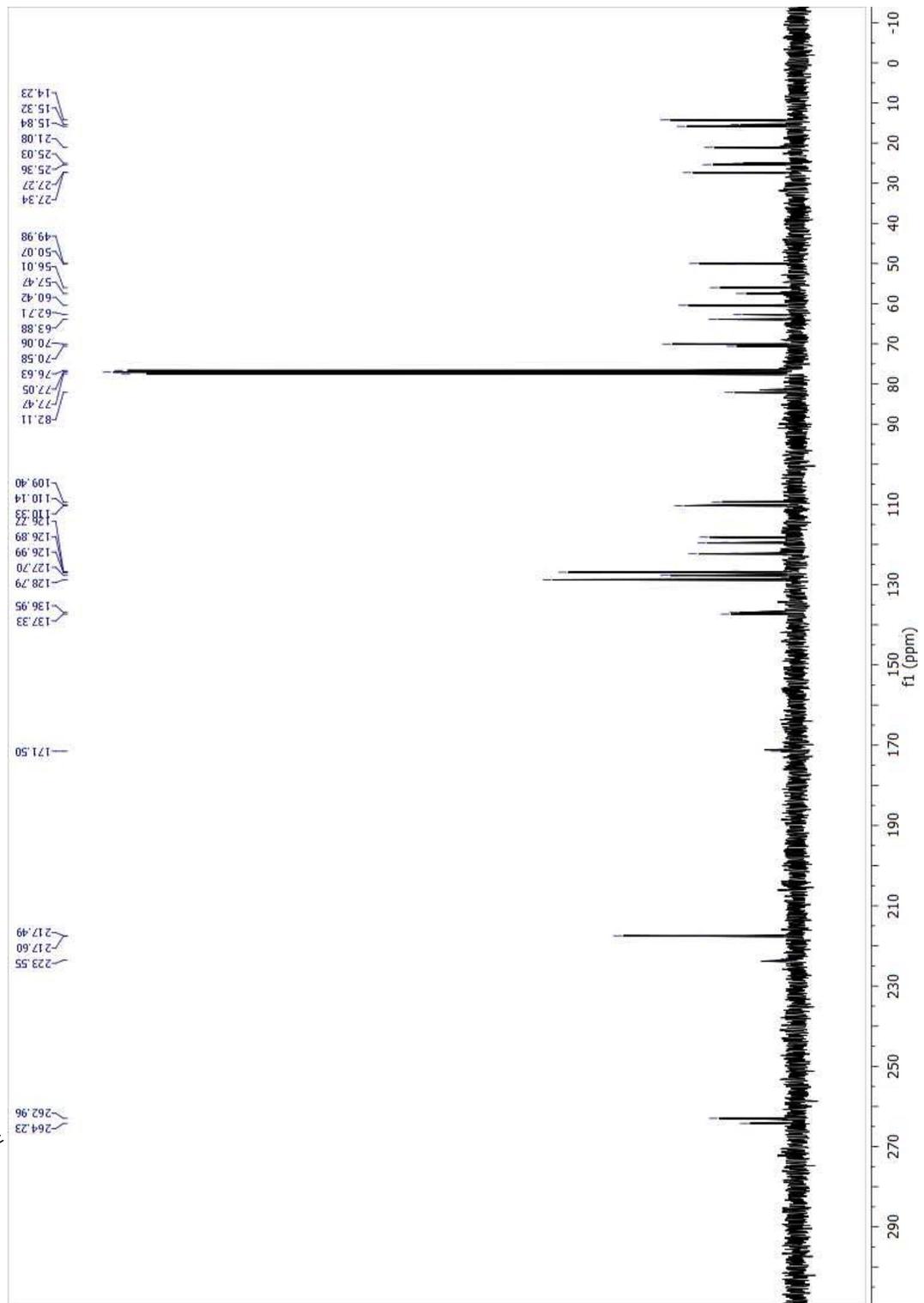
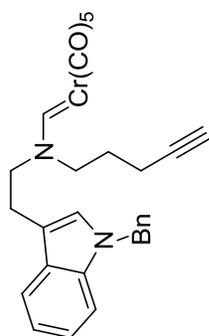
1-benzyl-3-(2-(4,4a-dihydro-1H-cyclopenta[c]pyridin-2(3H,7H,7aH)-yl)ethyl)-1H-indole (106)



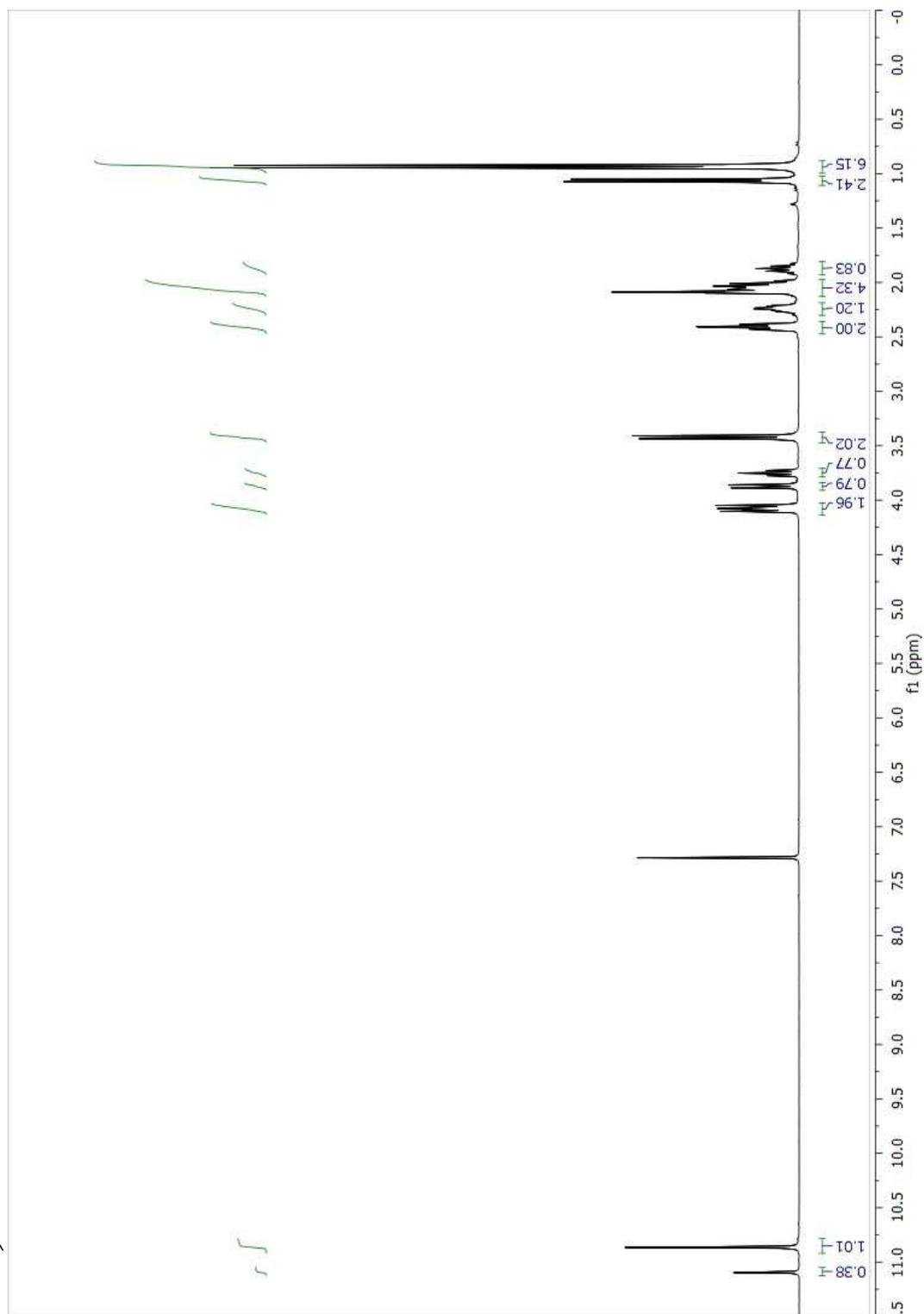
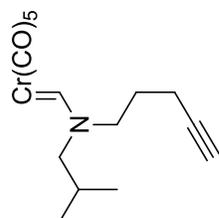


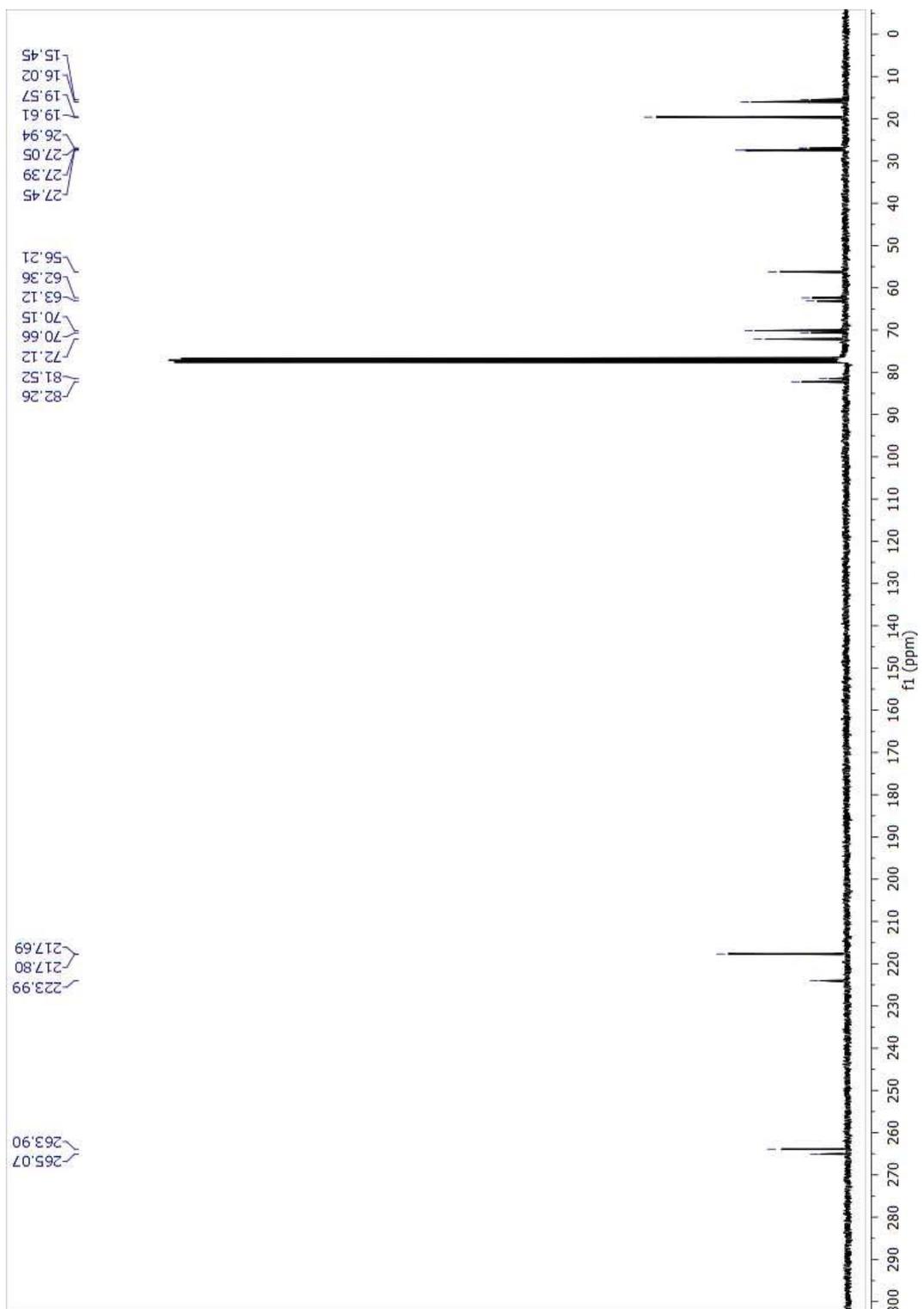
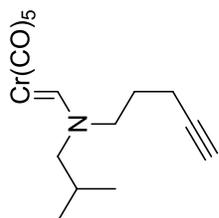
**Pentacarbonyl[(*N*-2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(pent-4-ynyl)amino)methylene]chromium(0) (158)**



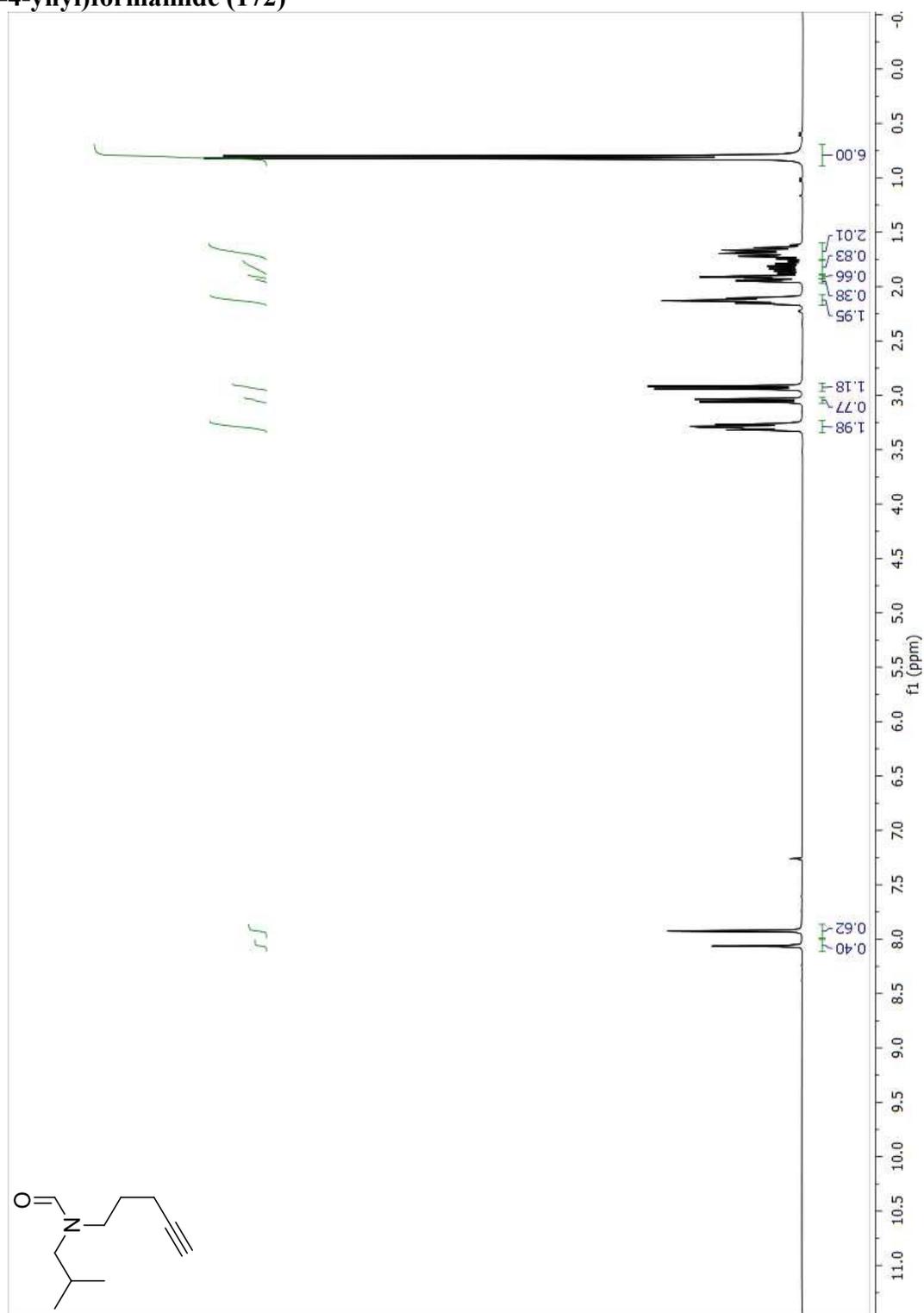


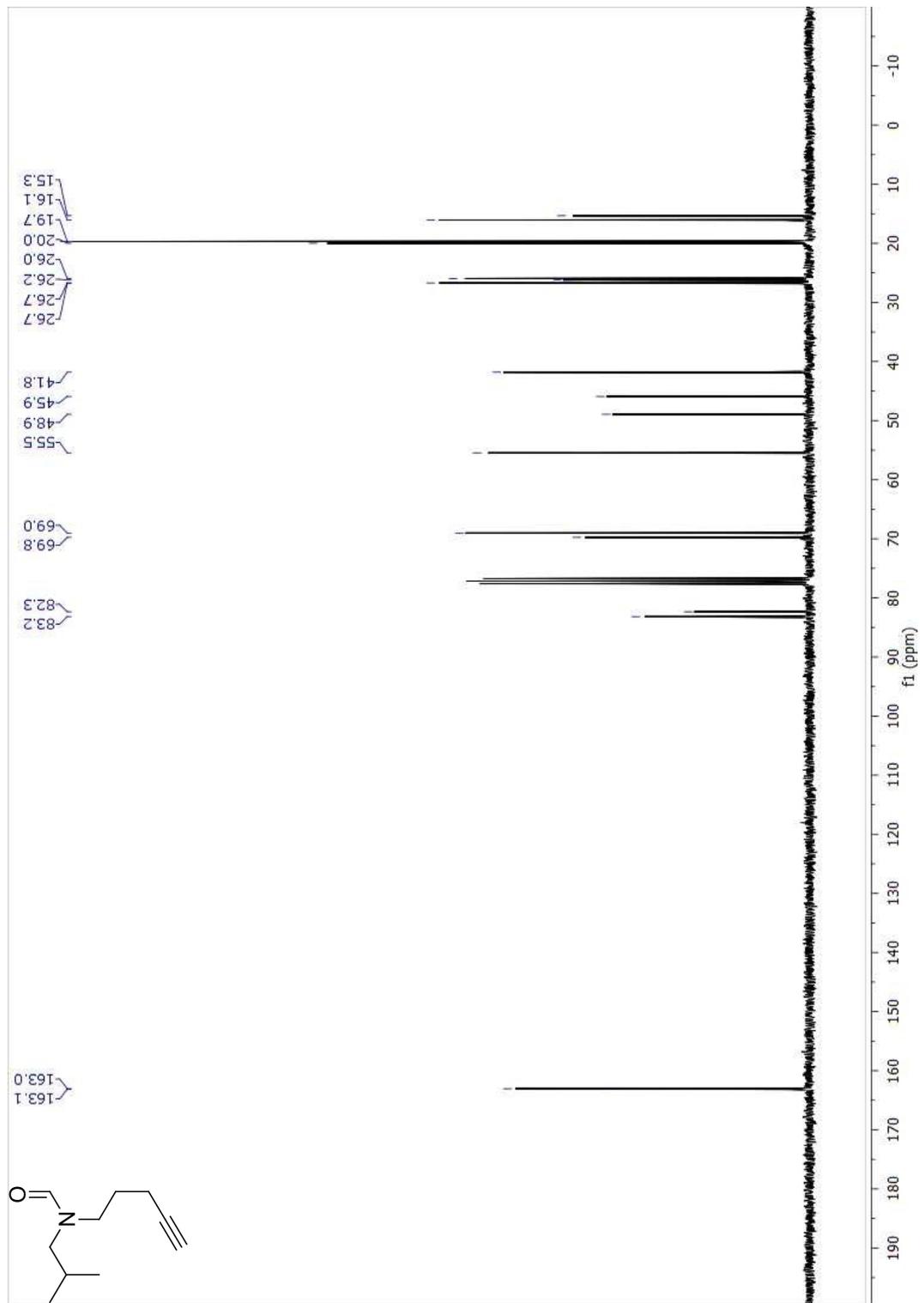
Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(pent-4-ynyl) amino)methylene]chromium(0) (167)



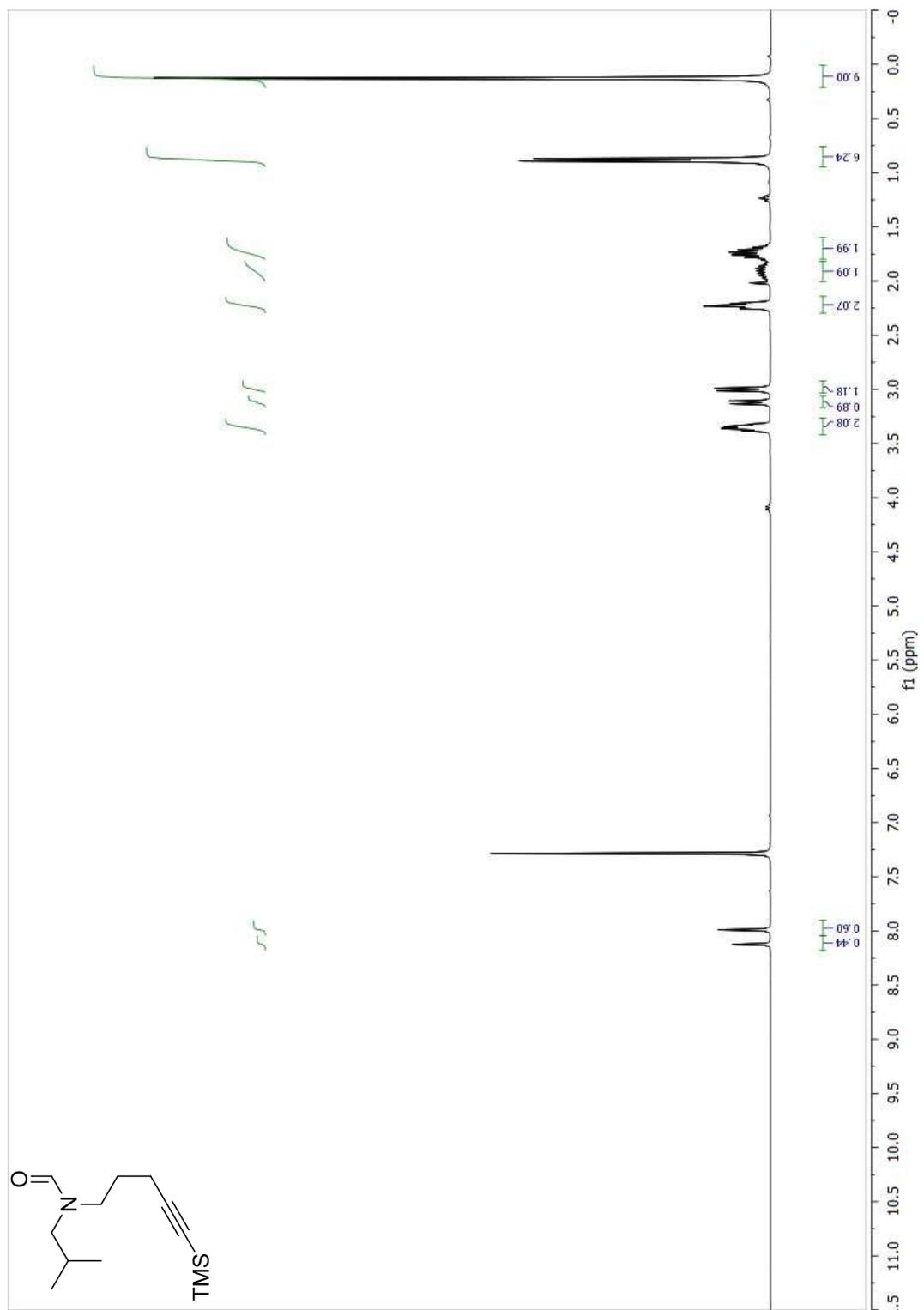


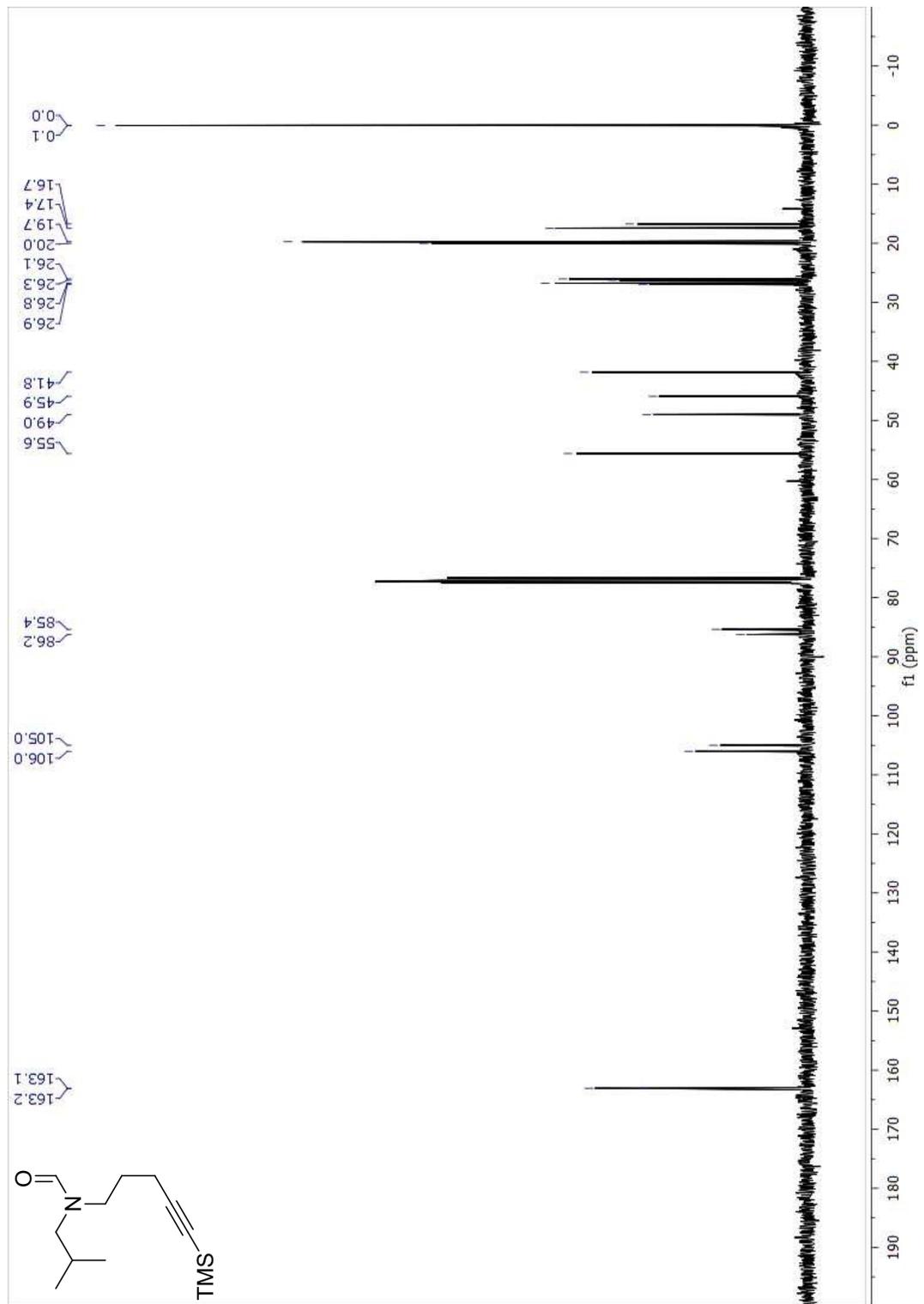
***N*-isobutyl-*N*-(pent-4-ynyl)formamide (172)**



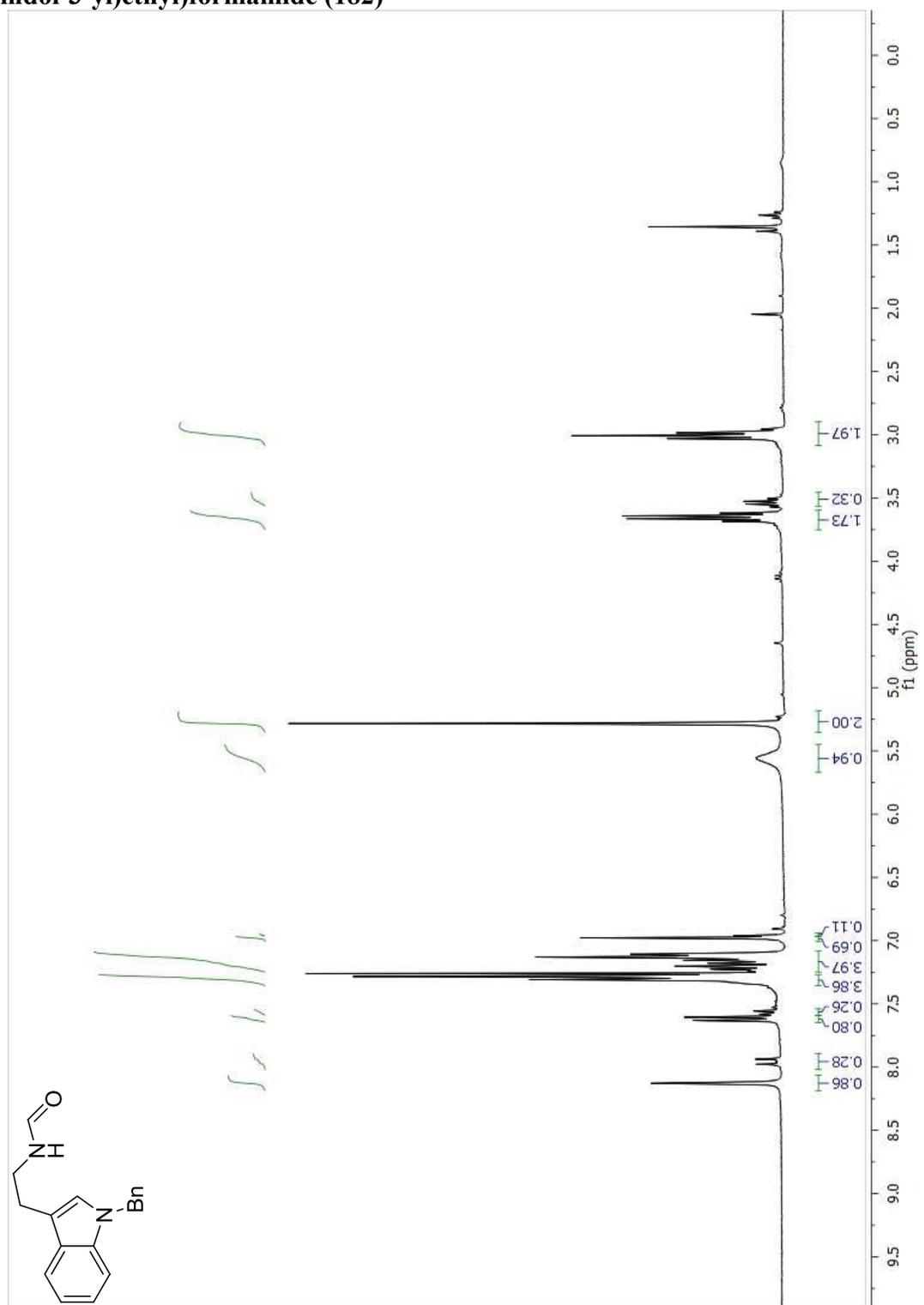


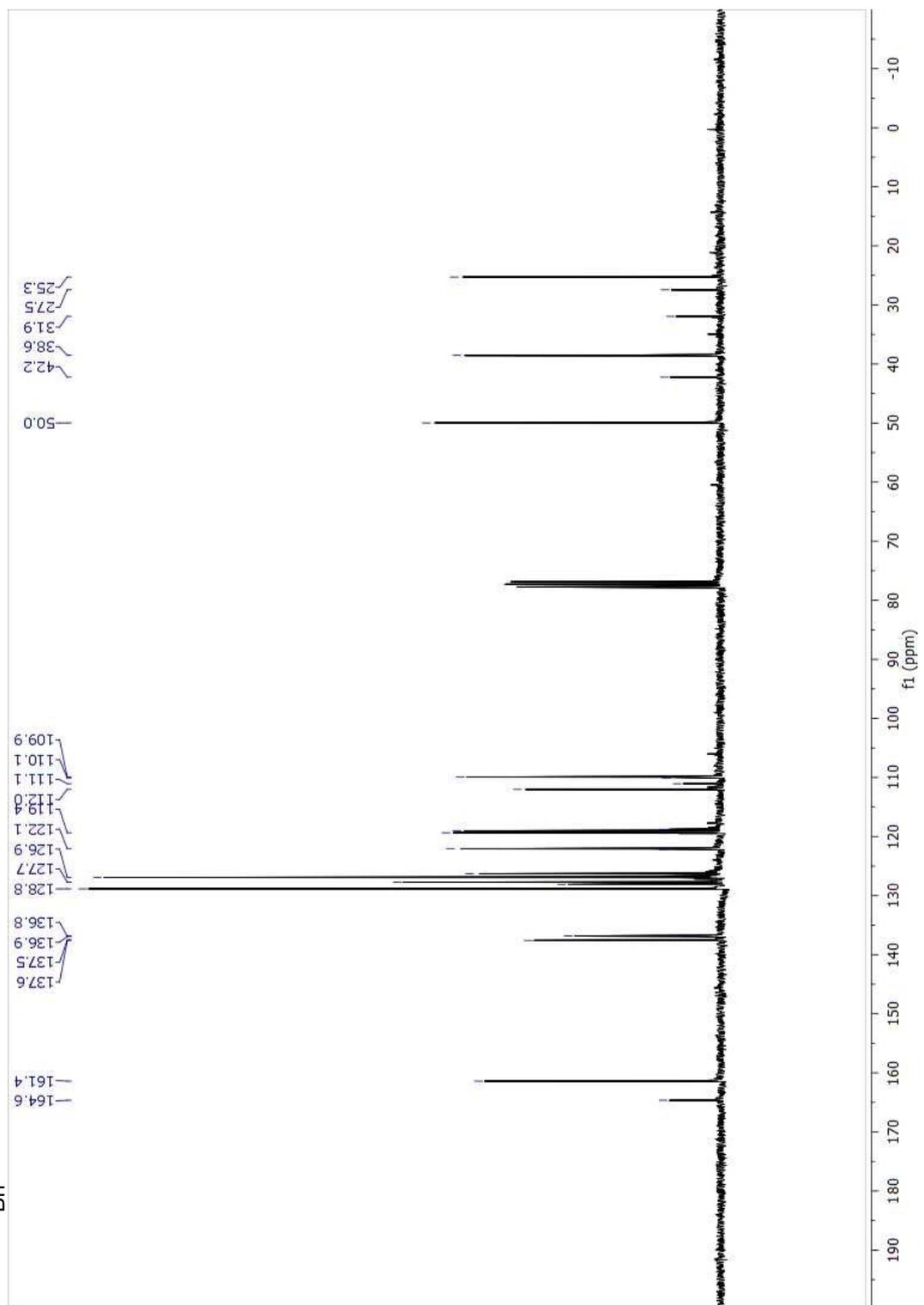
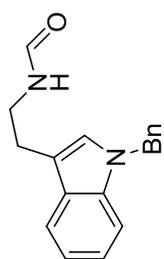
***N*-isobutyl-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)formamide (174)**



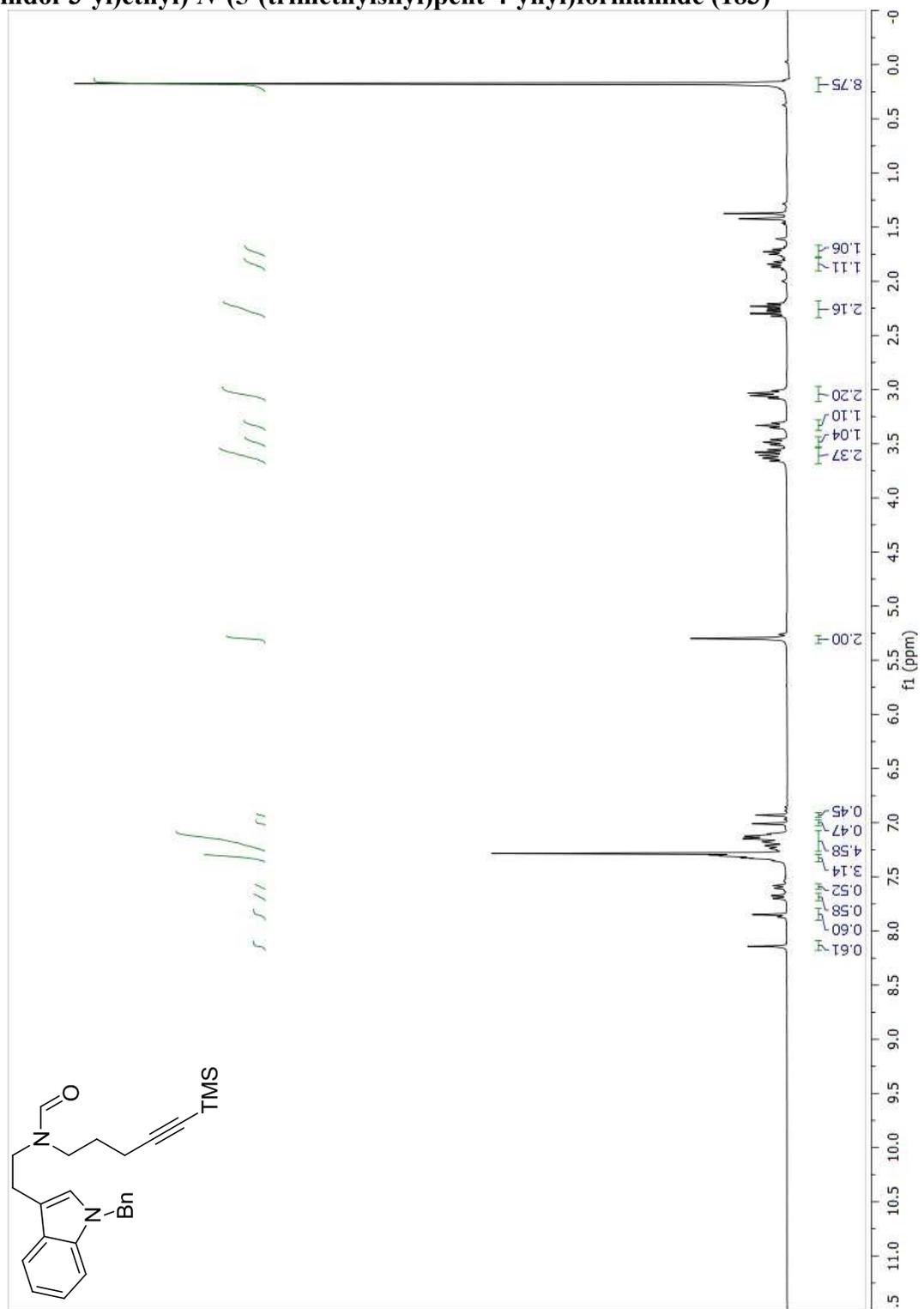


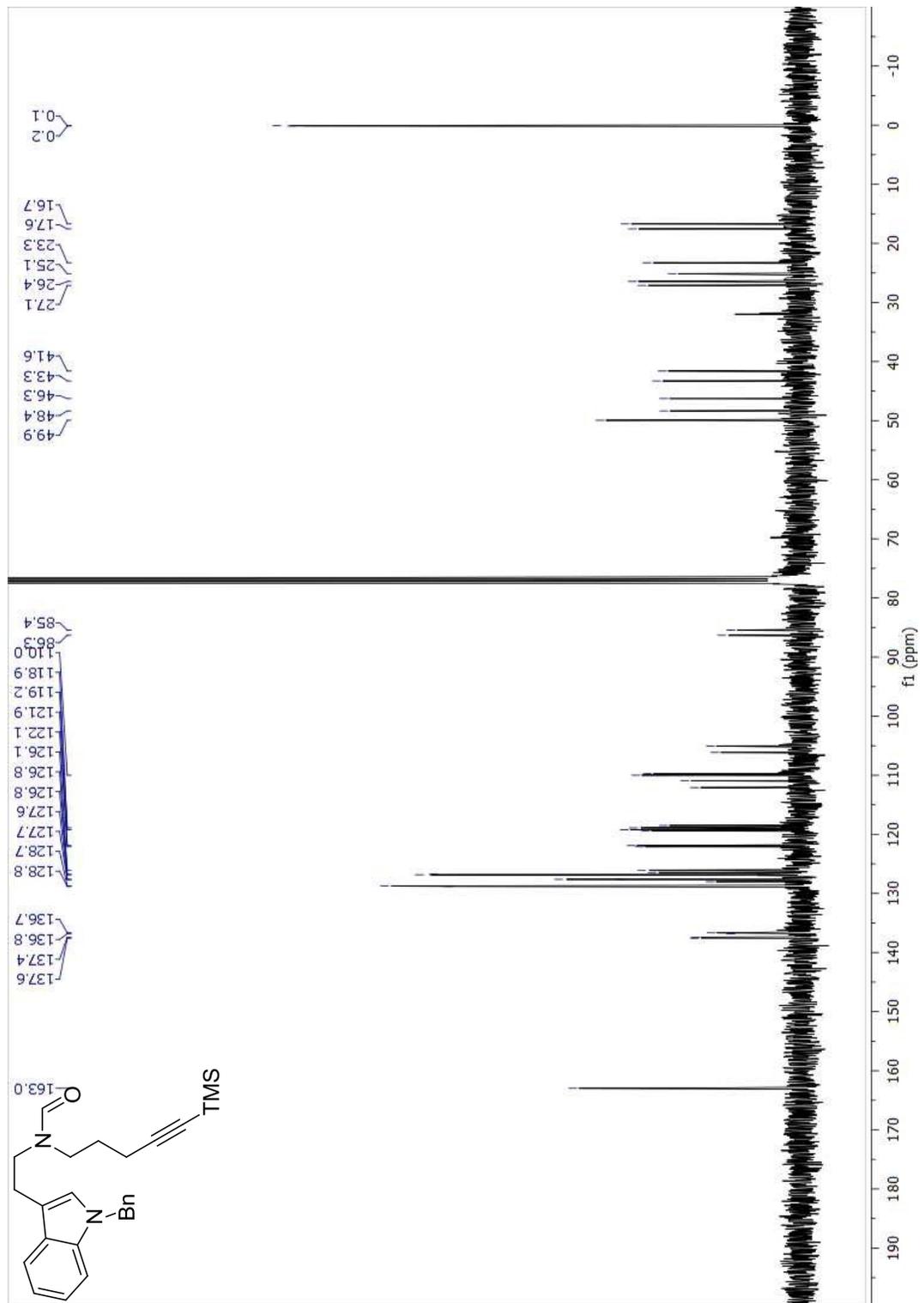
***N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)formamide (182)**



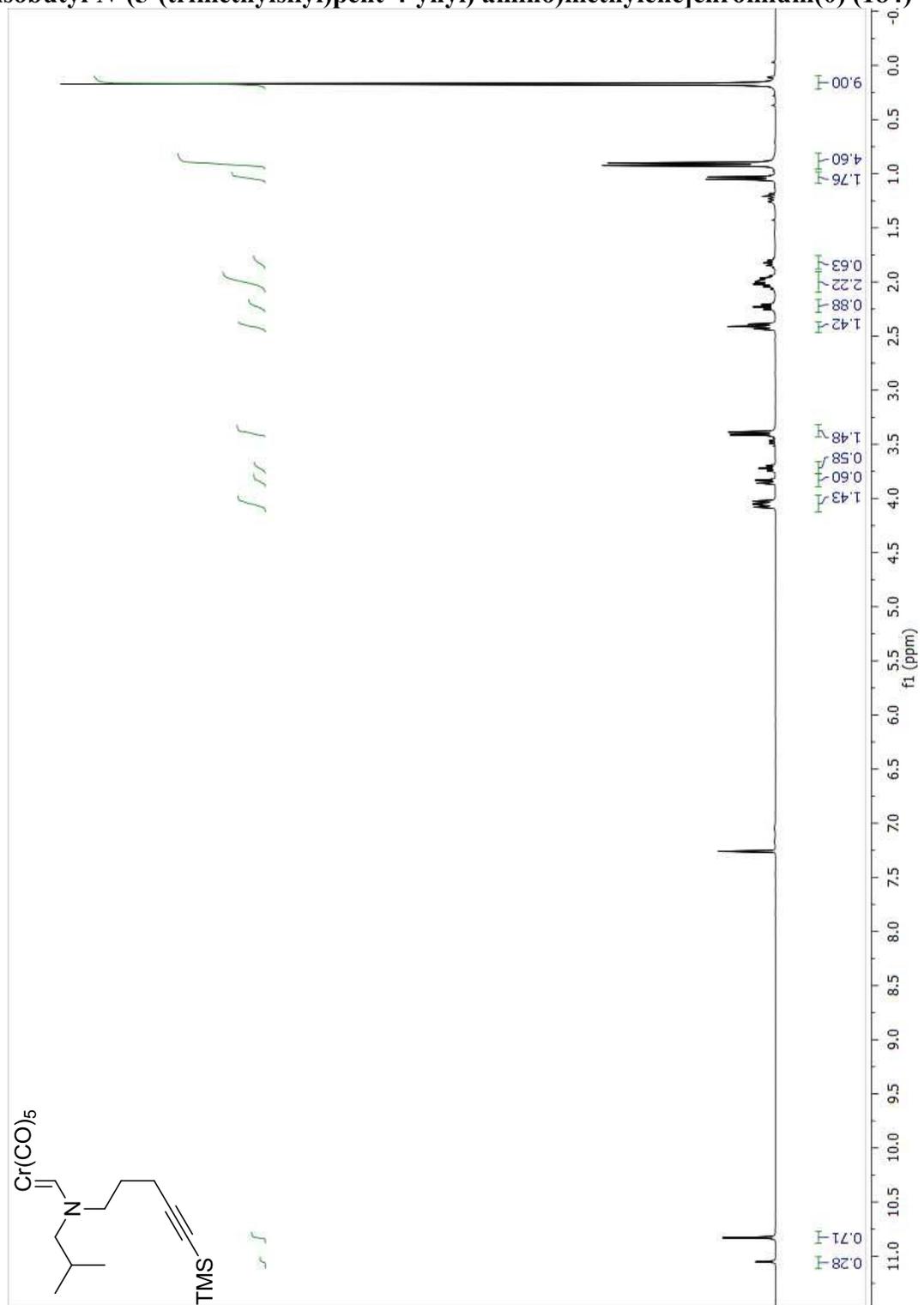


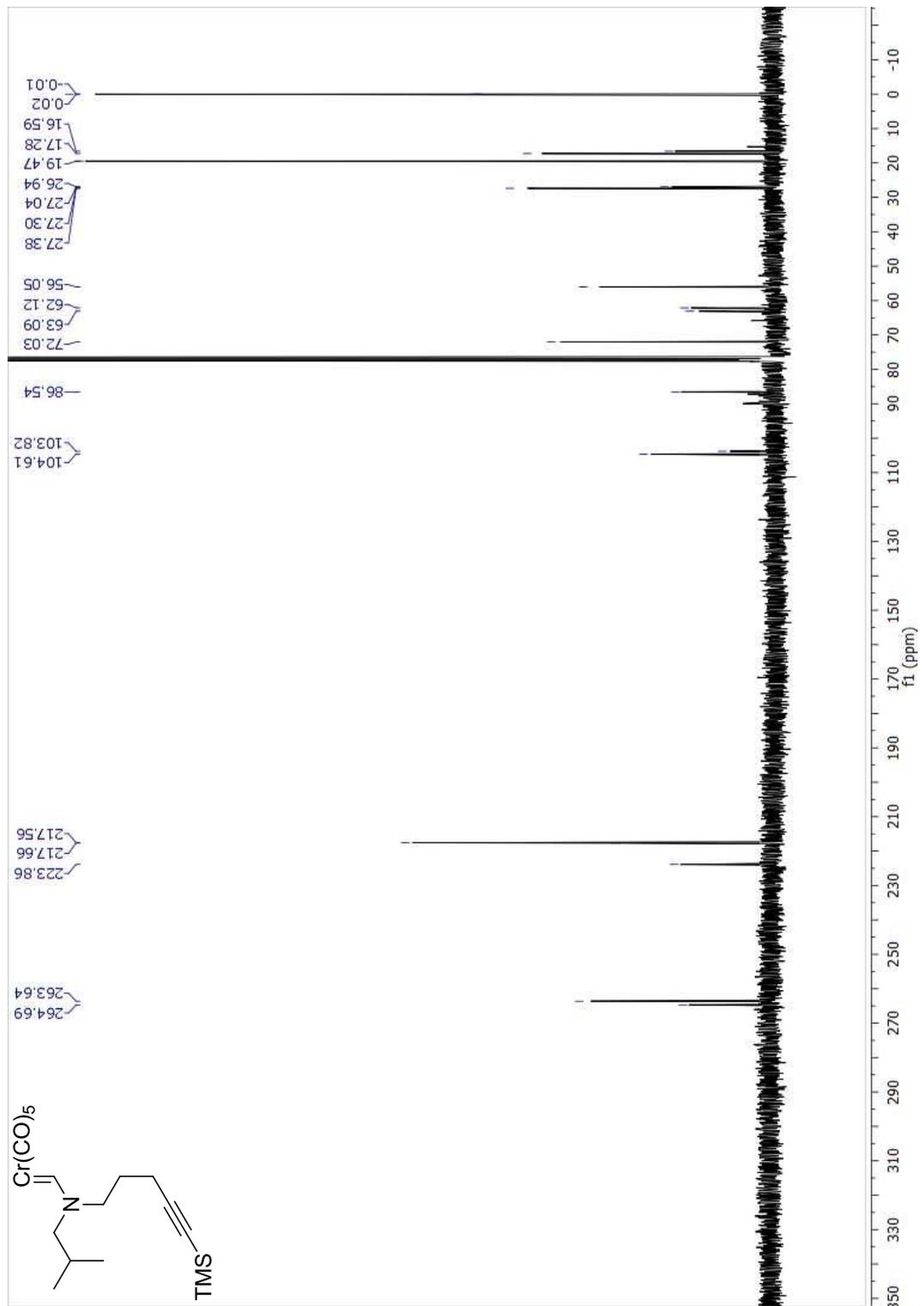
***N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)formamide (183)**



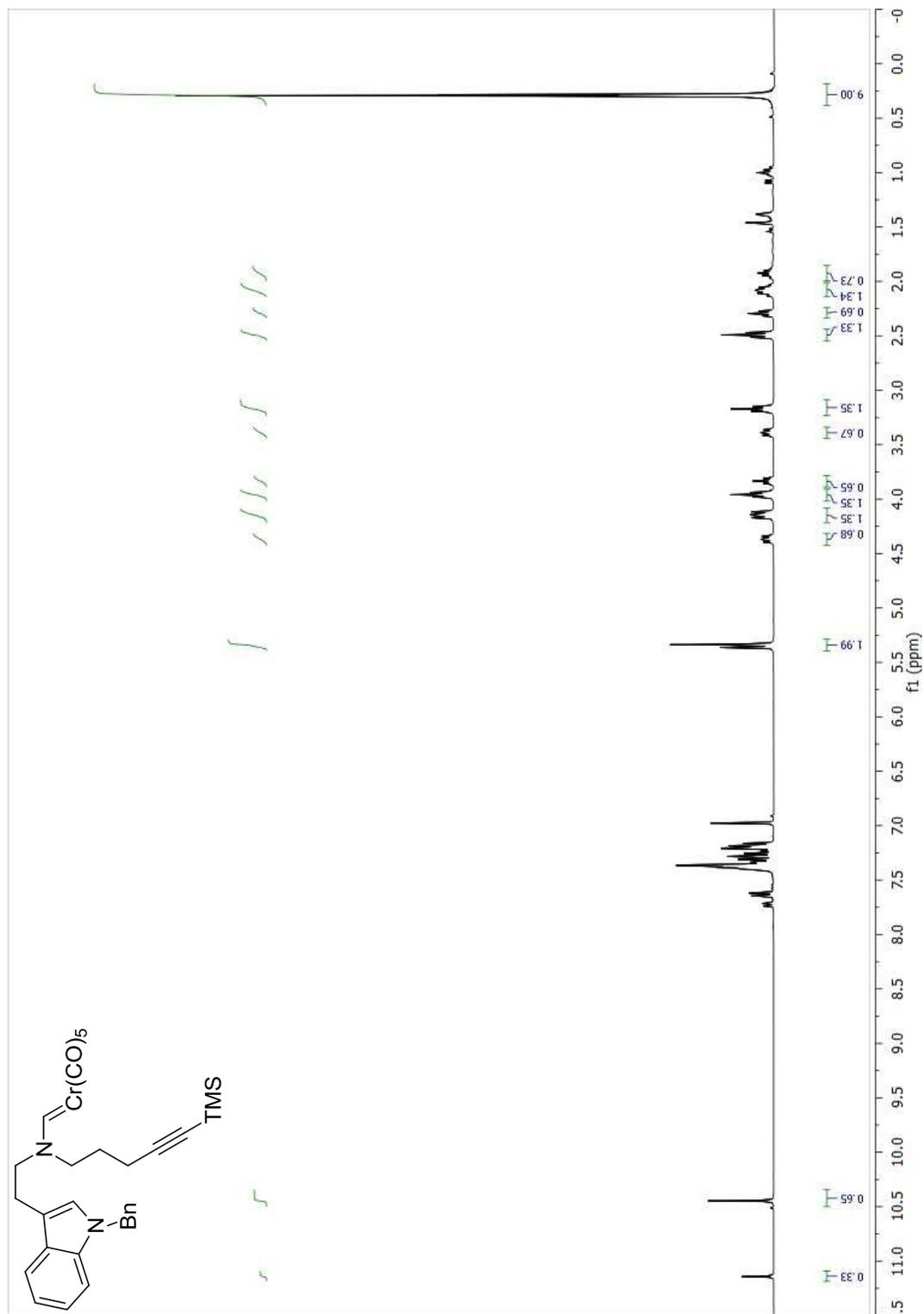


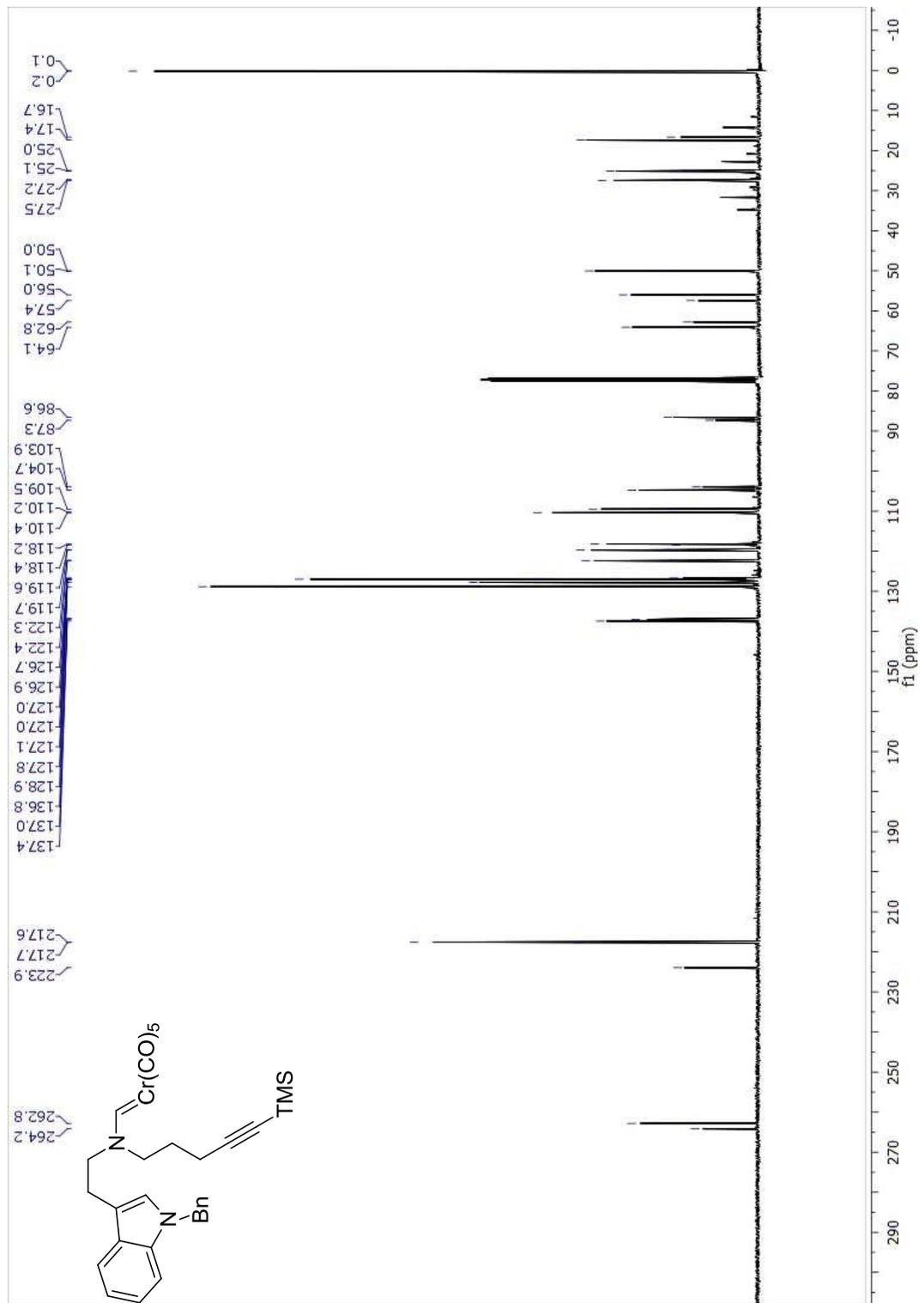
Pentacarbonyl[(*N*-isobutyl-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl) amino)methylene]chromium(0) (184)



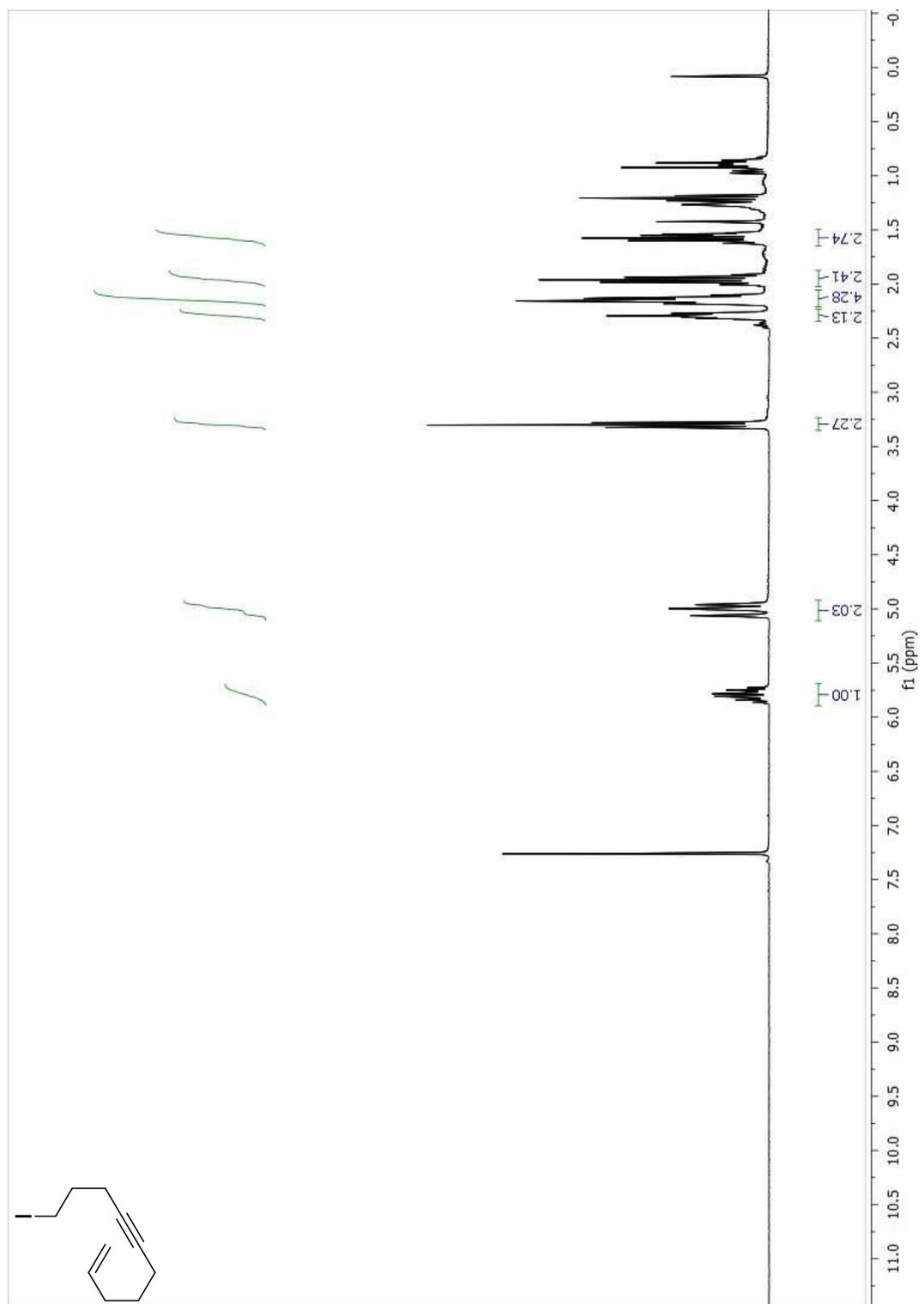


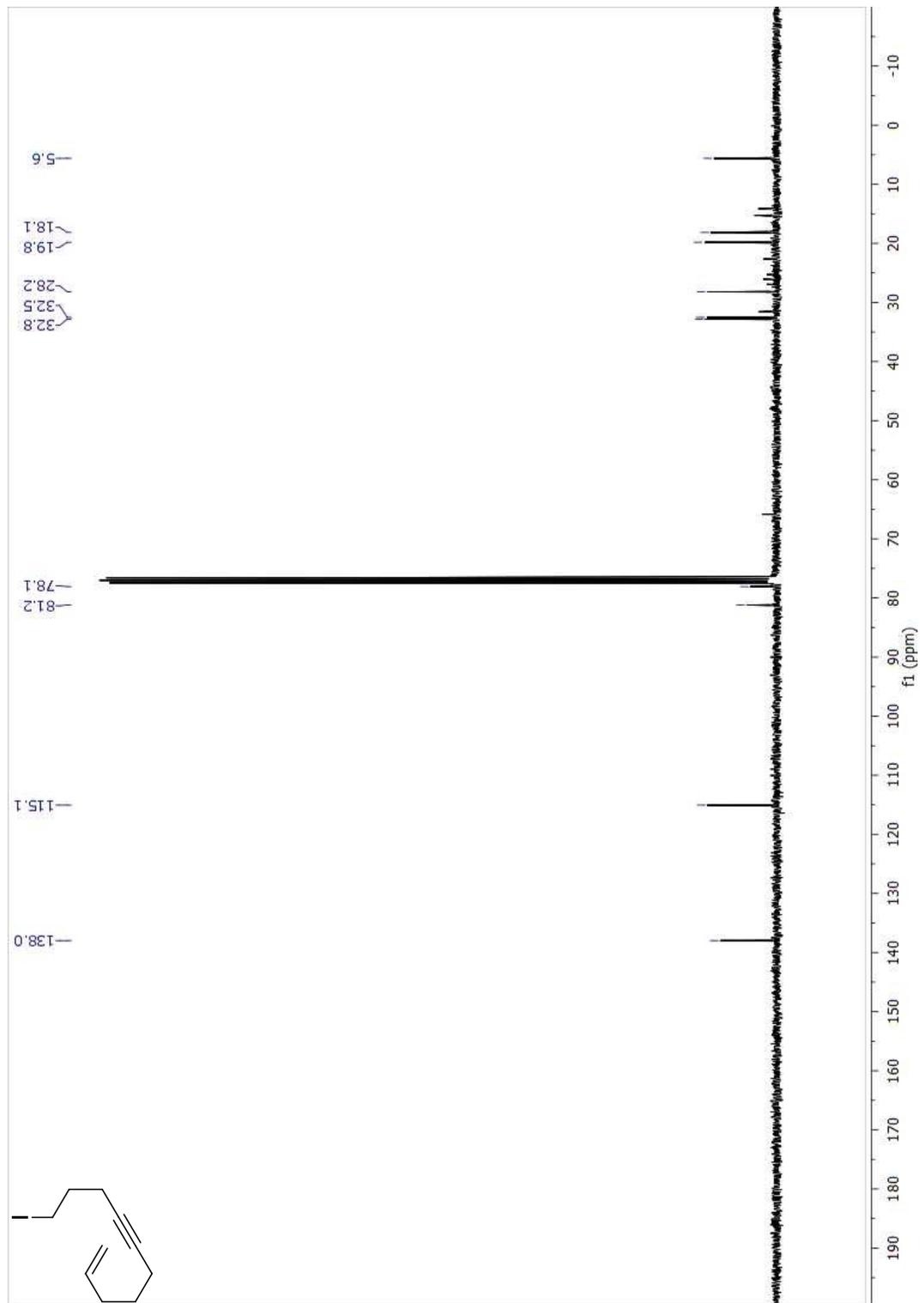
**Pentacarbonyl[*N*-(2-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-(5-(trimethylsilyl)pent-4-ynyl)amino)methylene]chromium(0) (185)**



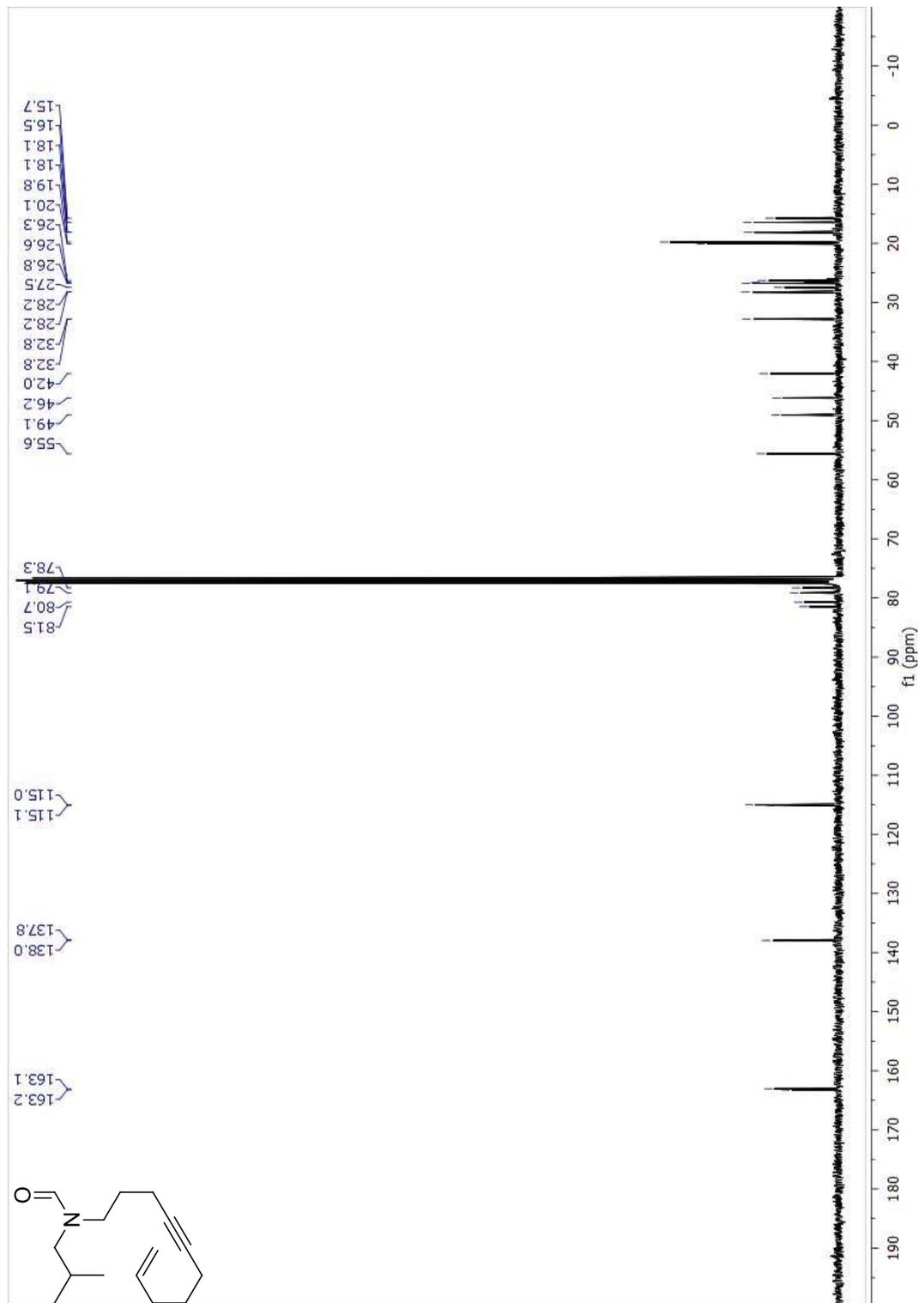


10-iododec-1-en-6-yne (198)

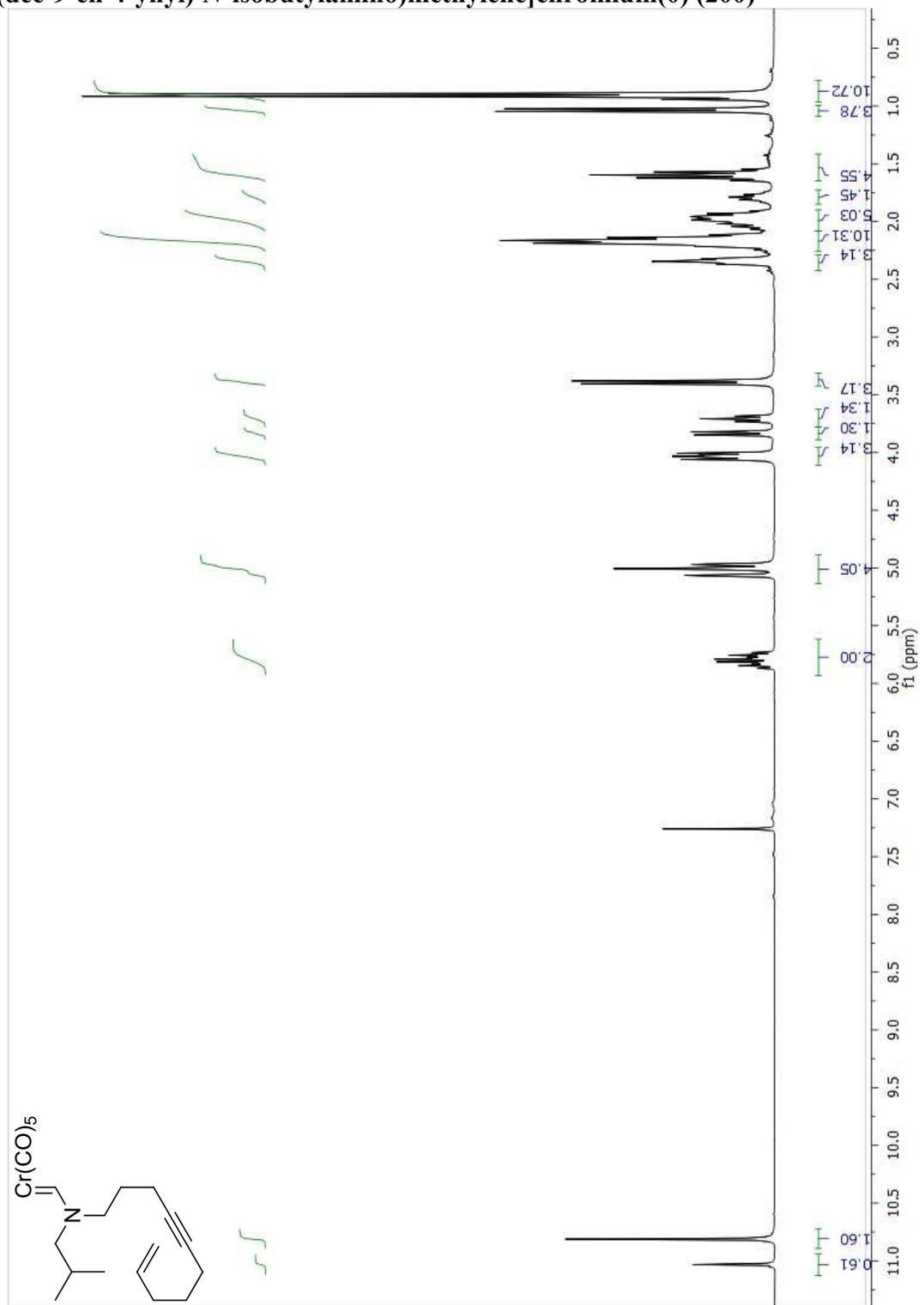


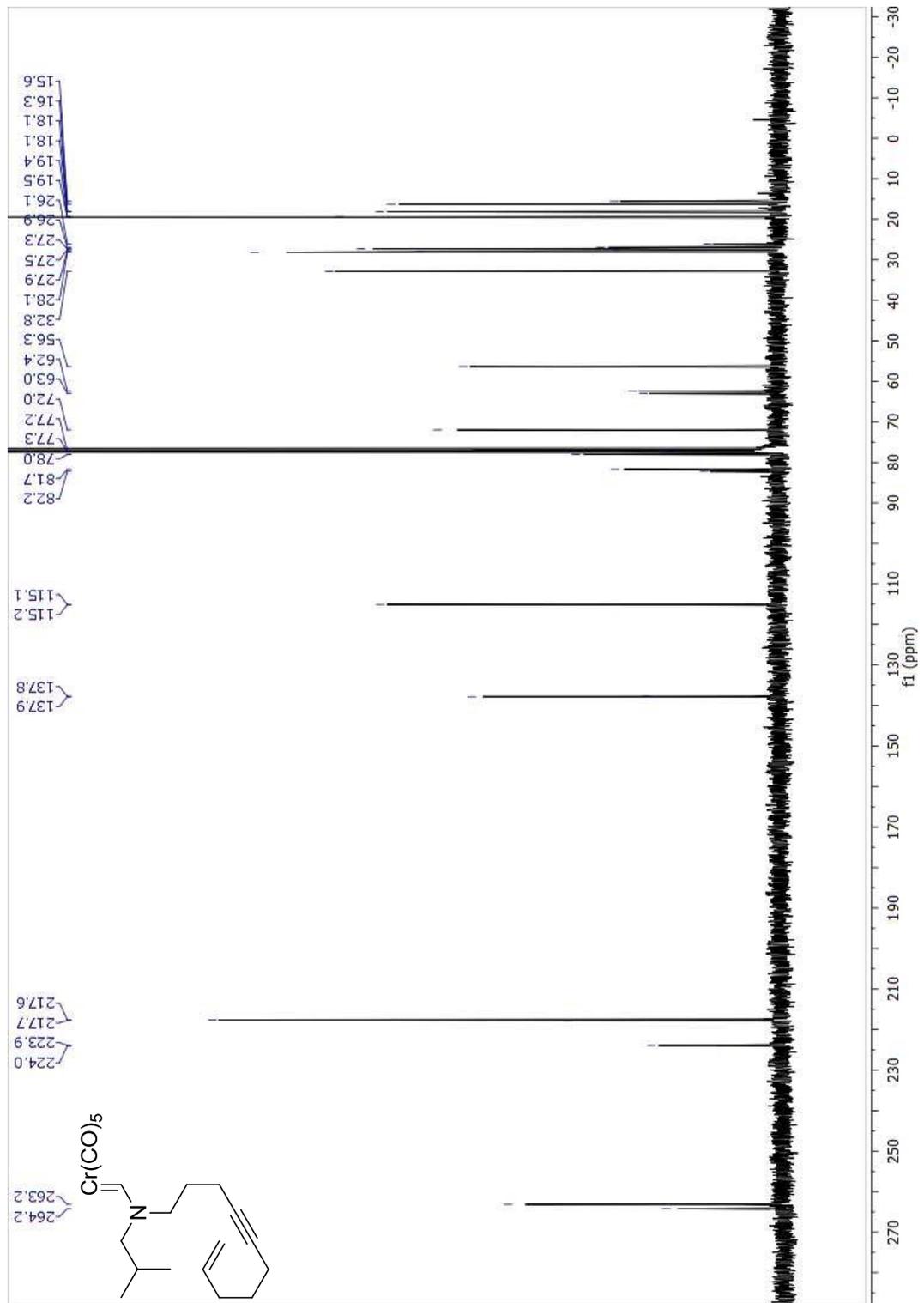




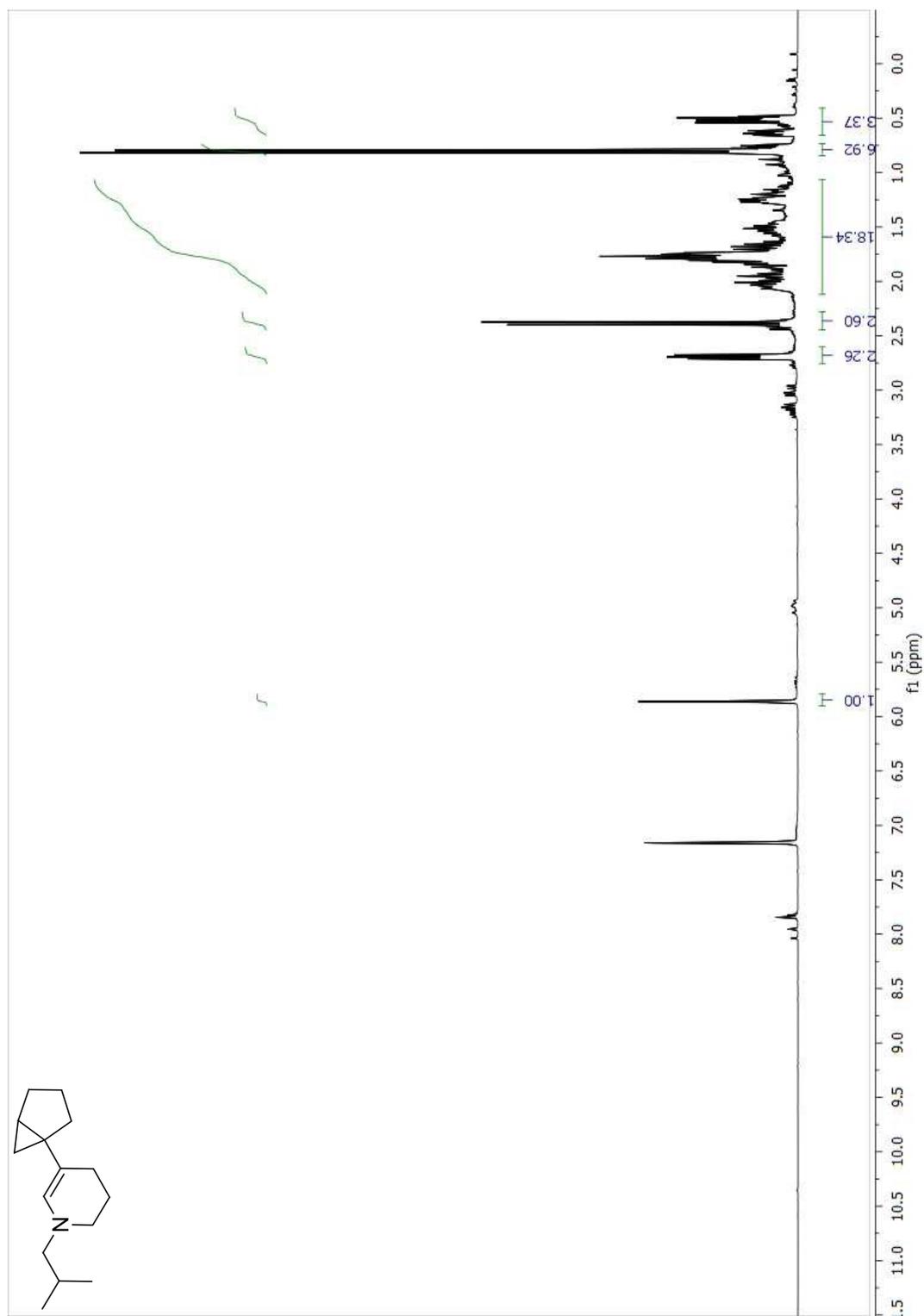


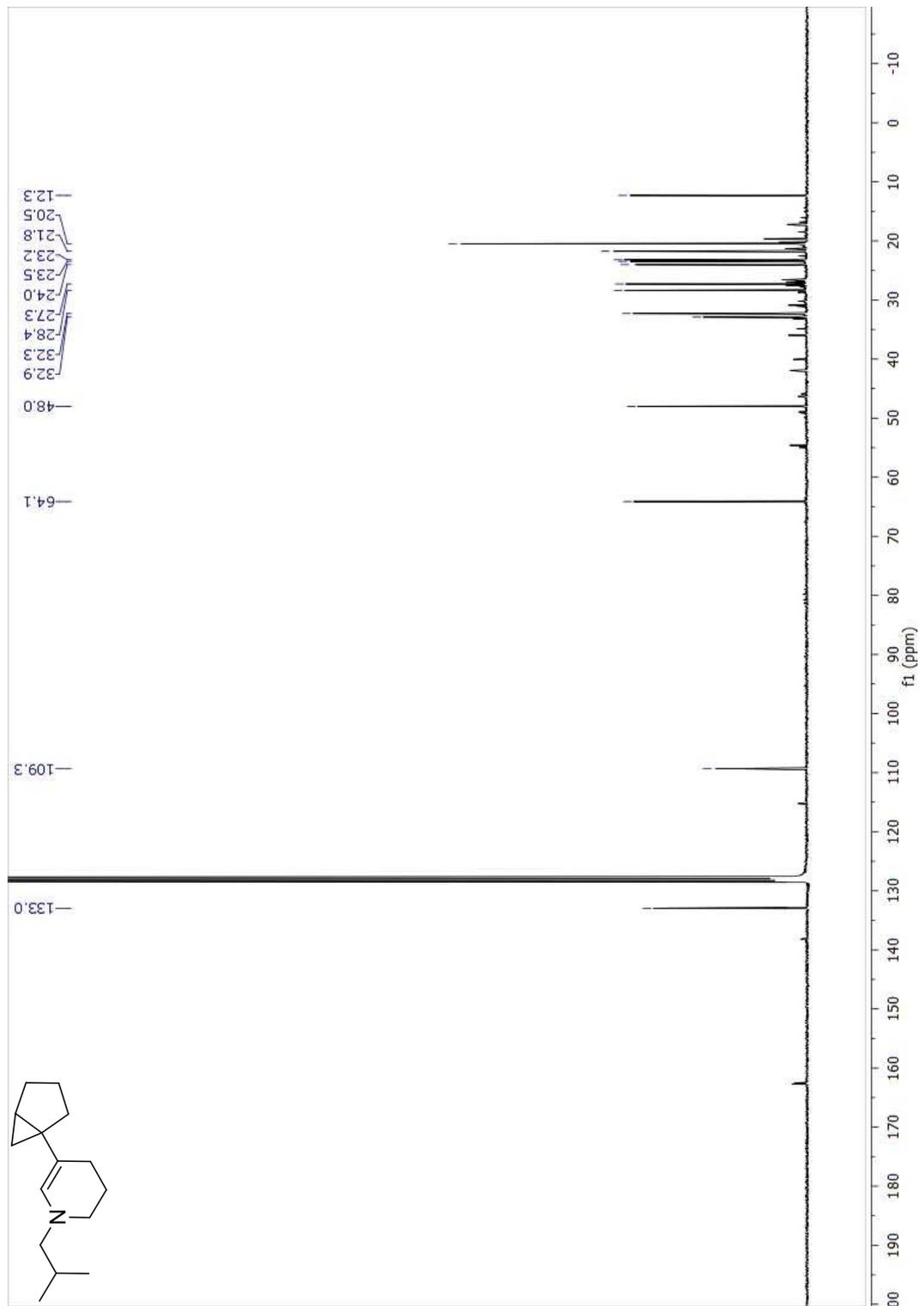
Pentacarbonyl[(*N*-(dec-9-en-4-ynyl)-*N*-isobutylamino)methylene]chromium(0) (200)



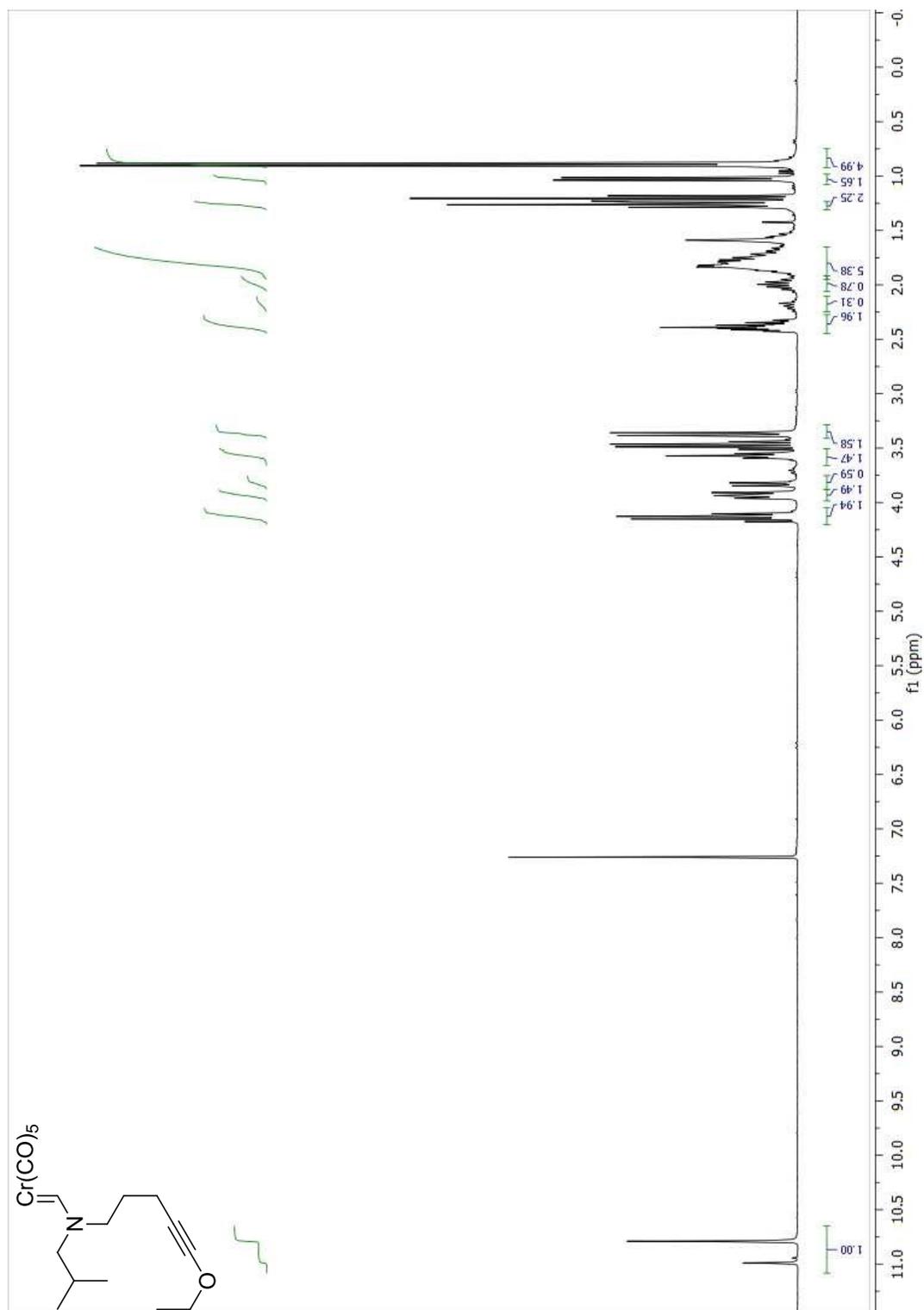


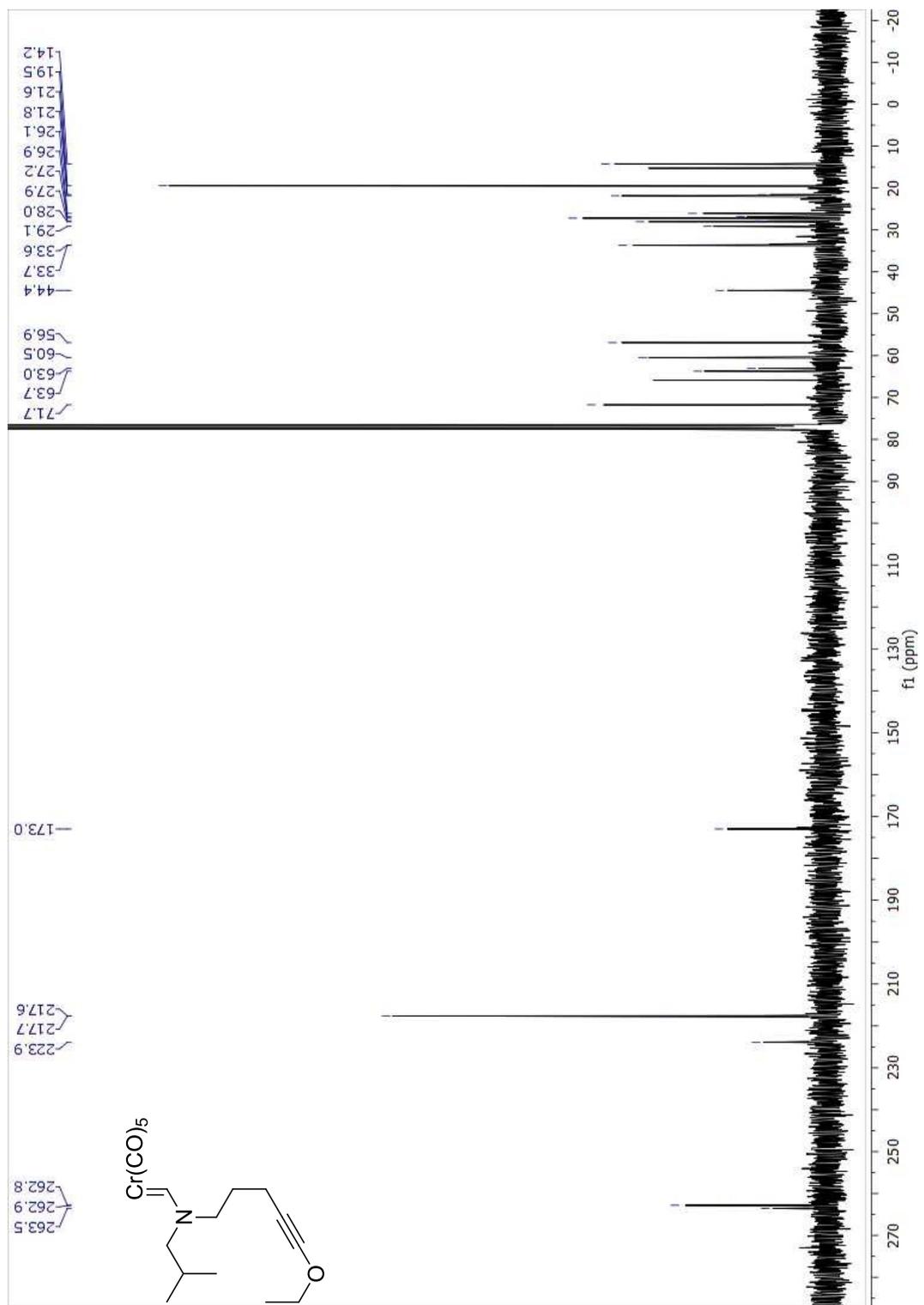
5-(bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1-isobutyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (201)



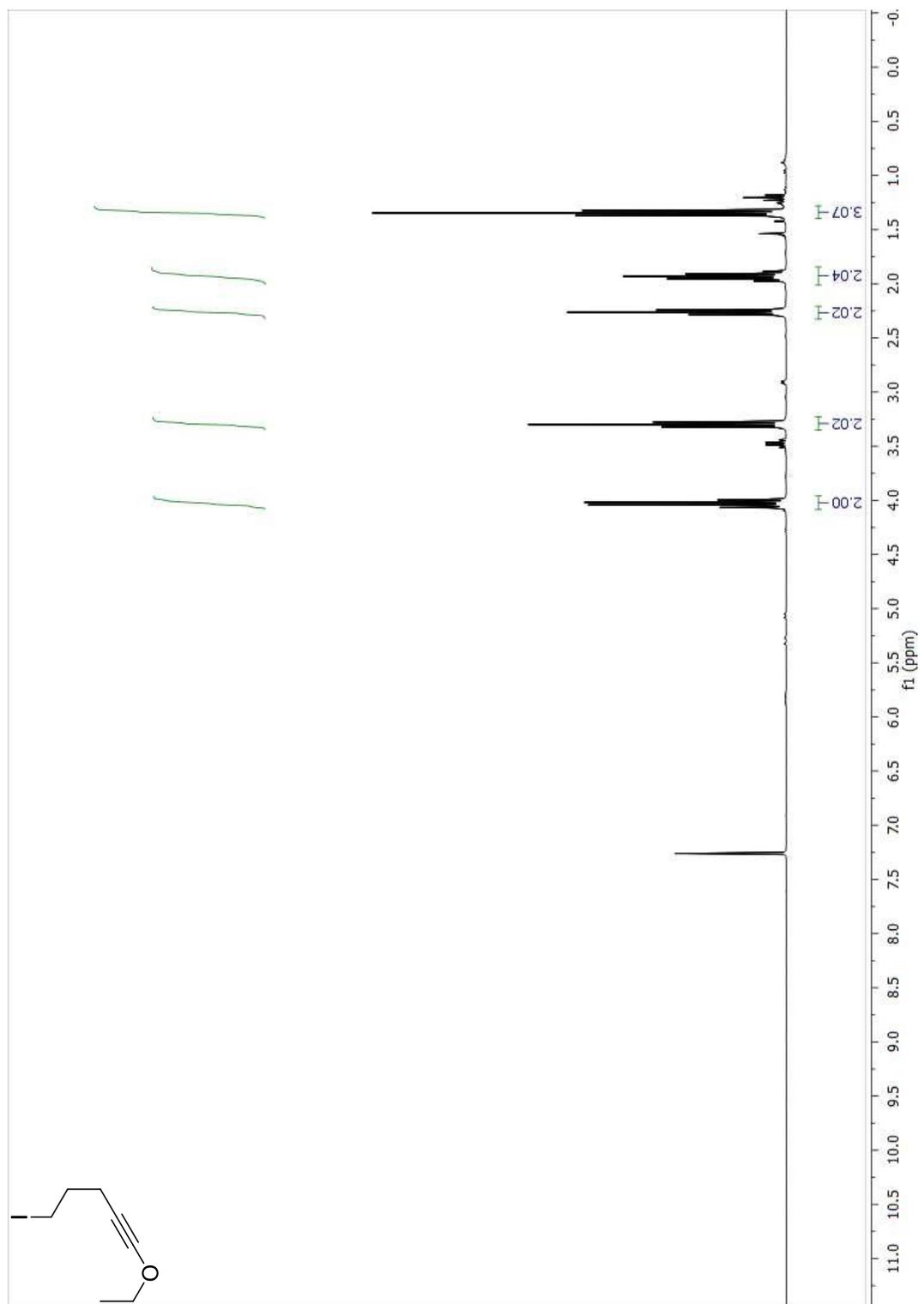


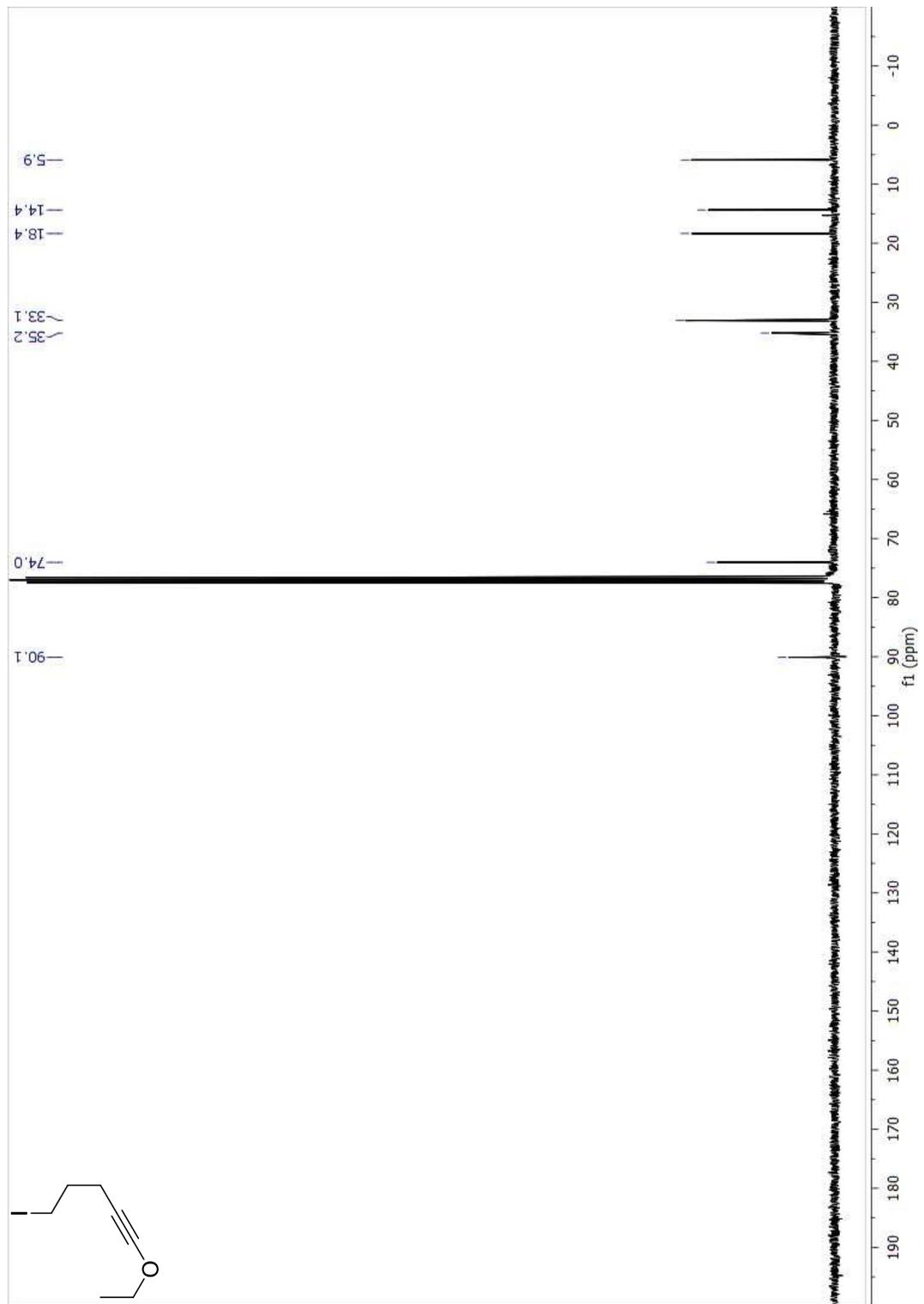
Pentacarbonyl[(*N*-(5-ethoxypent-4-ynyl)-*N*-isobutylamino)methylene]chromium(0) (219)



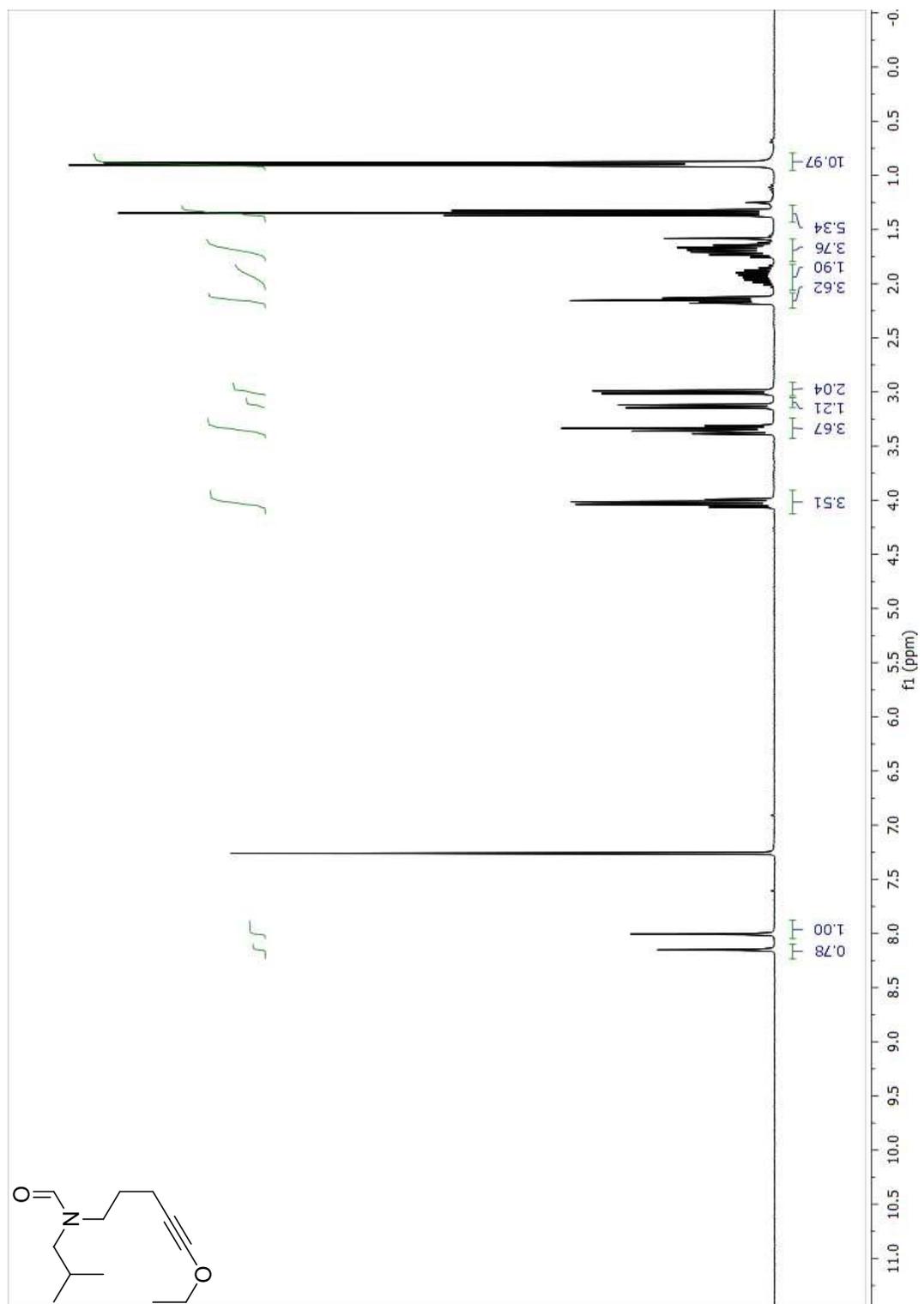


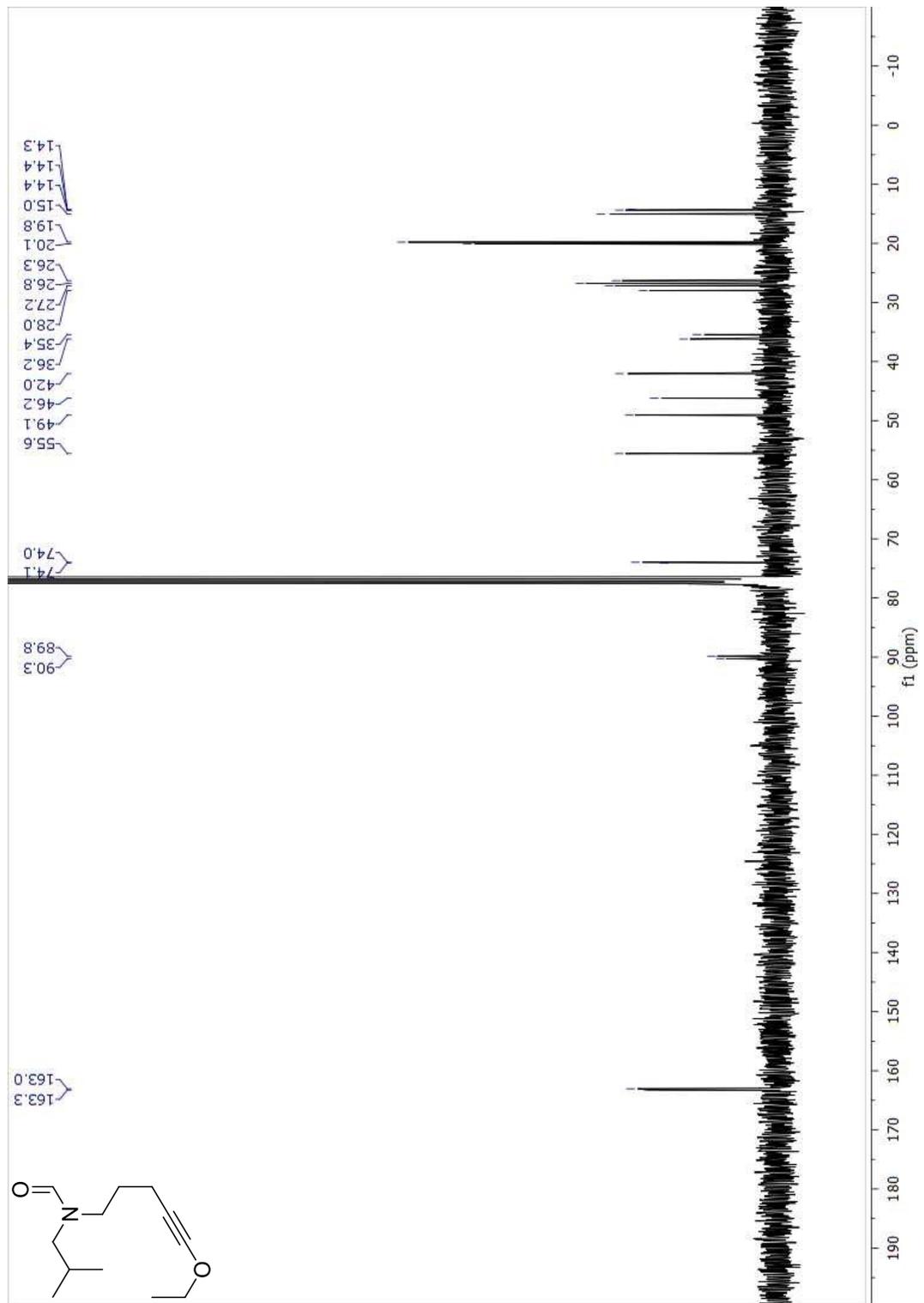
1-ethoxy-5-iodopent-1-yne (222)



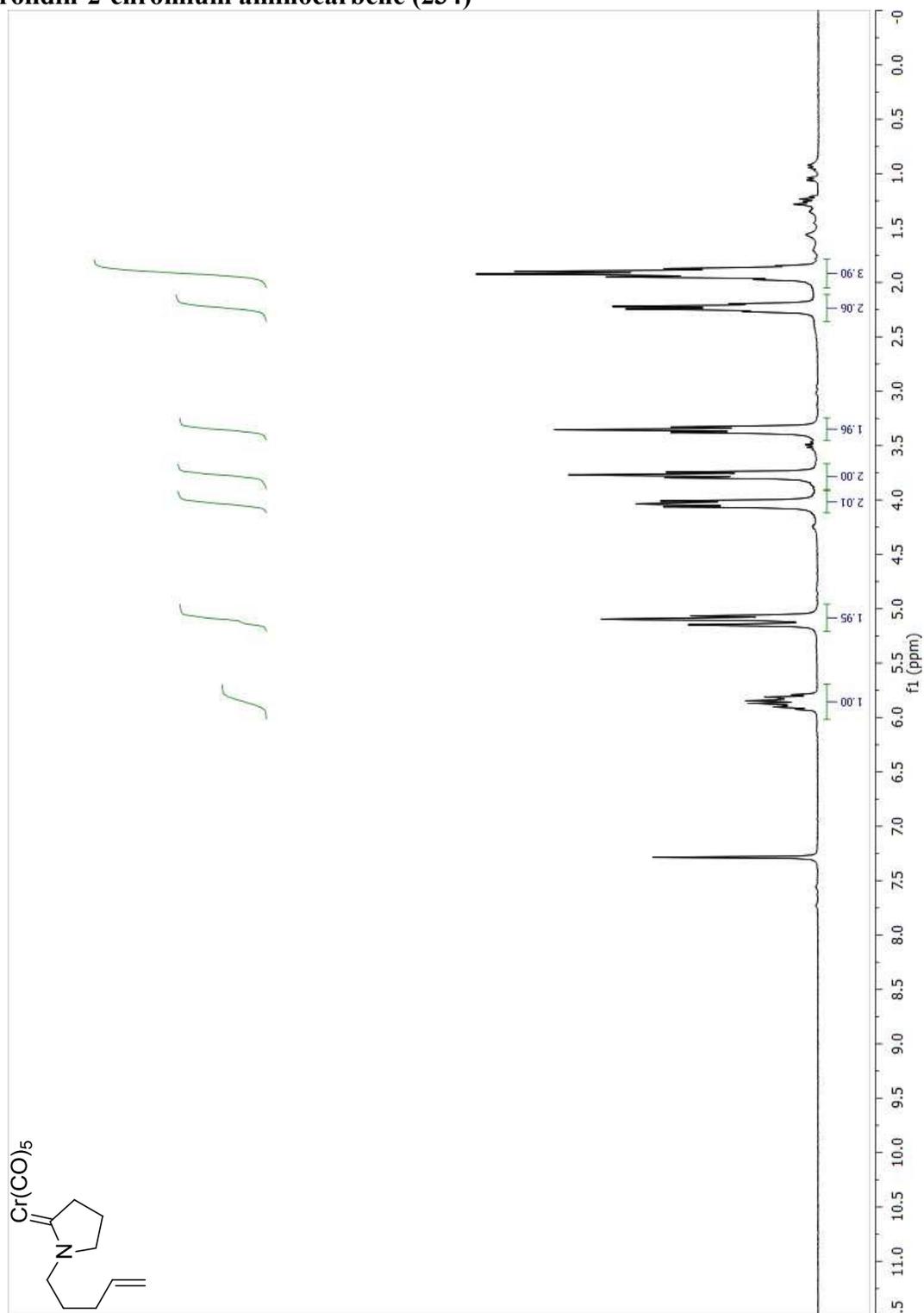


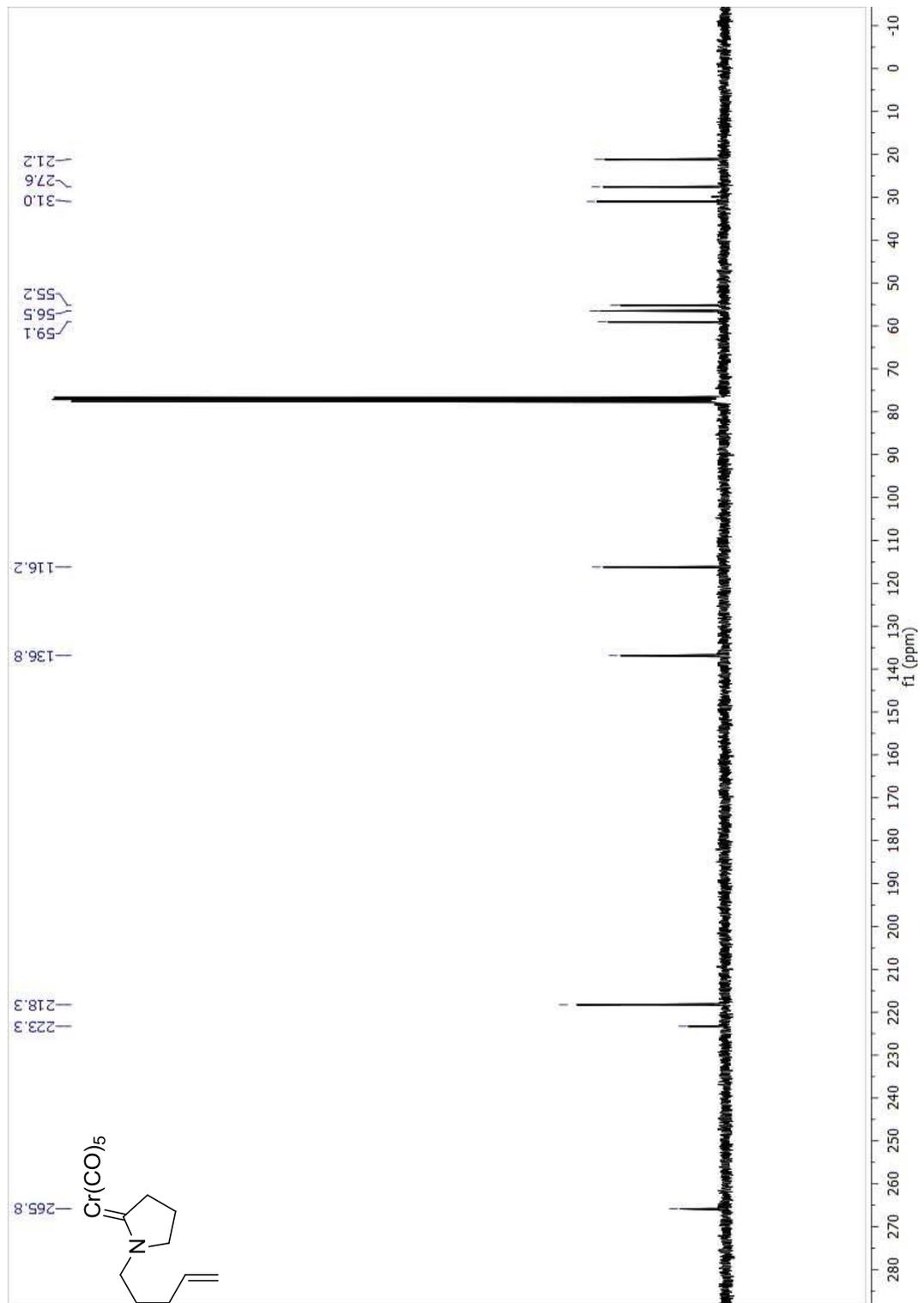
***N*-(5-ethoxypent-4-ynyl)-*N*-isobutylformamide (223)**



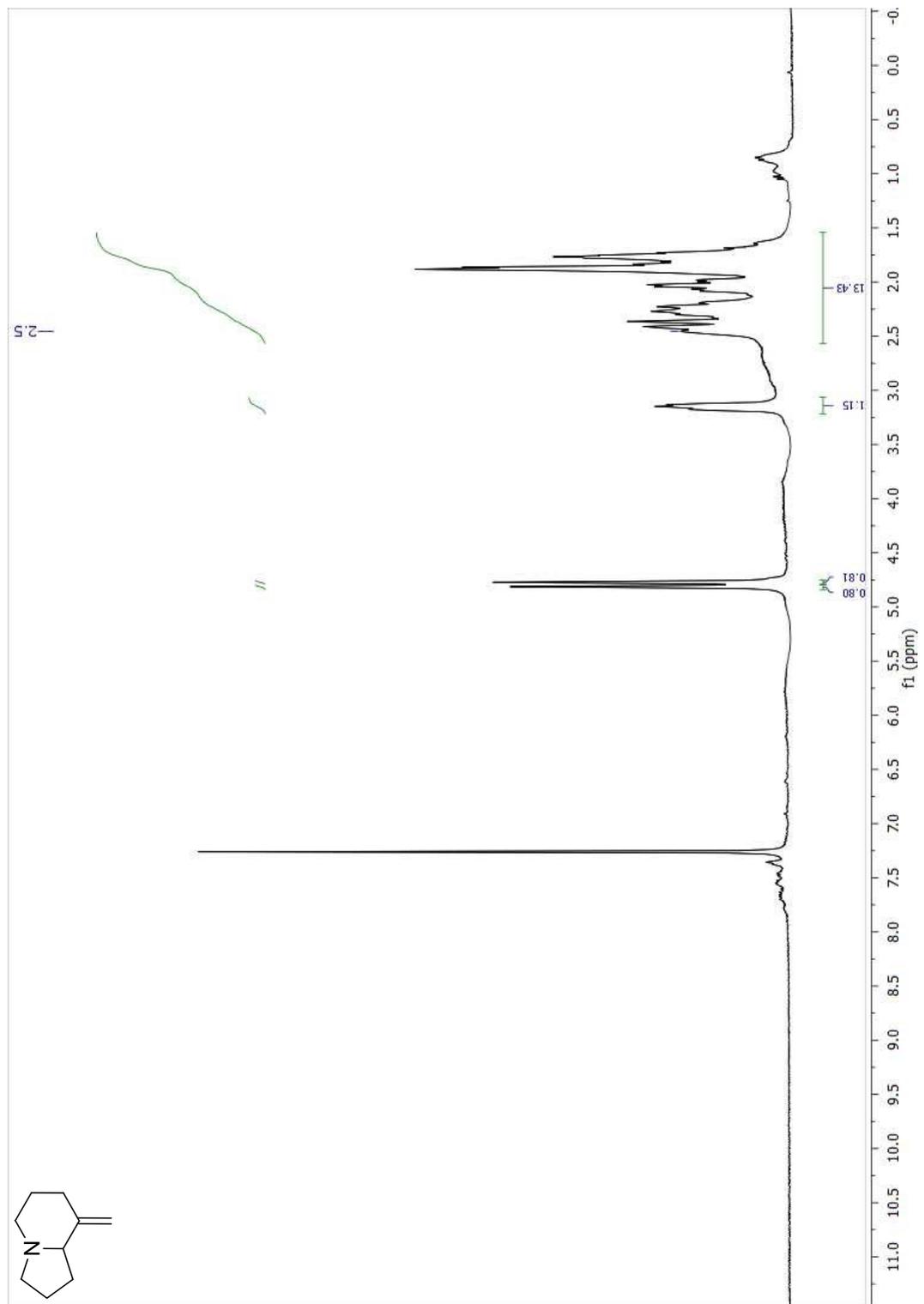


***N*-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbene (234)**

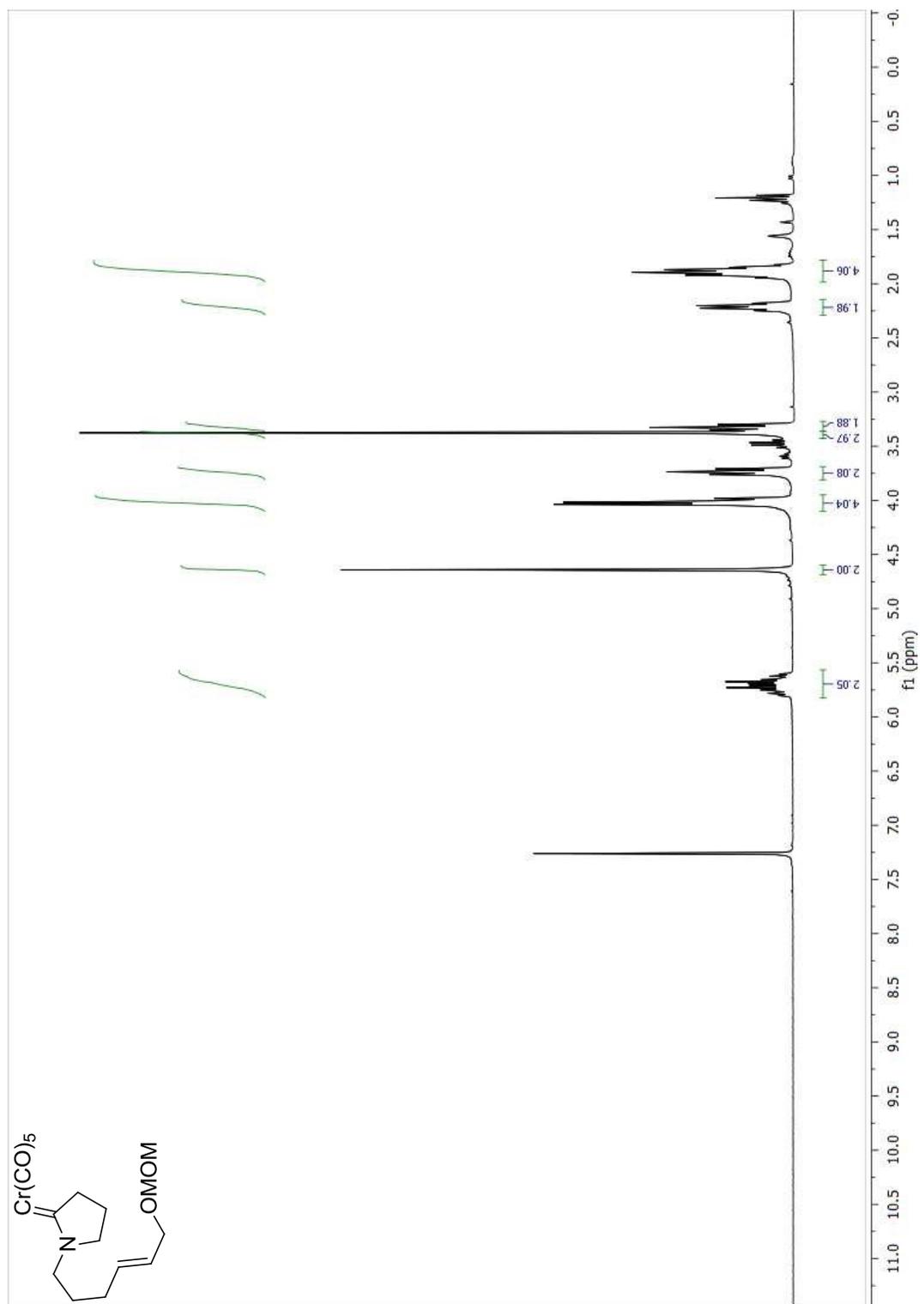


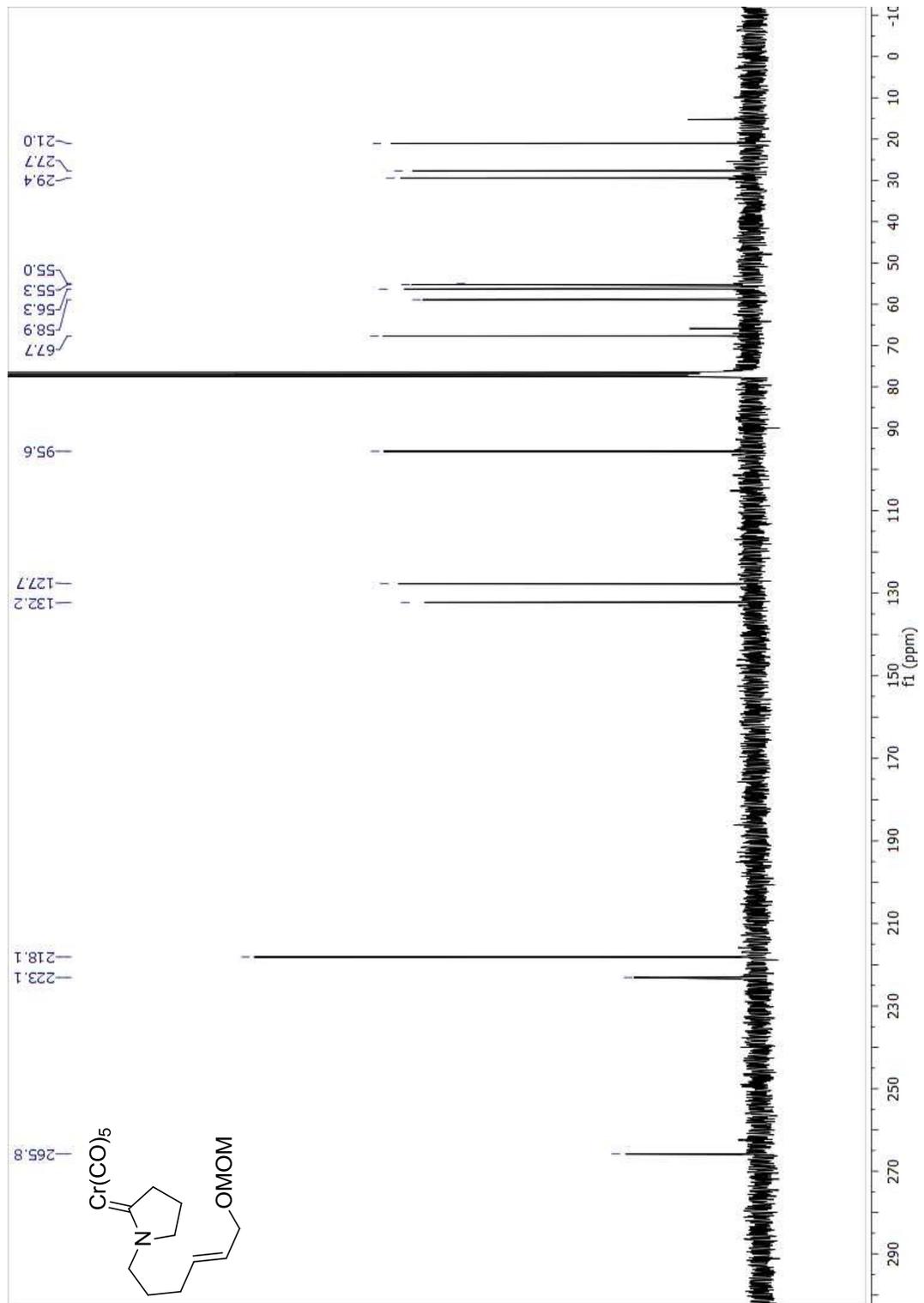


# 8-methyleneoctahydroindolizine (235)

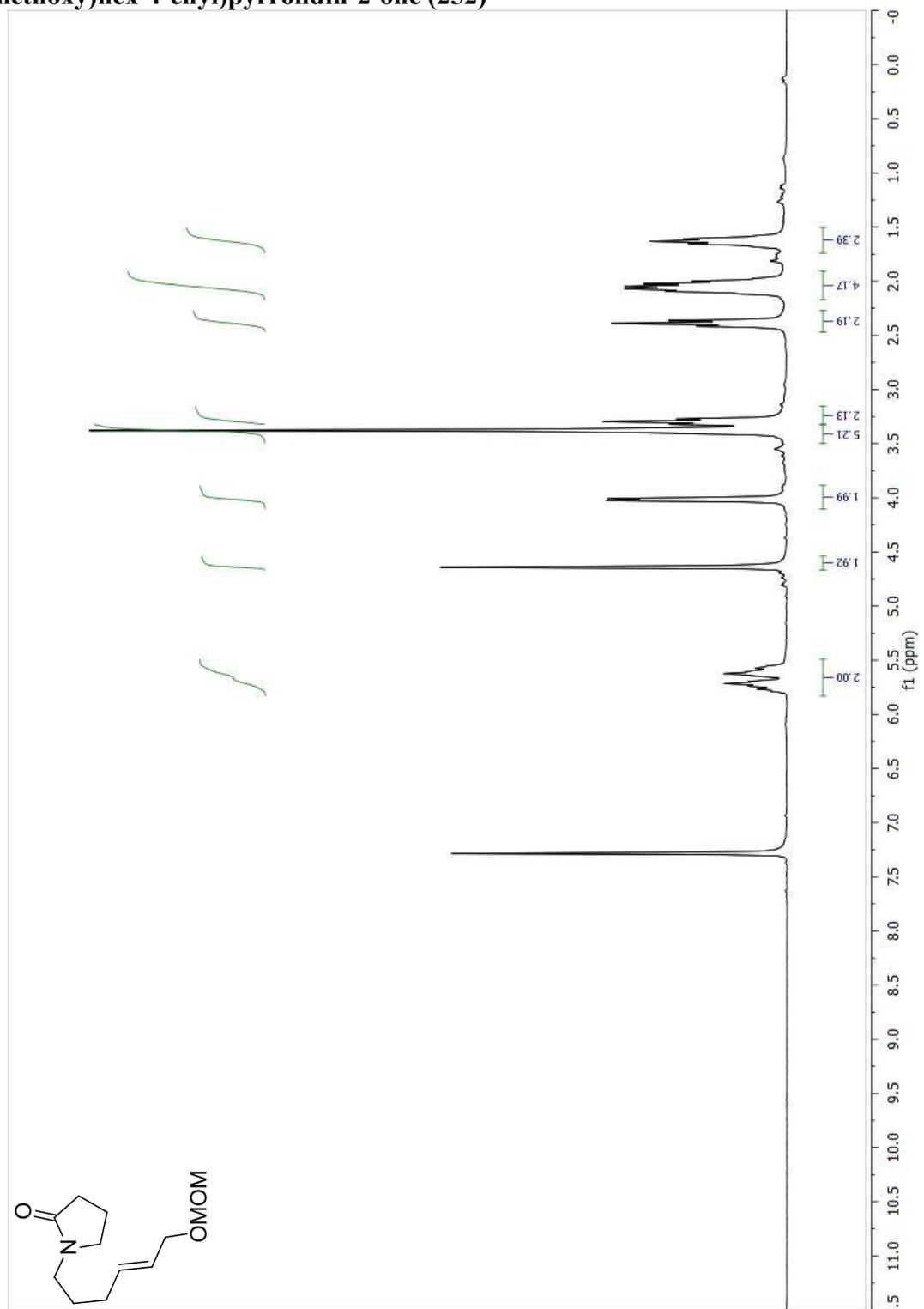


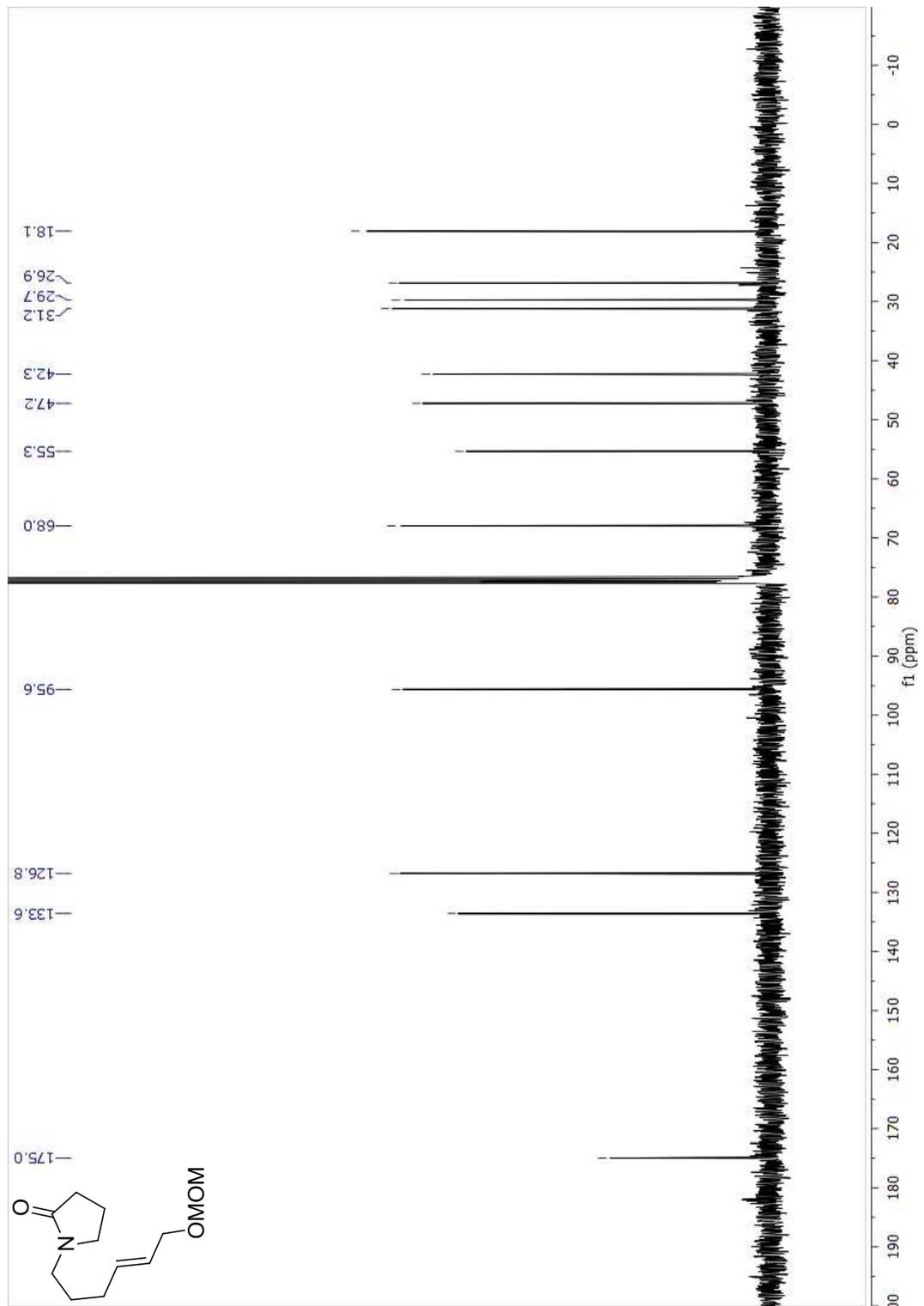
**(E)-1-(6-(methoxymethoxy)hex-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbene (250)**



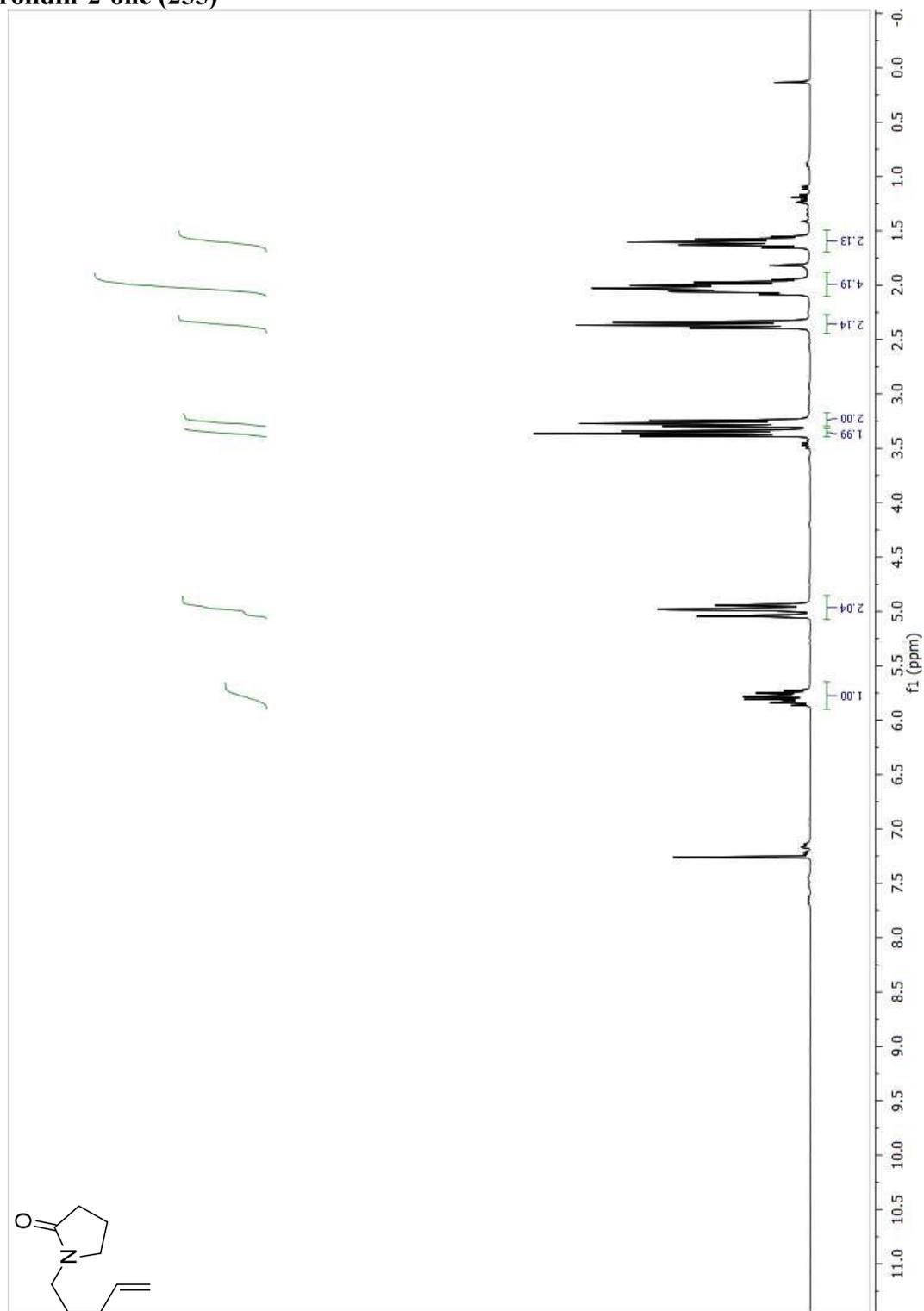


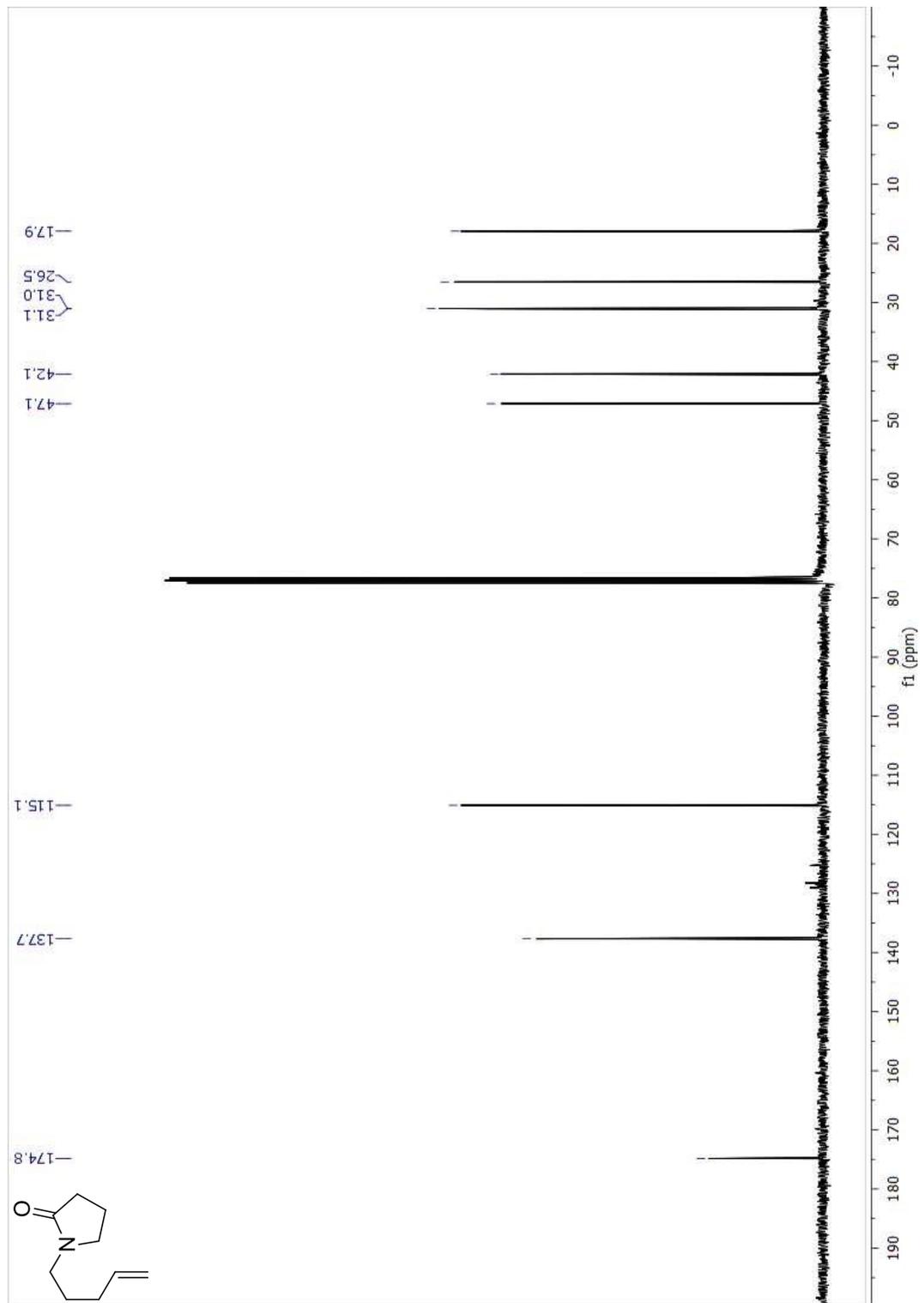
**(E)-1-(6-(methoxymethoxy)hex-4-enyl)pyrrolidin-2-one (252)**



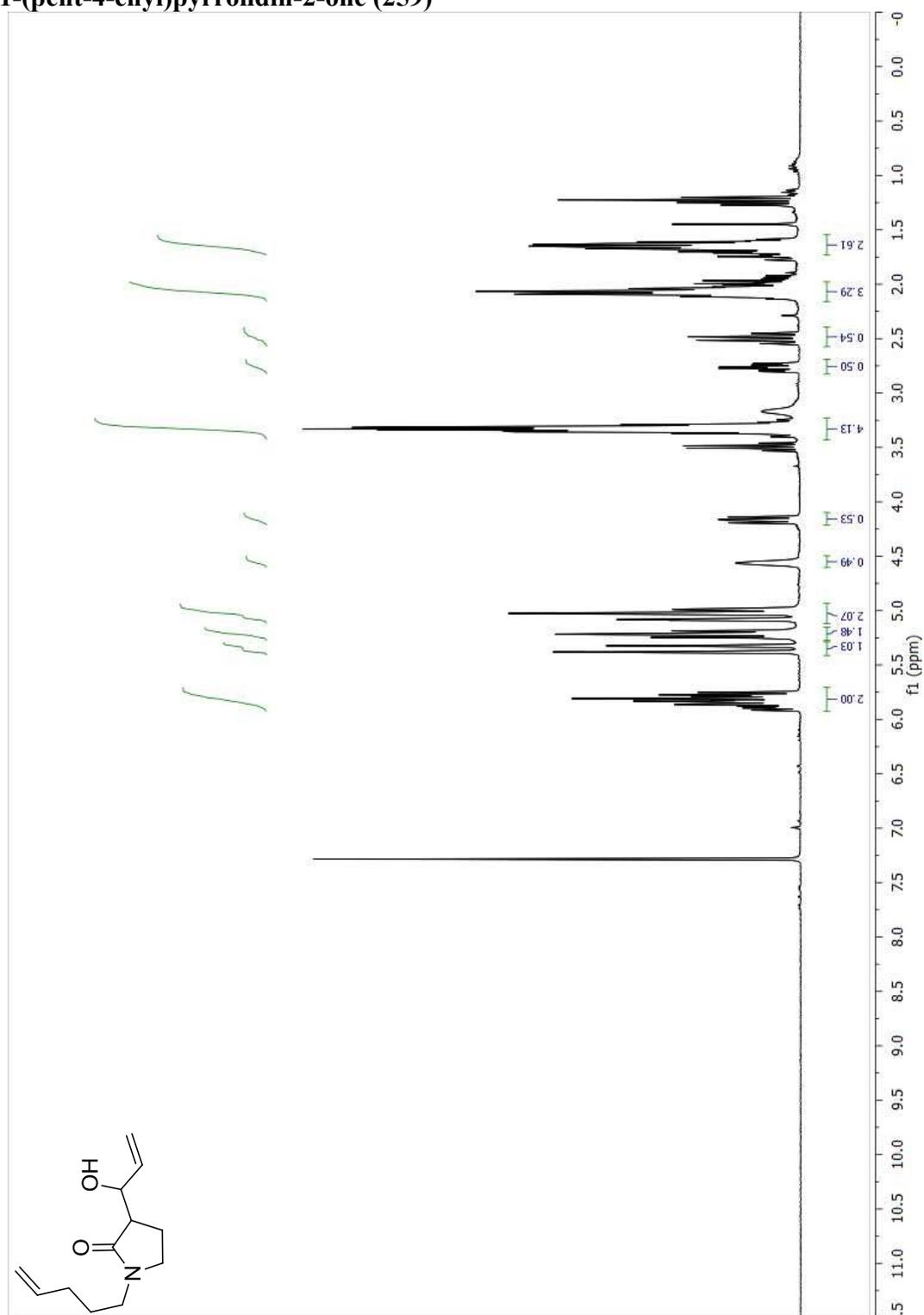


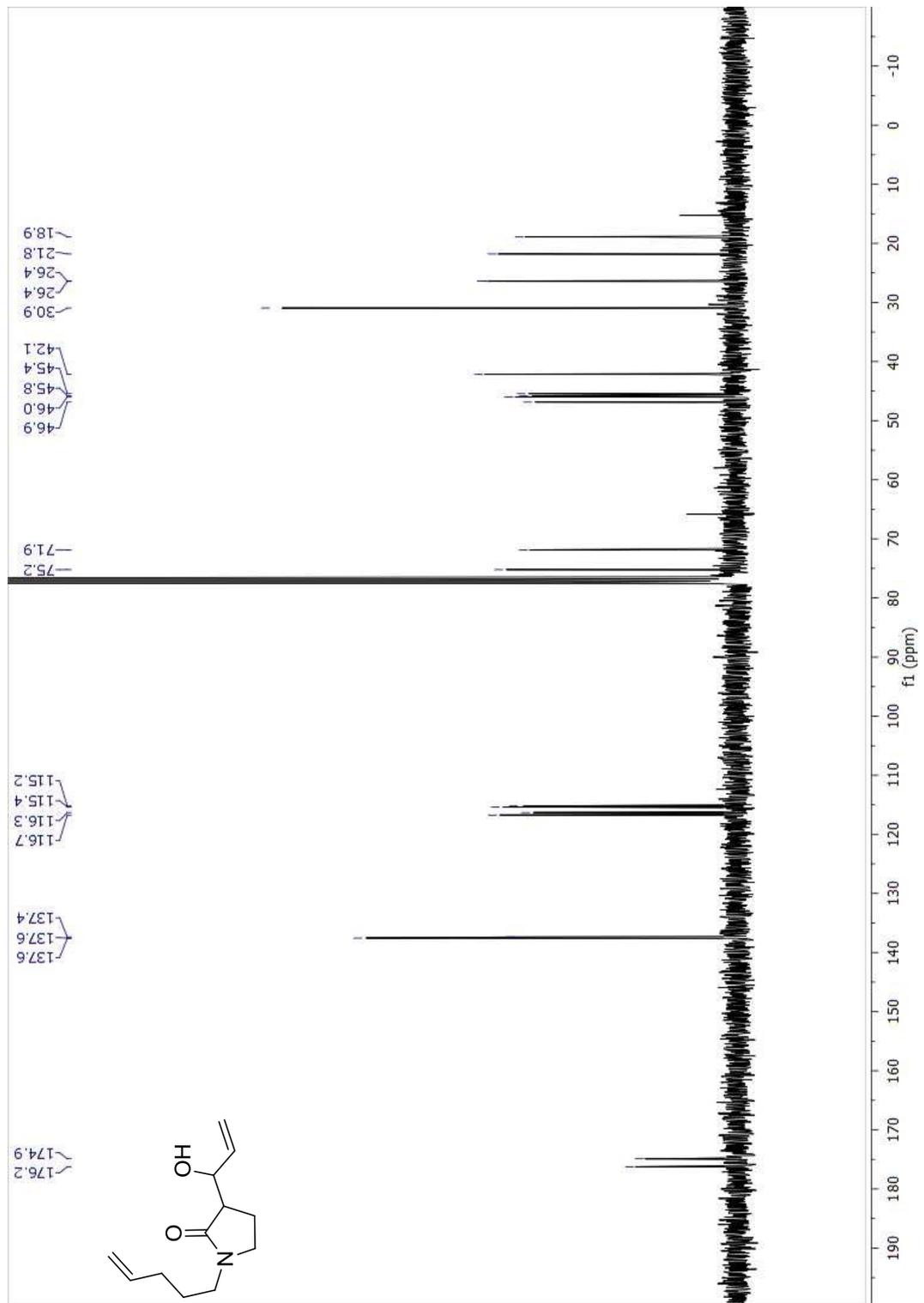
***N*-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (255)**



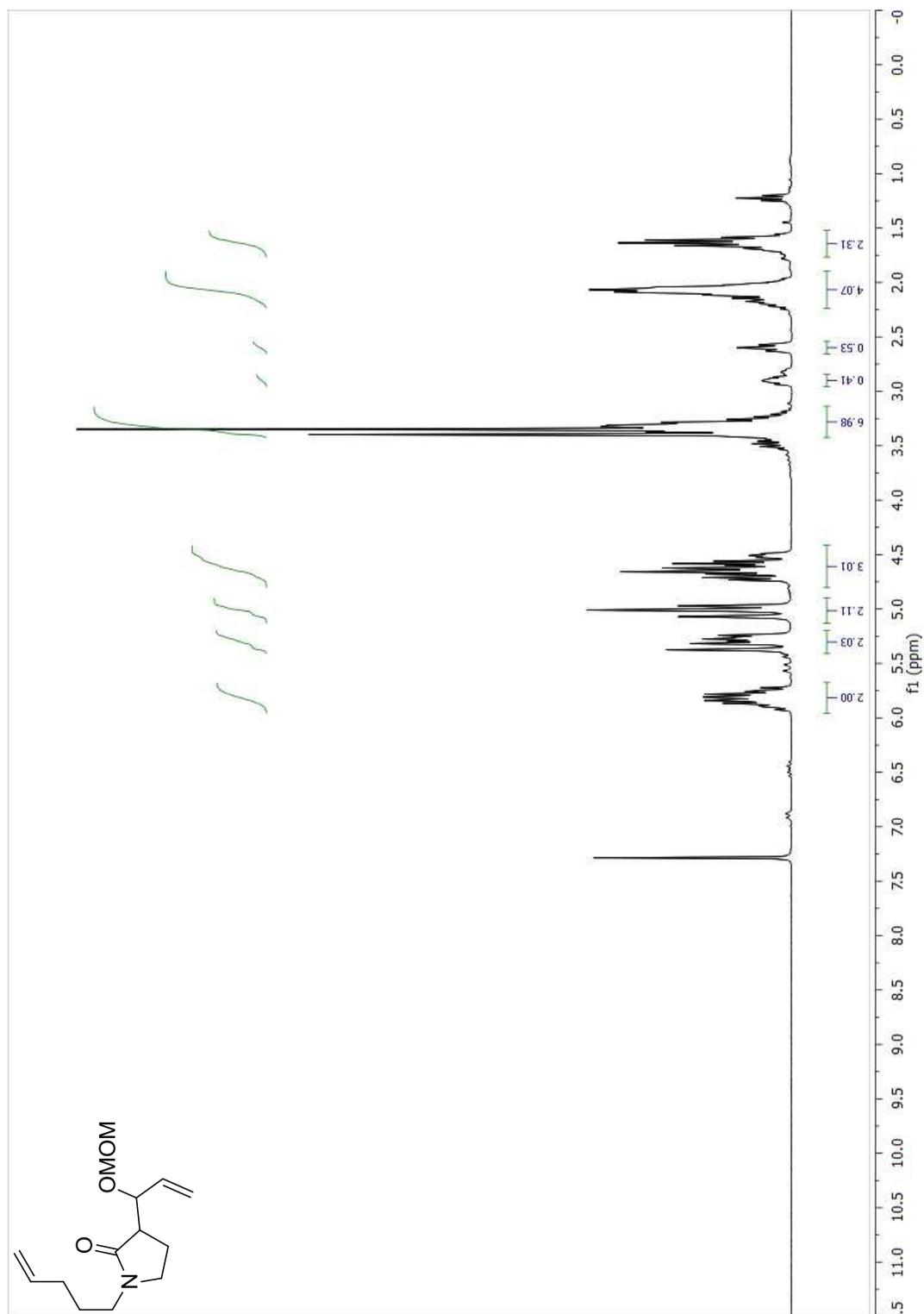


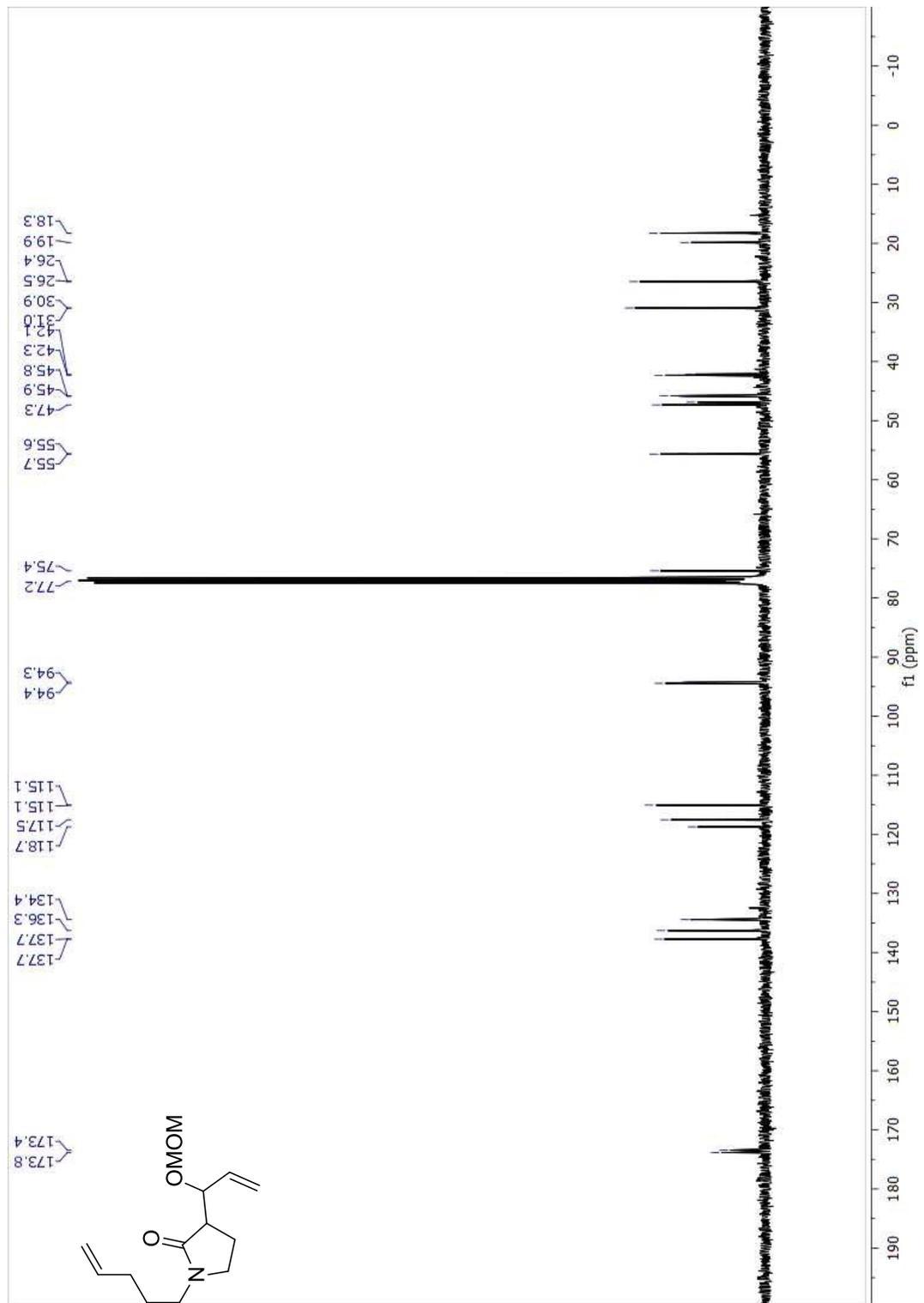
3-(1-hydroxyallyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (259)



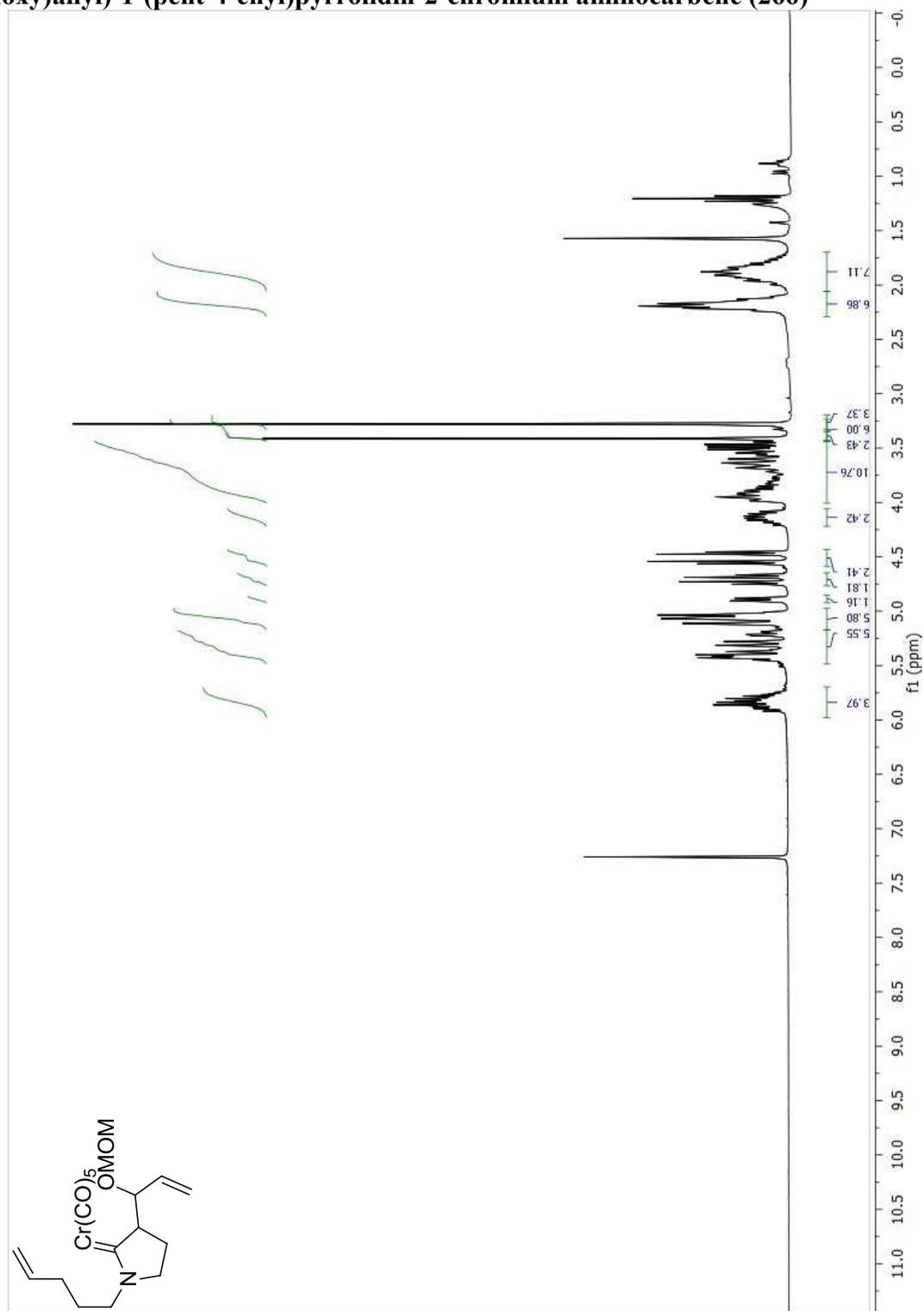


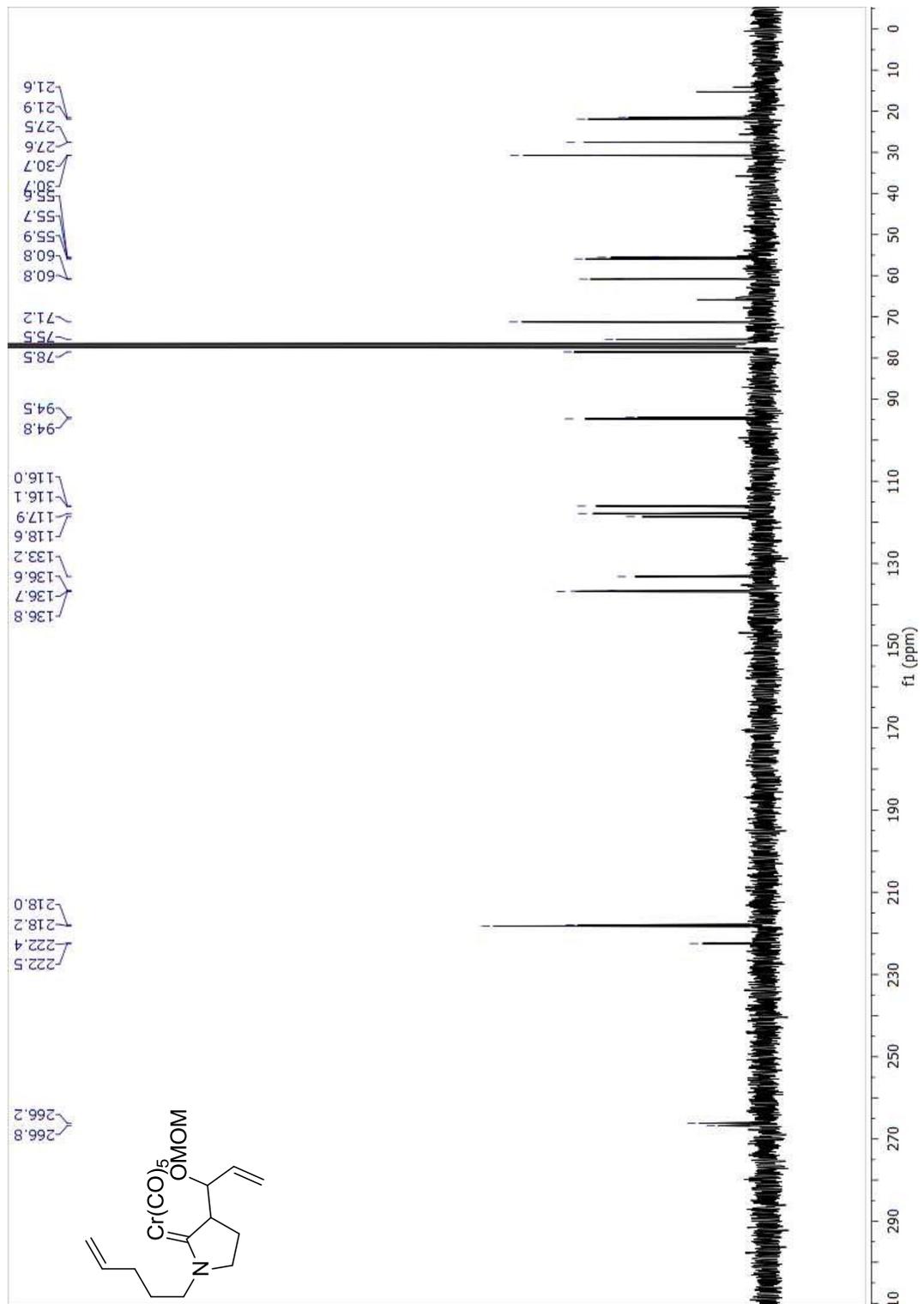
3-(1-(methoxymethoxy)allyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one (265)



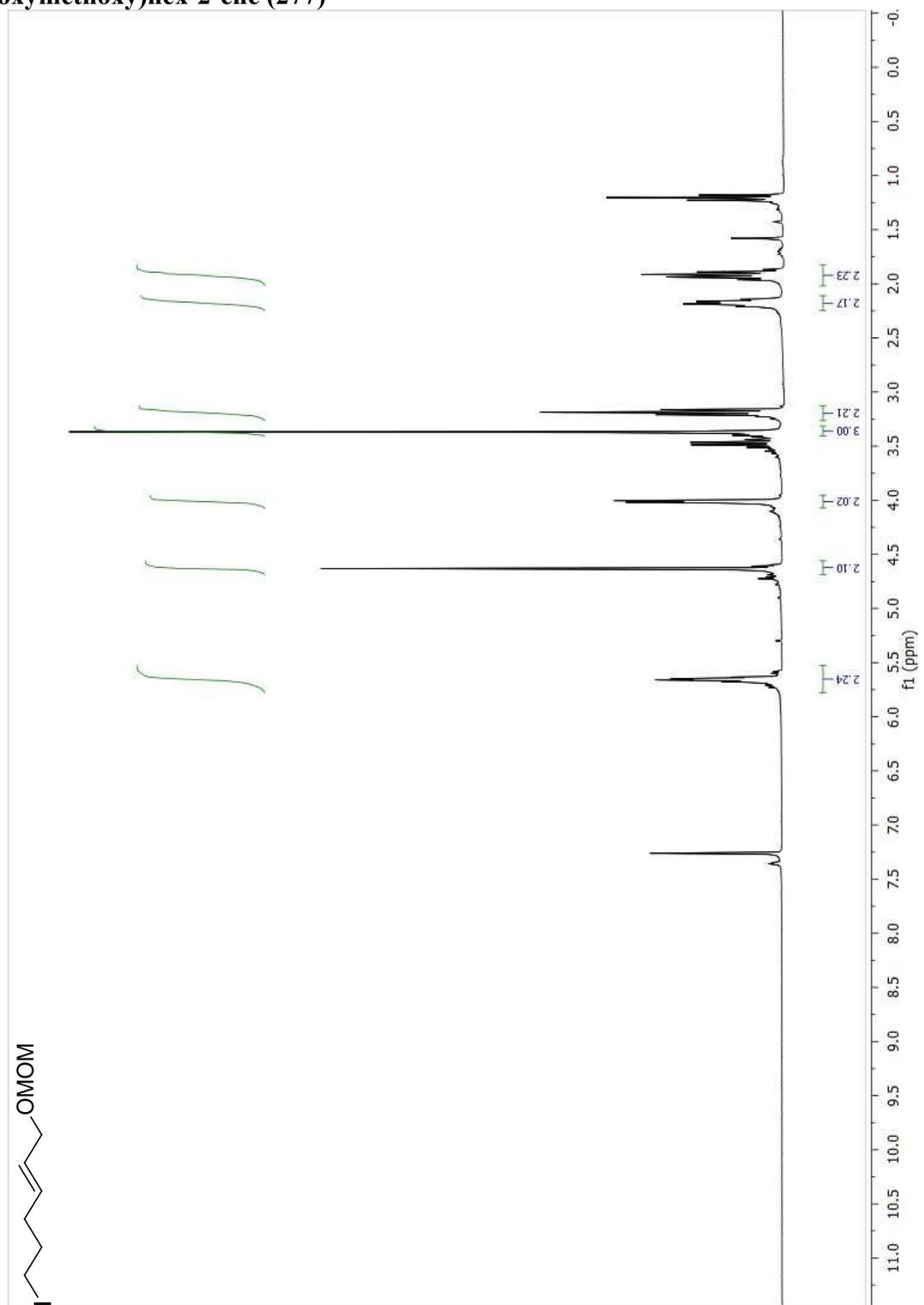


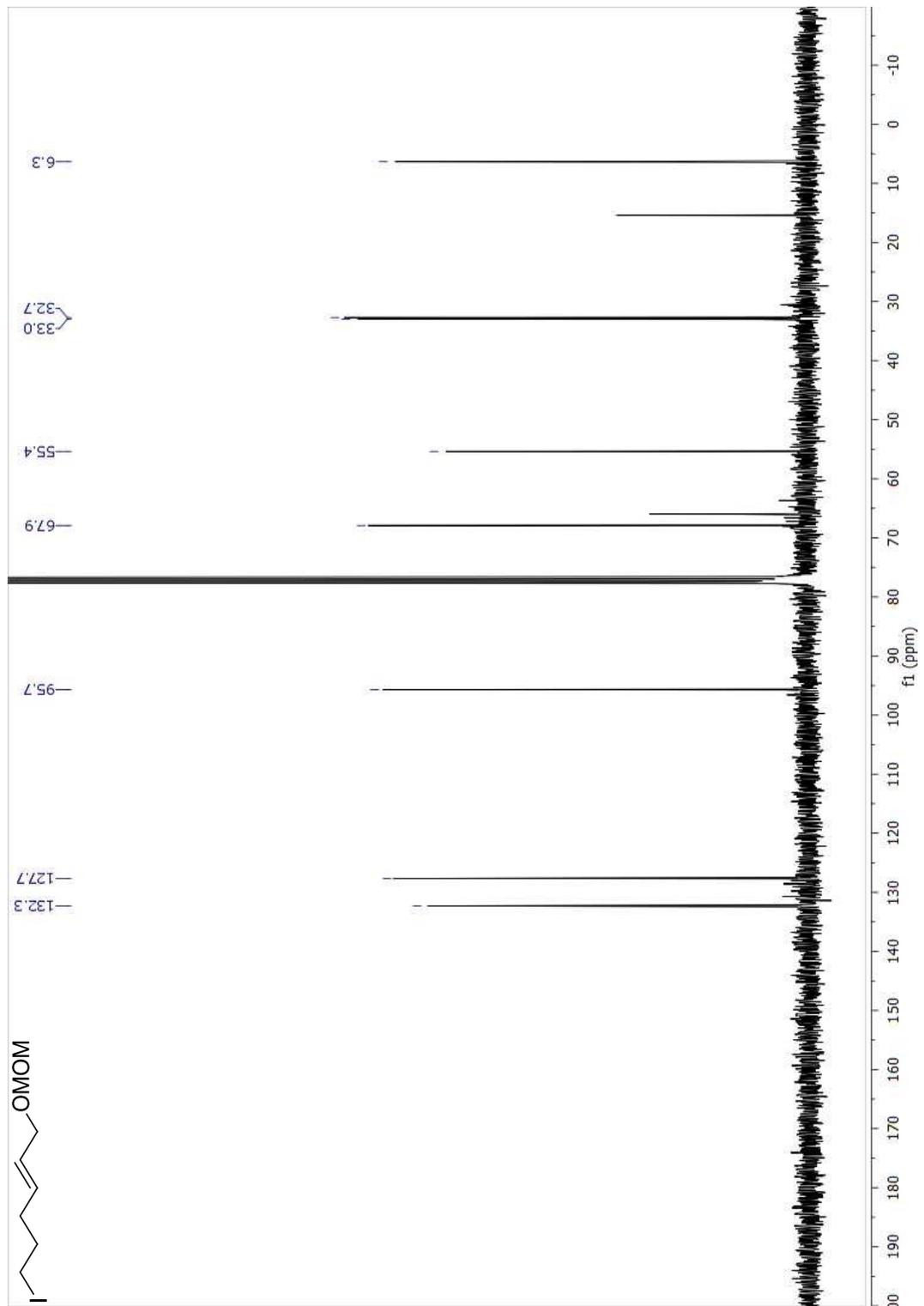
3-(1-(methoxymethoxy)allyl)-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-chromium aminocarbène (266)



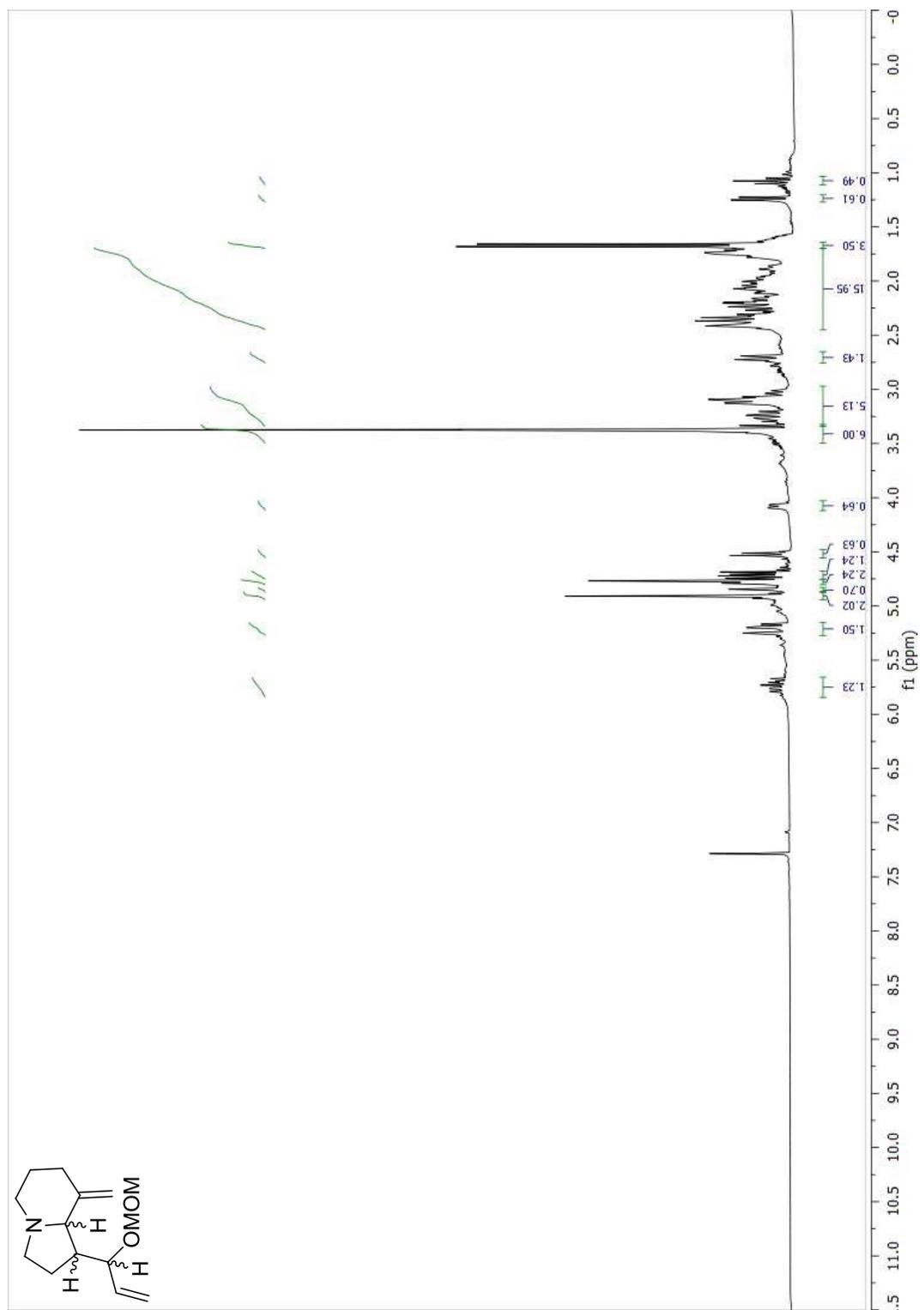


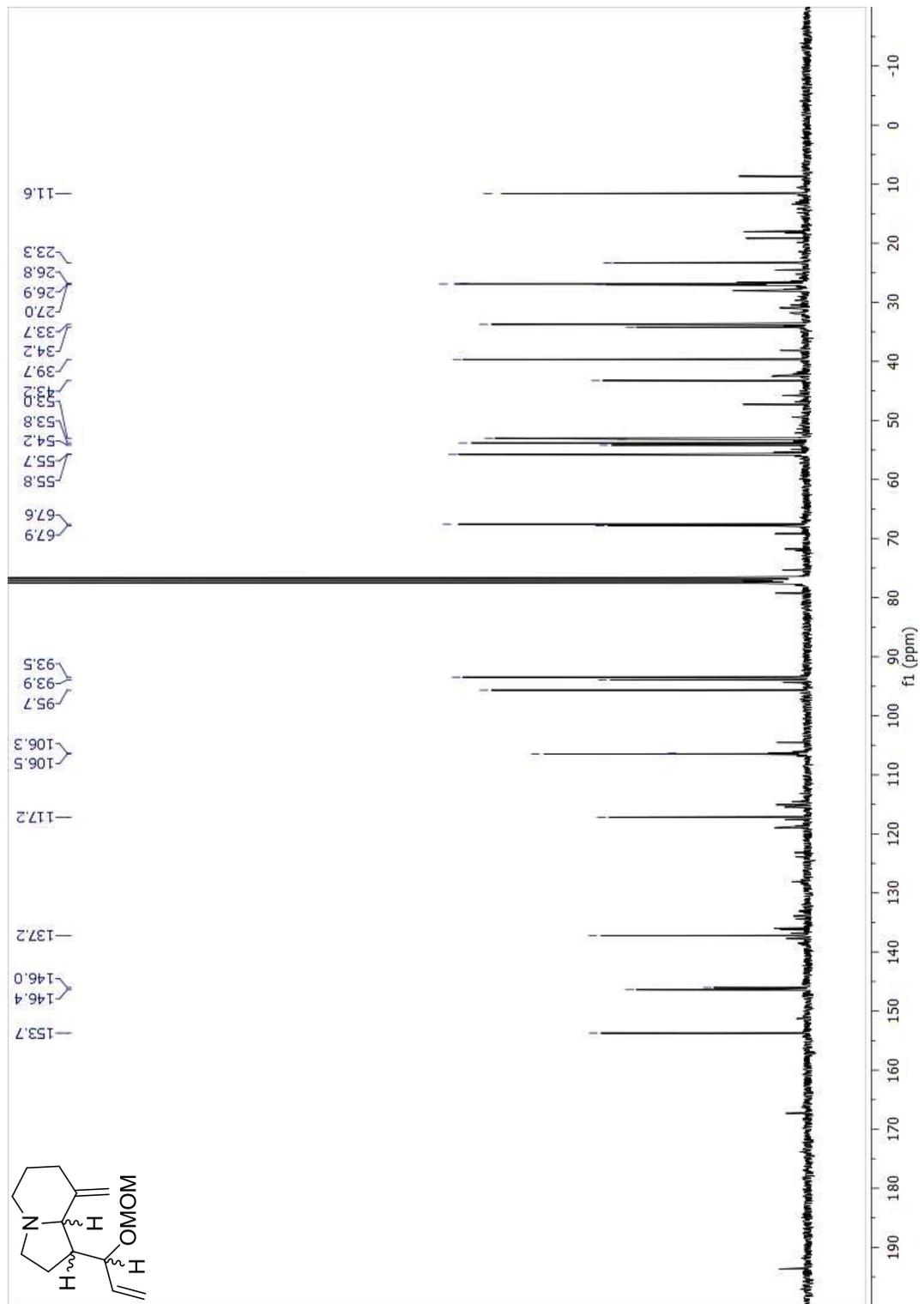
**(E)-6-iodo-1-(methoxymethoxy)hex-2-ene (277)**





1-(1-(methoxymethoxy)allyl)-8-methyleneoctahydroindolizine (280)





- <sup>51</sup> Spino, C.; Crawford, J.; Bishop, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 844-851.
- <sup>52</sup> Ware, R. W. Jr.; Day, C. S.; King, S. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6174-6180.
- <sup>53</sup> Vedejs, E.; Eberlein, T. H.; Wildde, R. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2220-2226.
- <sup>54</sup> Nakagawa, M.; Kaneko, T.; Yamaguchi, H.; Kawashima, T.; Hino T.; *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2591-2600.
- <sup>55</sup> Benson, S. C.; Lee, L.; Yang, L.; Snyder, J. K.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1165-1180.
- <sup>56</sup> Pasqua, A. E.; Matheson, M.; Sewell, A. L.; Marquez, R., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 467-470.
- <sup>57</sup> Déry, M.; Assouvie, K.; Heinrich, N.; Rajotte, I.; Lefebvre, L-P. D.; Legault, M-A.; Spino, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1312-1315.
- <sup>58</sup> Trost, B. M.; Breder, A.; Kai, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1708-1711.
- <sup>59</sup> Goswami, K.; Paul, S.; Bugde, S. T.; Sinha, S.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 280-286.
- <sup>60</sup> Braese, S.; Wertal, H.; Frank, D.; Vidovic, D.; De Meijere, A. *Eur. J. of Org. Chem.* **2005**, *19*, 4167-4178.
- <sup>61</sup> Ravindar, K. ; Reddy, M. S.; Deslongchamps, P.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3178-3181.

- <sup>62</sup> Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H.; Feibelman, S.; Van Pelt, C. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7199–7207.
- <sup>63</sup> Dieter, R. K.; Chen, N.; Watson, R. T.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221-3230.
- <sup>64</sup> Jin, J.; Newcomb, M; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5098–5103.
- <sup>65</sup> Yin, N.; Wang, G.; Qian, M.; Negishi, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2916-2920.
- <sup>66</sup> Bull, J. A.; Charette, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1895–1902.