

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Emilien DEMORY

Thèse dirigée par **Véronique BLANDIN**
et **Pierre-Yves CHAVANT**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**
dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

Des esters arylboroniques aux arylnitrones : *synthèse d'esters arylboroniques et nouvelle réaction d'arylation de nitrones cycliques.*

Thèse soutenue publiquement le **20 décembre 2012**,
devant le jury composé de :

Dr Gérard CAHIEZ

Directeur de recherches à l'Université Paris 13, Examineur

Dr Sandrine PIGUEL

Maitre de conférence à l'Université Paris-Sud, Rapporteur

Dr Didier BOUYSSI

Maitre de conférence à l'Université Lyon 1, Rapporteur

Prof. Anne MILET

Professeur à l'Université de Grenoble, Examineur

Dr Jacques EINHORN

Directeur de recherches à l'Université de Grenoble, Examineur

Dr Pierre Yves CHAVANT

Chargé de recherches à l'Université de Grenoble, Directeur de thèse



Tout d'abord, je tiens à remercier les deux personnes qui m'ont choisi pour réaliser cette thèse. D'un part Pierre Yves Chavant, qui m'a fait découvrir ce que manipulation voulait vraiment dire, en expérimentant toujours de nouvelles techniques. Cela a été un vrai plaisir de travailler à côté de toi au laboratoire, même s'il fallait ~~souvent~~ parfois ranger derrière toi. D'autre part Véronique Blandin, qui m'a montré ce que structuré voulait dire, en relevant toujours l'information qui manquait. Cela a également été très agréable de travailler avec toi, qui as toujours été de bon conseil. Merci donc à vous deux pour avoir su me donner une grande liberté dans le travail tout en sachant me faire avancer dans le bon sens, et surtout pour avoir toujours pris le temps pour discuter.

Je remercie ensuite chaleureusement Sandrine Piguel, Didier Bouyssi, Gérard Cahiez et Jacques Einhorn pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse et également pour leurs remarques très intéressantes et non dénuées d'humour. J'exprime également ma reconnaissance à Anne Milet qui s'est proposée pour présider.

Je remercie le Département de Chimie Moléculaire et en particulier tous les membres du SeRCO pour leur sympathie.

Un grand merci à toutes les personnes des services d'analyses qui m'ont aidé à identifier tous mes composés et surtout qui ont toujours été à l'écoute et prêtes à m'aider ; en particulier Béatrice pour sa continuelle bonne humeur même quand il y a de la casse et Christian.

Les personnes suivantes méritent sûrement de figurer ici, alors c'est parti : l'apôtre Frisouille défenseur des causes perdues, Petit Jean et ses fameux reportages, Jubo le savoyard, Henri IV mon bon roi, Fred l'historien qui n'arrive jamais à avoir le camembert jaune et Gayrome jamais à cours de « fantaisies ». Ensuite la touche féminine du labo qu'on aura attendue longtemps : Xiaofei, Pauline, Aude et Marta, je leur fais toutes plein de bisous. Merci pour tous les bons moments.

Un petit coucou à Maryse qui pendant une année a toujours été prête à m'aider aussi bien au labo que pour embêter Pierre Yves.

Enfin, à mes parents qui ont toujours été présents, m'ont soutenu et m'ont permis de faire ce que j'aime.

Abréviations

acac	acétylacétonate
Ad	adamantyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
CMD	Concerted Metallation Deprotonation
Conv.	Conversion
Cy	Cyclohexyl
Dbu	dibenzylidène acétone
DCM	dichlorométhane
DFT	Density functional theory
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
dppf	diphénylphosphinoferrocényl
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
éq.	équivalent
Et	éthyl
EtOH	éthanol
ⁱ Pr	isopropyl
LDA	lithium diisopropylamidure
Me	méthyl
MeOH	méthanol
MPB	méthylpentanediolbore
MIDA	acide <i>N</i> -méthyliminodiacétique
nCMD	non Concerted Metallation Deprotonation
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
OAc	acétate
Ph	phényl
Phén.	1,10-phénanthroline
Pin	pinacol
PivOH	acide pivalique
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
Rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
S _E Ar	substitution électrophile aromatique
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
THF	tétrahydrofurane
TPP	triphénylphosphine
μw	micro-onde

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE 1 : PREPARATION D'ESTERS ARYLBORONIQUES	3
1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	3
1.1 <i>Addition de réactifs arylmétalliques sur des borates</i>	3
1.1.1 Formation d'acides arylboroniques	3
1.1.2 Dérivatisation des acides arylboroniques	5
1.1.2.1 Les esters boroniques	6
1.1.2.2 Les trifluoroborates	6
1.1.2.3 Les boronates MIDA	7
1.2 <i>Préparation par voie catalytique</i>	7
1.2.1 Esters arylboroniques dérivés du pinacol	7
1.2.1.1 Catalyse au palladium	7
1.2.1.2 Champs d'application de la borylation catalysée par le palladium	11
1.2.1.3 Autres métaux que le palladium	12
1.2.1.4 Borylation par C-H activation	12
1.2.2 Esters arylboroniques dérivés du néopentyl glycol	13
1.2.3 Esters arylboroniques dérivés de l'hexylène glycol	14
2. BORYLATION PALLADO-CATALYSEE DU 2-BROMONAPHTALENE	19
2.1 <i>Influence des conditions réactionnelles</i>	19
2.2 <i>Le ligand</i>	22
2.3 <i>Comparaison avec PinBH</i>	23
3. BORYLATION PAR VOIE MAGNESIENNE	27
3.1 <i>Mise en place de la réaction</i>	27
3.2 <i>Piégeage in situ</i>	29
3.3 <i>Limites du procédé</i>	33
3.4 <i>Conclusion</i>	34
4. VALORISATION DES ESTERS ARYLBORONIQUES : REACTION AVEC DES NITRONES	37
4.1 <i>Contexte : comment aryle une nitrone ?</i>	37
4.2 <i>Résultats</i>	40
4.2.1 Addition de dérivés arylboroniques par transmétallation bore-zinc	40
4.2.2 Addition de dérivés arylboroniques catalysée par des métaux de transition	40
4.2.3 Addition par activation de l'ester boronique	43
4.2.3.1 Méthode anionique	43
4.2.3.2 Méthode radicalaire	45
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE LA 1 ^{ERE} PARTIE	47
PARTIE 2 : ARYLATION DIRECTE DE NITRONES	49

1.	REACTION D'ARYLATION DIRECTE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES -----	49
1.1	<i>Contexte bibliographique</i> -----	50
1.2	<i>Arylation directe de composés non-aromatiques</i> -----	53
1.3	<i>Les composés hétéroaromatiques</i> -----	54
1.4	<i>Arylation de nitrones : choix des conditions initiales</i> -----	59
1.4.1	Source de palladium -----	59
1.4.2	Le ligand -----	60
1.4.3	Base et solvant -----	62
1.4.4	Les additifs -----	65
1.4.5	Conclusion : nos choix initiaux -----	68
2.	RESULTATS ET DISCUSSION : 1 ^{ERE} ETUDE -----	69
2.1	<i>Optimisation des conditions</i> -----	70
2.1.1	Le catalyseur -----	70
2.1.2	La base -----	72
2.1.3	Le solvant -----	73
2.1.4	Les halogénures d'aryle -----	74
2.1.5	Les additifs -----	76
2.2	<i>Application à d'autres nitrones</i> -----	79
2.3	<i>Problèmes de reproductibilité</i> -----	82
2.4	<i>Conclusion</i> -----	86
3.	RESULTATS ET DISCUSSION : 2 ^{EME} ETUDE -----	89
3.1	<i>Conditions initiales</i> -----	89
3.2	<i>Optimisation</i> -----	90
3.2.1	Choix du système catalytique -----	90
3.2.2	Impact des additifs -----	94
3.2.3	Conclusion -----	96
3.3	<i>Variation des substrats</i> -----	97
3.3.1	Les halogénures d'aryle -----	97
3.3.1.1	Les bromures -----	97
3.3.1.2	Les iodures et chlorures d'aryle -----	102
3.3.2	Les nitrones -----	107
3.3.2.1	Les nitrones linéaires : configuration Z -----	107
3.3.2.2	Les nitrones cycliques : configuration E -----	108
3.3.3	Conclusion -----	111
4.	MECANISME -----	113
4.1	<i>Eléments de discussion</i> -----	113
4.1.1	Effet cinétique isotopique -----	113
4.1.2	Acidité du proton -----	114
4.2	<i>Les hypothèses</i> -----	117
4.3	<i>Mécanisme pour les conditions A</i> -----	118

4.3.1	Le mécanisme S _E Ar	118
4.3.2	Mécanisme de type Heck	118
4.3.3	Mécanisme de type nCMD ou CMD	120
4.3.3.1	Concerté ou non ?	120
4.3.3.2	Métallation déprotonation concertée (CMD)	123
4.3.3.3	Calculs DFT	123
4.3.4	Conclusion	126
4.3.5	Dernières remarques	127
4.4	<i>Mécanisme pour les conditions B</i>	128
5.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE LA 2 ^{ÈME} PARTIE	131
EXPERIMENTAL PART		135
1.	GENERAL PROCEDURES	135
2.	PART 1	137
3.	PART 2	142
3.1	<i>Nitrones</i>	142
3.2	<i>Direct arylation of nitrones</i>	144
3.2.1	General procedures	144
3.2.1.1	First study	144
3.2.1.2	Second study	145
3.2.2	Arylnitrones	146
3.3	<i>Mechanism</i>	155
3.3.1	KIE	155
3.3.2	LDA metallation	156
3.3.3	Other products	158
3.3.4	Calculations (Figure 27)	158
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		161
ANNEXES		169

Introduction générale

Un volet de la recherche en chimie organique consiste à s'intéresser aux réactions chimiques. Cette approche s'appelle la méthodologie de synthèse et elle a pour but de développer ou d'améliorer des réactions de manière à les rendre plus simples, plus efficaces, plus propres ou moins coûteuses. *In fine*, cela permet de préparer facilement des molécules présentant des structures de plus en plus complexes dont les propriétés pourront être étudiées.

L'étude méthodologique nécessite un important travail de paillasse pour, à la fois, déterminer les meilleures conditions dans lesquelles réaliser une réaction, et aussi pour comprendre le mécanisme de cette réaction afin d'avoir des clés d'amélioration.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à la borylation d'halogénures d'aryle pour former des esters arylboroniques. Les composés obtenus sont très importants dans la chimie moderne, popularisés par le couplage de Suzuki-Miyaura. Deux voies d'accès sont possibles : une catalyse au palladium avec un agent de borylation de type borane, ou une addition d'un organométallique sur un trialkylborate. Ces deux méthodes ont leurs inconvénients. Tout d'abord la réaction pallado-catalysée est sujette à une réaction secondaire et la réaction d'addition dépend de la facilité à former l'organométallique. Ensuite, le principal agent de borylation pour former ces esters arylboroniques dérive du pinacol, réactif cher. Ces points sont clairement un sujet d'étude méthodologique.

Le projet initial de la thèse était de développer la borylation catalysée au palladium, solution la plus élégante, en nous intéressant à un substitut du pinacol : l'hexylène glycol.

Une fois ces esters arylboroniques obtenus, le projet était de les mettre en réaction avec des nitrones. Effectivement, l'équipe possède un savoir-faire dans ce domaine. Ainsi, l'addition d'esters alcénylboroniques sur des nitrones via une transmétallation bore-zinc a précédemment été développée au laboratoire.

Dans la première partie de ce manuscrit, je décrirai tout d'abord les résultats obtenus en borylation pallado-catalysée d'halogénures d'aryle. Ensuite sera présenté un nouveau

Introduction générale

procédé de préparation d'esters arylboroniques par voie organomagnésienne. Enfin, je présenterai nos tentatives de transfert du groupement aryle d'un ester boronique vers une nitroène.

Ce travail nous a amené à la réflexion suivante : pour synthétiser une arylnitroène, pouvons-nous envisager une réaction plus simple ? Pourquoi ne pas s'affranchir de l'ester arylboronique et de sa synthèse, et réaliser l'arylation directe de la nitroène par un halogénure d'aryle ? Ce type de réaction par activation C-H était, et est encore aujourd'hui, en plein essor.

Dans la seconde partie de ce manuscrit est présentée une nouvelle réaction d'arylation directe de nitroènes cycliques. Cette réaction permet de préparer les molécules visées proprement, efficacement, et avec une grande économie d'atomes.

Partie 1 : Préparation d'esters arylboroniques

1. Contexte bibliographique

L'intérêt de la réaction de Suzuki-Miyaura n'est plus à démontrer. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine pharmaceutique où c'est la méthode la plus utilisée pour former une liaison C-C¹. L'utilisation consécutive de cette réaction est due à sa robustesse, la disponibilité des réactifs et la facilité de variation des substrats pour la synthèse d'analogues.² Il est donc important de pouvoir préparer efficacement les partenaires de couplage borés, et ceci a suscité de nombreux travaux ces vingt dernières années.

Il existe deux voies d'accès aux composés arylboroniques. La voie historique est l'addition d'un arylmagnésien ou lithien sur un trialkylborate. Elle est complétée aujourd'hui par des réactions de couplage d'halogénures d'aryle catalysé par des métaux de transition.

1.1 Addition de réactifs arylmétalliques sur des borates

1.1.1 Formation d'acides arylboroniques

La méthode classique consiste à former un magnésien ou un lithien puis à l'additionner sur un ester d'acide borique (Schéma 1) et enfin à hydrolyser l'ester arylboronique obtenu pour récupérer l'acide boronique.³ Cette réaction est connue depuis 1909 avec l'addition du bromure de phénylmagnésium sur le triméthylborate. La première synthèse efficace est décrite par Seaman et Johnson en 1931 et utilise un réactif de Grignard.^{4,5}

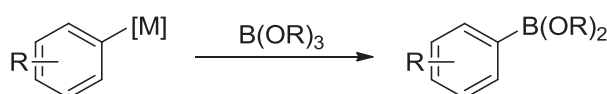


Schéma 1 Addition d'un arylmétallique sur un trialkylborate.

L'avantage, et à l'inverse des synthèses précédentes, de celle de 1931 est que l'on opère en addition inverse : addition lente du magnésien sur le borate. Cette méthode limite la formation d'acide borinique voire de trialkylborane provenant d'additions successives sur le borate qui est la difficulté permanente de cette voie (Schéma 2). Il est à noter qu'il a été montré récemment que la formation d'acide borinique est dépendante de nombreux facteurs et peut même être réversible.⁶

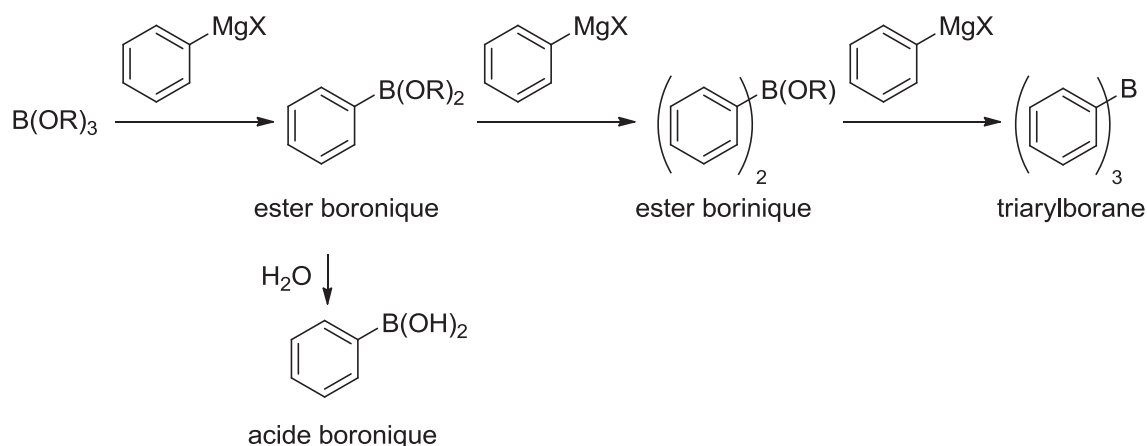


Schéma 2 Addition multiple sur le borate.

La préparation d'acides boroniques à partir d'organomagnésiens reste de nos jours la méthode la plus simple et pratique. Il faut toutefois que l'organomagnésien soit accessible. Les plus simples sont préparés par la méthode de Grignard, et le récent développement de procédés efficaces d'échange halogène-magnésium a permis d'étendre les possibilités.⁷⁻¹⁰

La procédure de 1931 a été étendue aux organolithiens en 1983 par l'équipe de Brown.^{11,12} Ce travail montre également l'importance d'avoir un trialkylborate encombré (par exemple le triisopropylborate) pour éviter la formation des produits d'addition successive. L'avantage des aryllithiens est la possibilité de les préparer par ortholithiation, ce qui permet de s'affranchir du précurseur halogéné. De plus, il a été montré que dans certains cas d'organolithiens peu stables, il est possible de réaliser un piégeage *in situ*, en ajoutant la base lithiée sur un mélange d'arène et de borate (Schéma 3).¹³

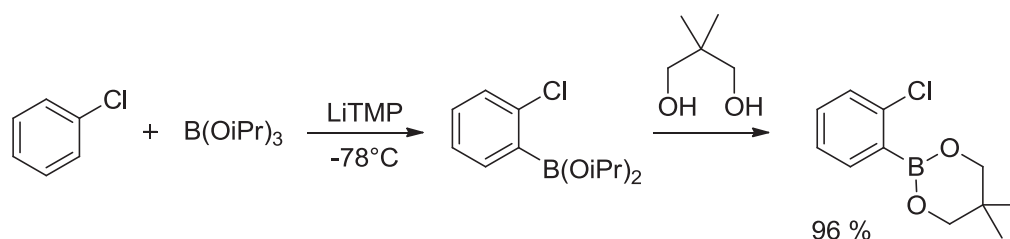


Schéma 3 Borylation par ortholithiation et piégeage *in situ*.

La préparation d'acide boronique par réaction d'un organomagnésien ou lithien sur un borate possède cependant quelques limitations : les réactions sont presque toujours réalisées à basse température (de $-78^\circ C$ à $-40^\circ C$), l'organométallique formé peut être instable, et certains groupes fonctionnels ne sont pas compatibles.

1.1.2 Dérivatisation des acides arylboroniques

Une autre difficulté liée aux acides boroniques est leur purification (recristallisation dans l'eau). Et même après purification, ils contiennent une proportion non négligeable de boroxine (Schéma 4) qui oblige l'utilisateur à ajouter un large excès d'acide boronique.¹⁴ Cet excès est non récupérable et pose donc le problème de la perte d'un réactif élaboré, mais aussi de purification.

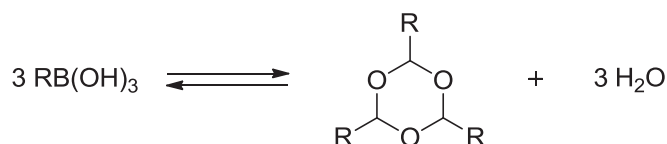


Schéma 4 Equilibre acide boronique-boroxine.

Enfin, la liaison C-B est fragile en présence d'eau, et peut subir une protodéborylation en fonction de la nature de l'aryle. Par exemple, dans le cas des composés 2-pyridylboroniques cette fragilité est très élevée.¹⁵

Plusieurs solutions ont été proposées pour faciliter et optimiser l'emploi de l'espèce borylée. Elles reviennent toutes à ne plus utiliser l'acide arylboronique mais un dérivé.

1.1.2.1 Les esters boroniques

Les esters cycliques obtenus par condensation d'un acide boronique et d'un diol 1,2 ou 1,3 sont une bonne alternative aux acides boroniques. Ils sont purifiables par chromatographie sur gel de silice et stables à l'air et au stockage.^{3,16-18} Deux voies sont alors possibles pour les obtenir : soit obtenir l'acide boronique ou un dérivé et additionner un diol pour former l'ester boronique cyclique, soit additionner l'organométallique directement sur un trialkylborate qui comporte un cycle (Schéma 5).^{19,20}

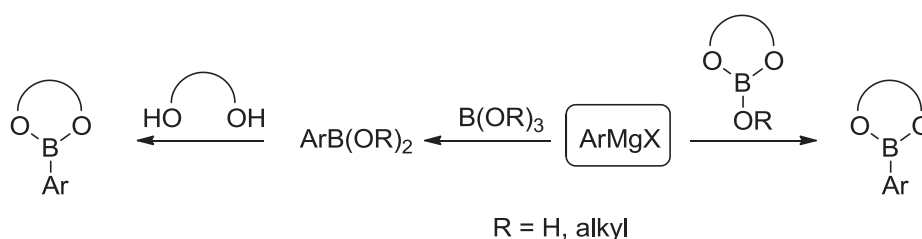


Schéma 5 Synthèse des esters boroniques.

Les diols principalement utilisés sont les suivants :

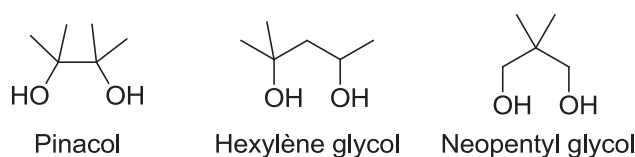


Figure 1 Diols fréquemment utilisés.

1.1.2.2 Les trifluoroborates

Genet^{21,22} puis Molander^{14,23} ont proposé une autre alternative qui consiste à transformer l'acide boronique en aryltrifluoroborate de potassium. Dans cette synthèse, il faut d'abord former l'acide pour ensuite le traiter avec du KHF_2 ²⁴ (Schéma 6) ou dans une méthode plus récente avec du KF .²⁵ Ces composés solides et solubles dans l'eau peuvent alors être directement employés dans les couplages de Suzuki-Miyaura.²²



Schéma 6 Formation des trifluoroborates de potassium.

1.1.2.3 Les boronates MIDA

Une dernière solution a été proposée par Burke : pour protéger l'acide boronique, il utilise l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA)²⁶ comme ligand du bore (Figure 2). Pour cela, l'acide formé par les méthodes habituelles est piégé par le MIDA. Ce ligand permet une meilleure stabilité des composés borés formés, très souvent des solides, qui peuvent être chromatographiés sur gel de silice et conservés à l'air.²⁷⁻²⁹ L'utilisation de MIDA a permis par exemple d'isoler des dérivés 2-pyridylboroniques dont les acides sont instables.³⁰ Tous ces dérivés sont ensuite facilement hydrolysables pour donner *in situ* l'espèce active pour la réaction de Suzuki-Miyaura.

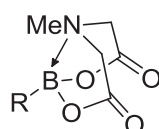


Figure 2 Structure d'un boronate MIDA.

1.2 Préparation par voie catalytique

Contrairement à l'utilisation de réactifs organométalliques stœchiométriques, la catalyse permet d'avoir plus de tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels présents sur la molécule et de travailler dans des conditions différentes.

1.2.1 Esters arylboroniques dérivés du pinacol

1.2.1.1 Catalyse au palladium

C'est en 1995 que la première borylation d'halogénure d'aryle catalysée au palladium a été réalisée par Miyaura et Murata,³¹ avec le bispinacolato dibore (B_2Pin_2) (Figure 3).³²

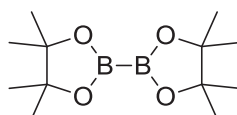


Figure 3 Le bispinacolato dibore.

Pour leur réaction, ils ont utilisé du $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ et ont engagé des iodures et bromures d'aryle (Schéma 7). Ceux-ci sont variés avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. De plus, ils ont aussi réalisé la borylation d'hétérocycles (quinoline et benzothiophène) et cela avec de bons rendements.

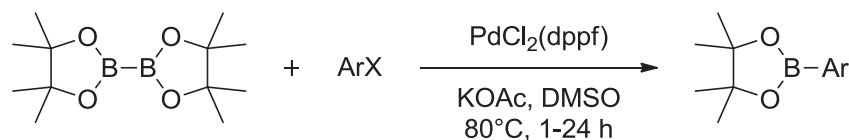


Schéma 7 Première borylation catalysée au palladium.

Le B_2Pin_2 est stable et manipulable à l'air, mais sa synthèse complexe en fait un réactif cher, d'autant plus que la moitié de la molécule est perdue lors de la synthèse, ce qui n'est pas économe en atome. Le produit obtenu est un ester du pinacol, or l'hydrolyse de ces esters pour obtenir l'acide est difficile. Molander a récemment proposé d'utiliser le tétrahydroxydibore pour résoudre ces problèmes (Figure 4).³³

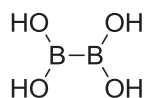


Figure 4 Le tétrahydroxydibore.

En 1997, Murata et Masuda³⁴ apportent une amélioration à la borylation en utilisant non plus le B_2Pin_2 mais le pinacolborane (PinBH) (Figure 5).³⁵ Ce réactif est plus économique, aussi bien en termes d'atomes (tout le réactif va être utilisé dans le produit final) que de prix, grâce à une synthèse très simple. Sa manipulation n'est cependant pas aisée car il se dégrade à l'air. Il nécessite donc d'être toujours gardé en milieu inerte.

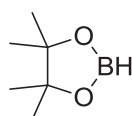


Figure 5 Le pinacolborane.

Cependant, l'utilisation du PinBH entraîne l'apparition d'un produit secondaire qui est le produit d'hydrodéhalogénéation de l'halogénure d'aryle : PinBH se comporte aussi comme source d'hydrure. Un mécanisme a été proposé en 2010, sur la base de calculs *ab initio*, et propose une explication sur la formation de ce sous-produit.³⁶

Pour limiter cette réaction secondaire, Murata emploie alors de la triéthylamine tout en gardant le PdCl₂(dppf) comme catalyseur. Il montre également que le solvant n'a que peu d'impact sur la réaction, sauf le DMF qui entraîne la décomposition du borane. En 2000 et dans la continuité de ces travaux, Murata et Masuda étendent la réaction aux triflates d'aryle en gardant le même système catalytique (Schéma 8).³⁷

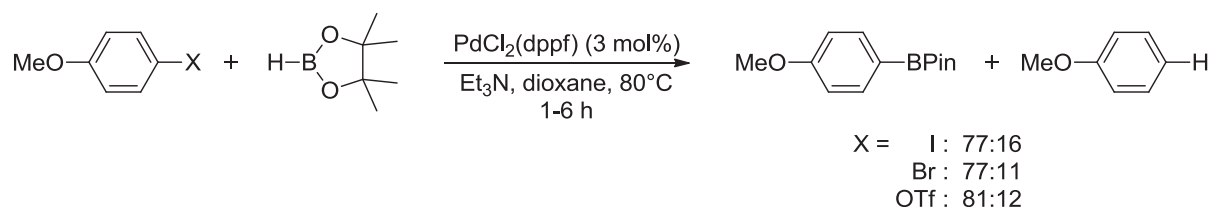


Schéma 8 Premier couplage au palladium avec du PinBH.

En 2000 également, Baudoin publie une borylation en utilisant un nouveau système catalytique.³⁸ Il se base sur les résultats récents de Buchwald qui propose des nouveaux ligands pour le couplage de Suzuki. En utilisant pour la borylation l'un de ces ligands, le CyJohnPhos, avec du Pd(OAc)₂, Baudoin améliore les rendements par rapport au PdCl₂(dppf) et permet la borylation de composés ortho-substitués (Schéma 9).

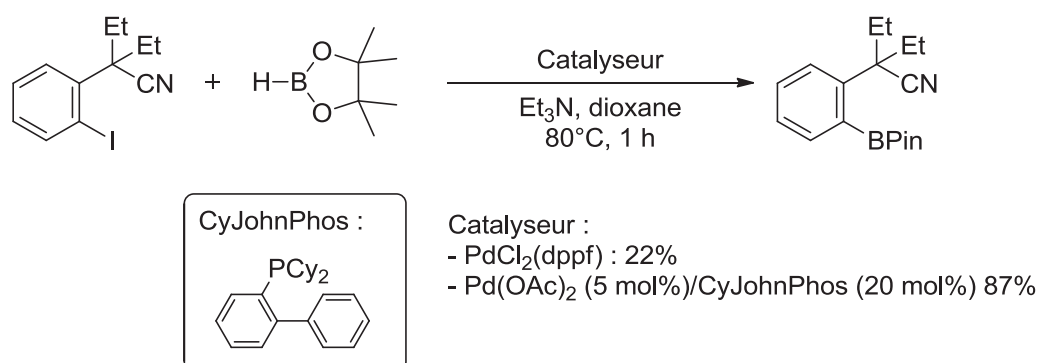


Schéma 9 Comparaison dppf/CyJohnPhos.

Par la suite, les chercheurs ont continué à explorer la catalyse au palladium pour tenter d'améliorer les rendements et étendre la borylation à une plus vaste gamme d'halogénures d'aryle. Le plus gros du travail a donc porté sur le système catalytique (source de palladium et ligand).

En 2001, Müller adapte la méthodologie de Murata pour une synthèse de diades ou triades de phénothiazinyles.³⁹ Il emploie non plus le PdCl₂(dppf) mais le PdCl₂(TPP)₂ comme

catalyseur pour la formation de ses esters boroniques. Il remplace donc le ligand ferrocenyl par une simple triphénylphosphine.

En 2004, Colobert et Leroux introduisent l'utilisation d'un nouveau ligand : le DPEphos associé au $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Figure 6).⁴⁰ Ils le préfèrent au CyJohnPhos du fait d'une meilleure stabilité à l'air. Ils montrent cependant que l'influence des substituants sur l'halogénure d'aryle est plus élevée qu'avec le CyJohnPhos. En particulier les électroattracteurs donnent de mauvais rendements, qui restent équivalents aux résultats de Baudoin. Lors de cette étude, ils ne précisent pas la présence ou non de sous-produits dus à l'hydrodéphalogénéation.

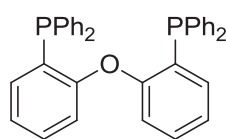


Figure 6 La DPEphos.

En 2006, Murata propose un nouveau ligand dans l'optique de s'affranchir au maximum de l'hydrodéphalogénéation et d'améliorer les rendements pour les noyaux porteurs de substituants électroattracteurs.⁴¹ Ce ligand est un dérivé de la DPEphos : la ^tBu-DPEphos qui combine la DPEphos et la CyJohnPhos (remplacement des substituants aryles par des alkyles) (Figure 7). Il change également la source de palladium et utilise du $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

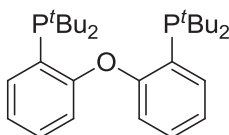


Figure 7 La ^tBu-DPEphos.

Ce nouveau système catalytique lui permet d'améliorer considérablement les rendements quelle que soit la substitution du noyau aromatique. De plus, il réussit la borylation de deux chlorures d'aryle (Schéma 10).

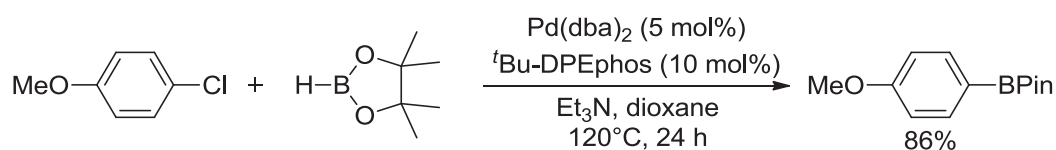


Schéma 10 Utilisation de ^tBu-DPEphos.

En 2008, Buchwald augmente les exemples de borylation de chlorures d'aryle grâce à l'utilisation de ligands plus encombrés, en particulier le S-Phos (Schéma 11).^{42,43} Il ne règle cependant pas le problème des halogénures d'aryle porteurs de substituants électroattracteurs qui donnent des conversions incomplètes et de l'hydrodéphalogénéation.

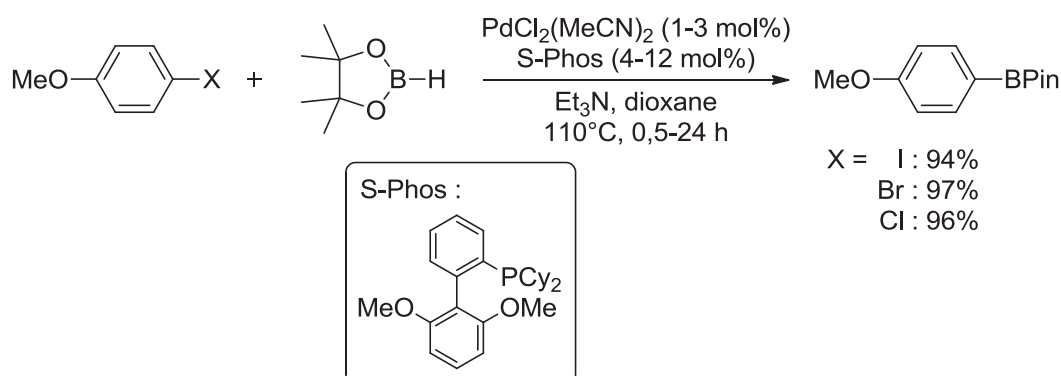


Schéma 11 Borylation des chlorures d'aryle avec S-Phos.

En 2010, Murata décrit également un nombre important d'exemples de borylation de chlorures d'aryle, porteurs cette fois de groupes électroattracteurs.⁴⁴ Le système catalytique utilisé est encore $\text{Pd}(\text{dba})_2/{}^t\text{Bu-DPEphos}$, mais il ajoute un iodure d'ammonium (Bu_4NI) comme additif stœchiométrique, sans lequel il y a majoritairement du produit d'hydrodéphalogénéation. Les rendements vont de 57 à 89 %, ce qui reste bon pour les substrats utilisés. L'année suivante, il réemploie cet additif pour la borylation d'arylsulfonates.⁴⁵ Il change cependant de ligand et emploie le 1,1-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène (*D-t*-BPF) avec du $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (Schéma 12).

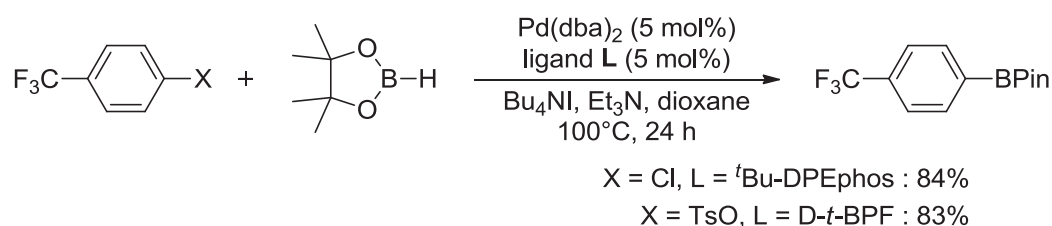


Schéma 12 Utilisation de sel d'ammonium.

1.2.1.2 Champs d'application de la borylation catalysée par le palladium

On constate donc au fil des travaux ci-dessus que la réaction secondaire gênante pour l'utilisation de dialkoxyborane est l'hydrodéphalogénéation. Quel que soit le système catalytique, les halogénures d'aryle riches en électrons réagissent rapidement et avec un bon

rendement. Quand le noyau aromatique est appauvri en électrons, la vitesse de réaction diminue et la proportion d'hydrodéphalogenation augmente.

1.2.1.3 Autres métaux que le palladium

En 2006, Ma et Zhu publient la borylation d'iodures d'aryle par du cuivre en utilisant PinBH.⁴⁶ Leurs conditions sont particulières car il n'y a aucun ligand du cuivre et la base utilisée est du NaH, le tout dans du THF (Schéma 13).

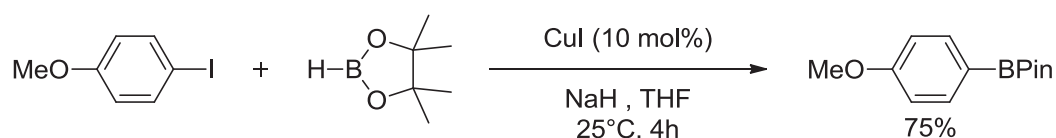


Schéma 13 Borylation catalysée au cuivre.

En 2008, Percec montre la possibilité d'utiliser le nickel : il emploie du NiCl₂(dppp) pour la borylation d'iodures ou bromures d'aryle (Schéma 14).⁴⁷ Il apparaît que le succès de la réaction est nettement moins dépendant de la substitution du noyau aromatique.

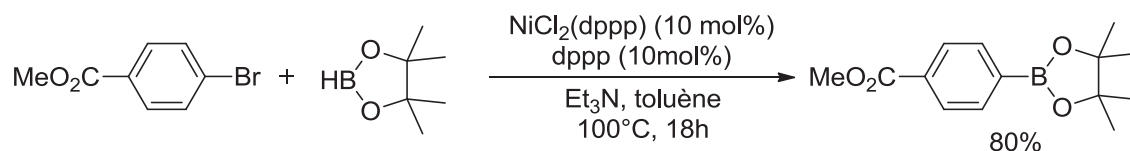


Schéma 14 Borylation catalysée au nickel.

1.2.1.4 Borylation par C-H activation

Ces dernières années, plusieurs auteurs se sont intéressés à la borylation d'arène par C-H activation. Pour cette réaction, le métal le plus couramment utilisé est l'iridium, mais d'autres métaux comme le ruthénium ou le rhodium peuvent être employés.^{48,49} L'avantage de cette méthode est de s'affranchir d'une fonctionnalisation préalable sur le composé à boryler. Il se pose cependant un problème de régiosélectivité en fonction des arènes. Par exemple, dans le cas de l'anisole, trois régioisomères sont possibles (Schéma 15).⁵⁰ Le but va être alors de développer le système catalytique le plus sélectif.

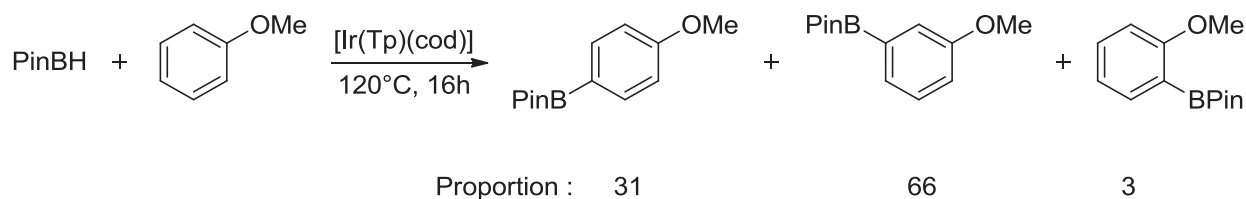


Schéma 15 Borylation par activation C-H de l'anisole.

1.2.2 Esters arylboroniques dérivés du néopentyl glycol

Le pinacolborane est le réactif de borylation le plus largement utilisé et étudié pour la catalyse au palladium. Cependant des diols autres que le pinacol peuvent être utilisés pour former le borane : le néopentyl glycol et l'hexylène glycol.

La borylation catalysée au nickel développée par Percec est un exemple intéressant de l'utilisation du néopentyl glycol.^{47,51-53} Le borane est formé *in situ* par addition à froid de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ sur une solution contenant tous les autres réactifs. Puis le tout est mis en chauffe pour finaliser la borylation (Schéma 16).

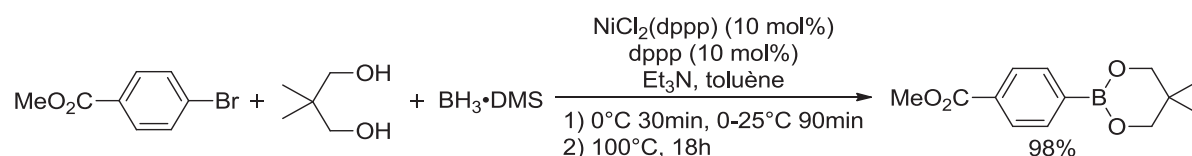


Schéma 16 Borylation catalysée au nickel.

Il faut noter que le dioxaborolane correspondant n'est pas isolable car il est sujet à une dismutation rapide (Schéma 17). Le catalyseur au Nickel n'est pas empoisonné par le DMS, c'est ce qui permet la préparation *in situ*.

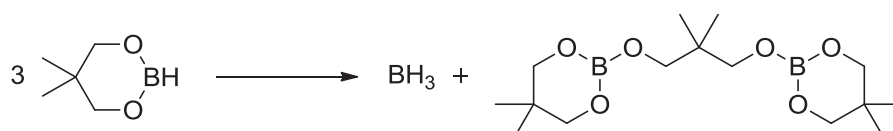


Schéma 17 Dismutation du néopentylglycolborane.

1.2.3 Esters arylboroniques dérivés de l'hexylène glycol

Le 4,4,6-triméthyl-1,3,2-dioxaborinane (methylpentanediolborane, MPBH)⁵⁴ est mentionné dès 1962,⁵⁵ mais c'est en 1966 que Woods et Strong décrivent une préparation^{56,57} et remarquent la grande stabilité de ce réactif, alors appliqué à l'hydroboration d'alcènes.^{58,59} A l'époque, il fut totalement éclipsé par le succès du catécholborane, et resta oublié jusqu'en 2007, quand l'équipe de Murata l'appliqua à la borylation d'iodures d'aryle avec son ligand : le ^tBu-DPEphos (Schéma 18).⁶⁰

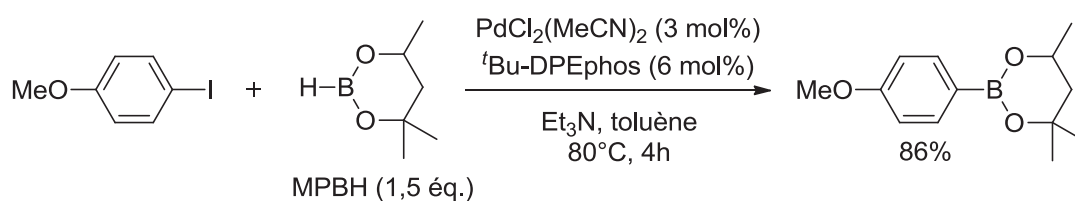


Schéma 18 Première utilisation de MPBH.

Simultanément, Chavant et PraveenGanesh étudiaient l'application de MPBH à l'hydroboration d'alcynes,⁶¹ et développaient des préparations simples de ce réactif à partir de l'hexylène glycol (un solvant) et de NaBH₄. Disposant alors d'un réactif stable^a et peu coûteux, l'équipe avait également débuté une étude sur la borylation d'halogénures d'aryle. En regard de la publication de Murata (limitée aux iodures d'aryle), l'objectif fixé a été de proposer un système catalytique bon marché et commode à mettre en œuvre : l'équipe a borylé des bromures d'aryle au moyen de PdCl₂(TPP)₂, un précatalyseur commercial et stable à l'air (Tableau 1).⁶²

^a MPBH, pur ou en solution dans du toluène ou du dioxane, stocké à l'abri de l'air et à 4°C, est stable pendant au moins 6 mois.

Partie 1 : Contexte bibliographique

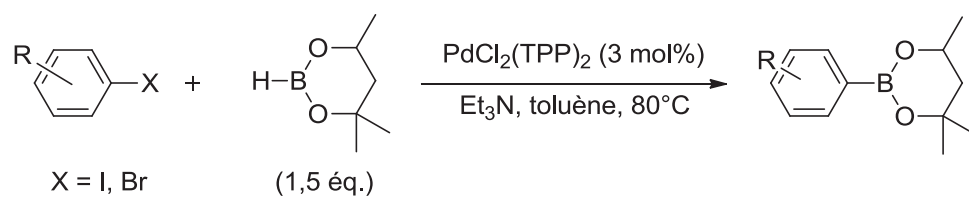


Tableau 1 Borylation par $\text{PdCl}_2(\text{TPP})_2$.⁶²

Entrée	Halogénure d'aryle	Durée (h)	Rdt isolé (%)
1		3	89
2		6	89
3		6	83
4		16	68
5		16	50

Les conversions sont totales ; on observe systématiquement au moins quelques % de produit secondaire d'hydrodéphalogenation.

De plus, le travail réalisé par Baudoin en 2000³⁸ s'est avéré transposable à MPBH avec succès : l'utilisation de CyJohnPhos permet la borylation d'iodures et de bromures d'aryle riches en électrons, très rapidement, même à 20°C dans les cas favorables (Tableau 2).⁶³

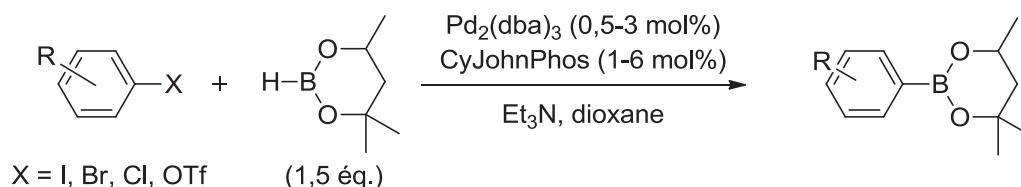
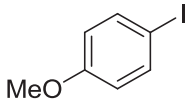
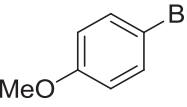
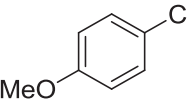
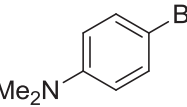
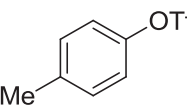
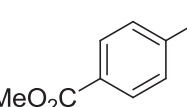
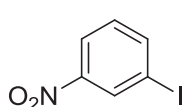


Tableau 2 Borylation par $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{CyJohnPhos}$.⁶³

Entr\u00e9e	Halog\u00e9nure d'aryle	Temp\u00e9rature ($^{\circ}\text{C}$)	Dur\u00e9e (h)	Rdt isol\u00e9 (%)
1		20	1	91
2		40	6	81
3		100	16	90
4		20	6	90
5		80	6	82
6		80	3	69
7		40	16	60

Ce nouveau syst\u00e8me catalytique a permis de diminuer tr\u00e8s nettement la dur\u00e9e et/ou la temp\u00e9rature de r\u00e9action en fonction de la substitution du noyau (Comparer Tableau 1 et Tableau 2). Les noyaux riches en \u00e9lectrons ont \u00e9t\u00e9 le plus impact\u00e9s et ce nouveau syst\u00e8me catalytique a permis d'\u00e9largir la borylation \u00e0 des chlorures d'aryle et des triflates (Tableau 2, Entr\u00e9es 3 et 5). Pour les aromatiques poss\u00e9dants des substituants \u00e9lectroattracteurs, une acc\u00e9l\u00e9ration est observ\u00e9e, mais la part d'hydrod\u00e9halog\u00e9nation reste importante (Tableau 2, Entr\u00e9es 6 et 7).

Partie I : Contexte bibliographique

Mon sujet de thèse s'est inscrit dans ce cadre général de la préparation d'esters arylboroniques. Ceux qui dérivent de l'hexylène glycol ont l'avantage d'être beaucoup moins coûteux que ceux dérivés du pinacol, et se sont avérés d'aussi bons partenaires pour le couplage de Suzuki-Miyaura.^{60,62,64}

A mon arrivée en 2009, la limitation la plus importante était l'accès aux esters arylboroniques dérivés de l'hexylène glycol porteurs de groupements électroattracteurs. La première piste consistait logiquement à approfondir le problème de l'hydrodéhalogénéation dans la réaction de borylation par MPBH. Cette étude est présentée dans le chapitre suivant.

2. Borylation pallado-catalysée du 2-bromonaphtalène

Dans les études publiées comme dans nos propres travaux, l'influence des paramètres opératoires est toujours étudiée sur un substrat favorable (pour nous le 4-bromoanisole), pour lequel l'hydrodéhalogénéation est nulle ou négligeable. Il nous a semblé intéressant de réexaminer l'influence des paramètres opératoires sur le rapport borylation/hydrodéhalogénéation avec un autre substrat modèle donnant lieu à une hydrodéhalogénéation conséquente, donc mesurable. L'utilisation de 4-bromobenzoate de méthyle aurait été logique, mais elle s'est avérée compliquée par des problèmes de récupération du produit déhalogéné, et nous avons préféré le 2-bromonaphtalène.

2.1 Influence des conditions réactionnelles

Dans le Tableau 3 sont rassemblés divers essais visant à dégager une éventuelle influence des conditions réactionnelles sur le rapport borylation/hydrodéhalogénéation avec le système catalytique $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / CyJohnPhos.

Partie 1 : Borylation pallado-catalysée du 2-bromonaphtalène

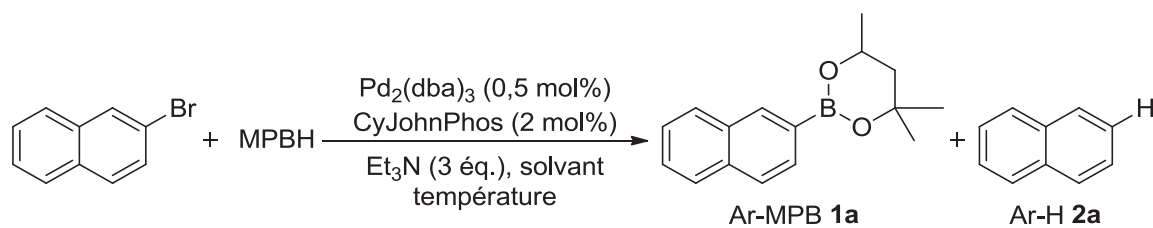


Tableau 3 Première s\u00e9rie d'essais.

Entr\u00e9e	Dur\u00e9e	Eq. MPBH	Conditions ^a	Conv. (%) ^b	Ar-MPB/Ar-H ^b
1	5 h	3	75°C (T) ac\u00e9tonitrile	100	25 : 75
2	30 min	3	100°C (T) dioxane	100	30 : 70
3	20 min	3	110°C (T) tolu\u00e8ne	100	35 : 65
4	30 min	1,5	110°C (T) tolu\u00e8ne	49	39 : 61
5	16 h	1,5	110°C (T) tolu\u00e8ne	100	44 : 56
6	30 min	1,5	110°C (μw) tolu\u00e8ne	55	42 : 58
7	5 min	1,5	150°C (μw) tolu\u00e8ne	100	50 : 50
8	5 min	1,5	180°C (μw) tolu\u00e8ne	100	50 : 50
9	5 min	1,2	150°C (μw) tolu\u00e8ne	87	47 : 53
10	15 min	1,2	150°C (μw) tolu\u00e8ne	98	44 : 56
11	30 min	1,2	150°C (μw) dioxane	95	43 : 57

a. T = chauffage au bain d'huile ; μw = sous irradiation micro-ondes.

b. D\u00e9termin\u00e9 par GC avec \u00e9talon interne.

Ces premiers essais sont influencés par l'hypothèse que le produit hydrodéhalogéné **2a** pourrait être issu de l'ester boronique dans deux étapes successives. Il s'agirait d'une borylation suivie de protodéborylation. En effet, il a été noté que le chauffage prolongé du milieu réactionnel augmentait dans certains cas le taux d'hydrodéhalogénéation.^{65,66} Dès lors, diminuer le temps global de réaction aurait pu être bénéfique. Monter la quantité de MPBH à 3 équivalents accélère effectivement la conversion mais abaisse le rapport ArMPB/ArH (Tableau 3, Entrées 1 - 3).

Nous avons alors voulu augmenter la température pour retrouver une conversion totale et rapide. Pour cela il fallait dépasser la température d'ébullition du toluène et nous avons choisi la technologie micro-onde. Notons que l'appareil utilisé ne permet pas d'accéder à l'échantillon sans le refroidir ; les essais sous micro-ondes ne peuvent pas être suivis et sont donc arrêtés arbitrairement et analysés. Nous avons d'abord vérifié que la réaction se comportait de la même manière sous irradiation micro-ondes (Tableau 3, comparer Entrées 4 et 6). A 150°C en 5 min, nous obtenons une conversion totale avec un rapport 1 : 1 (Tableau 3, Entrée 7). Ceci est notre meilleur résultat jusqu'à présent. Nous avons réalisé un dernier essai à 180°C sans obtenir de meilleur résultat qu'à 150°C (Tableau 3, Entrée 8).

Nous avons alors essayé de diminuer encore la quantité de MPBH pour atteindre 1,2 équivalent. En 5 min à 150°C, nous obtenons environ le même rapport pour une conversion de 87 % seulement (Tableau 3, Entrée 9). Nous avons alors augmenté le temps de réaction à 15 min sans toutefois obtenir une conversion totale (Tableau 3, Entrée 10). Nous avons vérifié si le dioxane restait comparable au toluène dans ces conditions, ce qui est le cas (Tableau 3, Entrée 11).

En bref, ni la température de réaction, ni le solvant, ni l'excès de réactif ne peuvent faire varier le rapport ArMPB/ArH autrement qu'à la marge, et aucune piste de recherche n'est apparue.

2.2 Le ligand

Comme nous l'avons vu, la borylation avec PinBH a été améliorée grâce à l'utilisation de ligands plus performants. Nous avons alors testé différents systèmes catalytiques sur notre modèle de "mauvais" substrat (Tableau 4). Ces essais, effectués avec 1,5 éq. de MPBH à 150°C dans le toluène, sont sous irradiation micro-ondes, et donc ont tous été arrêtés après 30 minutes. Des conversions incomplètes dans le Tableau 4 ne reflètent donc que des réactions plus lentes.

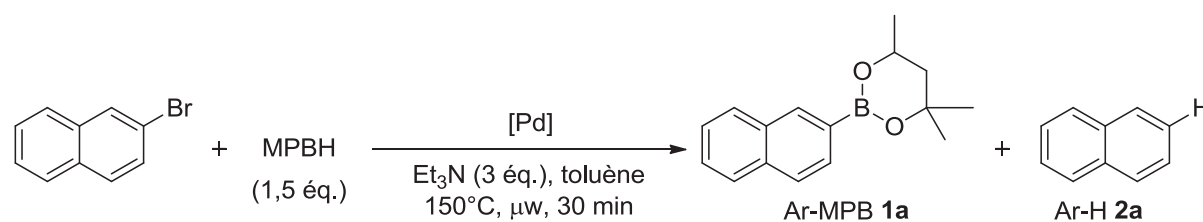


Tableau 4 Variation du système catalytique.

Entrée	[Pd] (mol%)	Conv. (%) ^a	Ar-MPB/Ar-H ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5) / CyJohnPhos ³⁸ (2)	100	50 : 50
2	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5) / DPEphos ⁶⁷ (1)	55	43 : 57
3	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5) / dtbpy ^b (1)	61	13 : 87
4	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5) / N-(dicyclohexylphosphino)- 2-(2'-tolyl)indole ⁶⁸ (2)	84	46 : 54
5	PdCl ₂ (dppf) (1)	100	39 : 61
6	PdCl ₂ (TPP) ₂ (1)	100	33 : 67
7	Pd(OAc) ₂ (1) / CyJohnPhos (2)	100	48 : 52
8	Pd/C sans ligand (1)	65	3 : 97

a. Déterminé par GC avec étalon interne.

b. 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyle

En comparant aux meilleures conditions que l'on ait pu obtenir avec le système Pd₂(dba)₃ / CyJohnPhos³⁸ (Tableau 4, Entrée 1) tous les autres systèmes catalytiques testés ont donné des résultats proches ou moins bons. Le DPEphos qui est pourtant un ligand qui a montré son efficacité dans le travail de Leroux et Colobert^{40,67} nous donne un rapport Ar-MPB/Ar-H moins bon que CyJohnPhos, avec en plus une vitesse nettement inférieure

(55 % contre 100 %) (Tableau 4, Entrée 2). Nous n'avons pu tester le 'Bu-DPEphos du fait de la difficulté à se le procurer. Un ligand dipyridyle est nettement moins performant qu'un ligand phosphoré (Tableau 4, Entrée 3). Utiliser une phosphine analogue aux ligands de Buchwald mais dont le biaryle comporte un indole⁶⁸ donne un résultat du même ordre de grandeur avec une conversion moindre (Tableau 4, Entrée 4). Le complexe "historique" PdCl₂(dppf), conduit à une chute du rapport Ar-MPB/Ar-H (Tableau 4, Entrée 5). En utilisant PdCl₂(TPP)₂, nous obtenons un résultat similaire (Tableau 4, Entrée 6). La source de Pd a peu d'influence : Pd(OAc)₂ couplé à CyJohnPhos nous donne un résultat proche du couple Pd₂(dba)₃ / CyJohnPhos (Tableau 4, Entrée 7). L'essai au Pd/C sans ligand (Tableau 4, Entrée 8) est inspiré d'un article⁶⁹ mentionnant la borylation d'un iodure d'aryle en présence de noir de Pd. Ici nous n'obtenons que le produit d'hydrodéphalogenation.

2.3 Comparaison avec PinBH

A ce point de l'étude, il est clair que le remplacement de PinBH par MPBH ne peut être une solution au problème de la réaction secondaire d'hydrodéphalogenation. Pour clore ce point, nous avons réalisé les comparaisons directes des deux réactifs (Schéma 19).

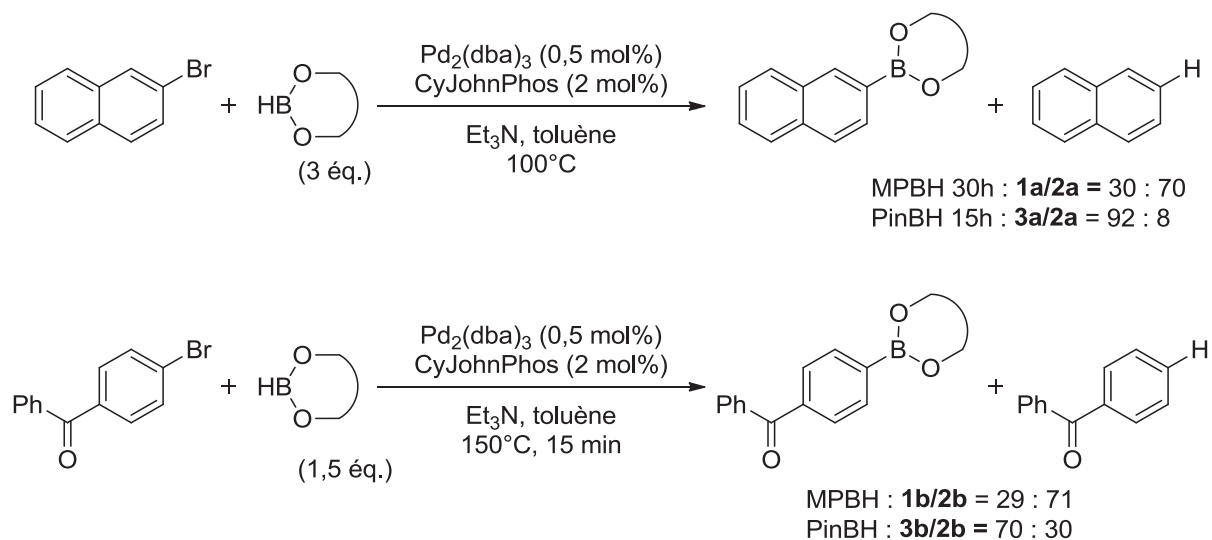
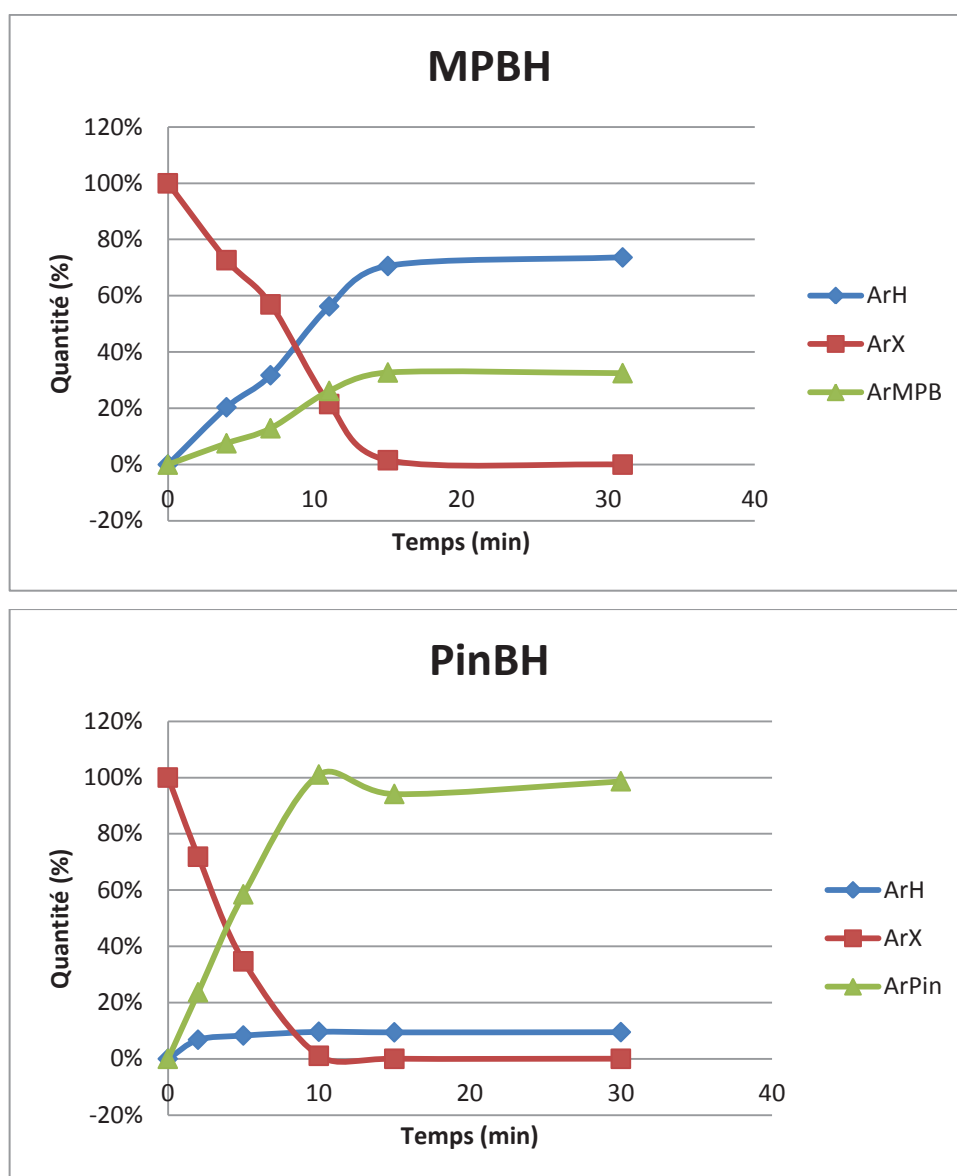


Schéma 19 Comparaison MPBH/PinBH.

Un autre élément important apparait à la lecture des suivis de réaction : nous avons tracé en fonction du temps non seulement la formation des esters, mais aussi celle de Ar-H (Graphique 1).



Graphique 1 Suivi de la borylation du 2-bromonaphtalène par MPBH ou PinBH.

Pour le MPBH la formation du produit secondaire Ar-H est concurrente avec celle du produit borylé Ar-MPB. En revanche, avec le PinBH, la formation du produit hydrodéphalogéné **2a** a lieu intégralement en début de réaction puis n'évolue plus.

Pour expliquer ce résultat, on pourrait supposer que la réduction soit causée par la présence de BH_3 qui proviendrait de la dismutation du dialkoxyborane. Cette réaction est connue et peut même être influencée par la présence de phosphine ou de métaux (Schéma 20).⁷⁰⁻⁷²

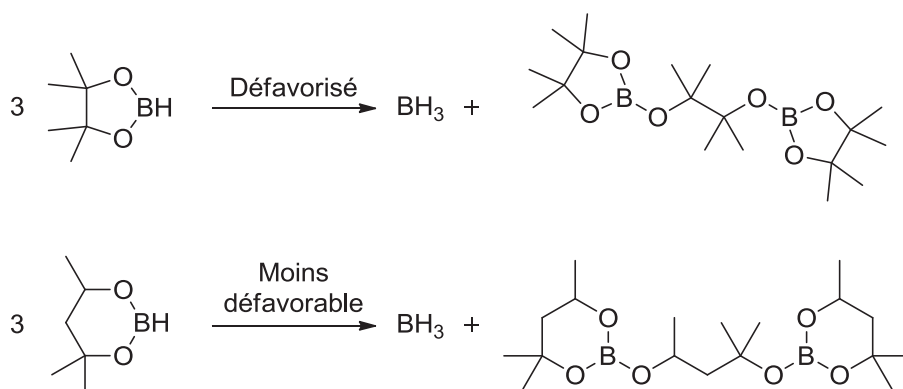


Schéma 20 Dismutation de PinBH et MPBH.

Dans le PinBH, cette dismutation est particulièrement défavorisée pour des raisons stériques évidentes. Pour les mêmes raisons, elle est probablement moins défavorable dans le cas du MPBH, même si l'examen RMN ¹H et ¹¹B de solutions de MPBH n'a jamais montré la présence de BH₃.

Nous avons aussi vérifié que remplacer le dialcoxyborane par BH₃ dans les conditions de borylation conduit quantitativement au produit hydrodéhalogéné.

Cela nous amène à l'hypothèse suivante : dans les deux cas (PinBH ou MPBH), c'est la présence de BH₃ qui conduirait au produit Ar-H. Avec PinBH, le seul BH₃ présent est une impureté du réactif initial, et est rapidement consommé en début de réaction pour donner Ar-H. Dans le cas du MPBH, nous pouvons supposer que la formation du BH₃ est continue au cours de la réaction, d'où la formation concurrente de Ar-H.

Cette comparaison avec le PinBH, d'une part, et d'autre part les résultats récents avec du Nickel par Percec⁵³ et Murata⁴⁴ qui indiquent que ce métal offrirait des pistes beaucoup plus intéressantes, nous ont conduit à ne plus poursuivre notre travail sur la borylation par MPBH catalysée au palladium. Il reste que nous pensons avoir démontré que MPBH peut être une alternative économiquement intéressante et viable à PinBH dans la production d'esters arylboroniques à condition de se cantonner aux halogénures (iodures ou bromures) réactifs (noyaux enrichis en électrons).⁷³

3. Borylation par voie magnésienne

3.1 Mise en place de la réaction

Notre but d'obtenir une vaste gamme d'esters arylboroniques de l'hexylène glycol (substitutions variées) avec de bons rendements pour une utilisation ultérieure (voir chapitre suivant) n'a pas été atteint avec la catalyse au palladium dans le cas des aromatiques appauvris. Pour ces derniers, nous avons donc considéré la voie d'accès par des organomagnésiens. Cette chimie étant connue depuis longtemps et largement utilisée dans le milieu industriel, nous nous sommes imposé un cahier des charges strict dans le contexte de l'amélioration d'une réaction déjà connue. Les critères retenus étaient de produire les esters arylboroniques de l'hexylène glycol proprement, au moindre coût, avec le minimum d'étapes et d'avoir une réaction simple à mettre en œuvre.

D'après la bibliographie,⁶ l'utilisation d'un trialkylborate cyclique est favorable, en limitant la formation d'acide borinique. De plus la synthèse de l'ester boronique est alors plus convergente : on évite l'étape d'addition du diol après l'étape d'addition du magnésien. Il nous fallait déterminer quel serait le motif de la partie non cyclique. Pour cela, nous avons été influencés par les travaux de Brown,^{11,12} qui montre qu'un motif encombré donne une meilleure réactivité. Cela nous a amené à choisir le motif isopropyle, ce qui facilite de plus la synthèse du réactif. Nous avons donc notre agent de borylation : le MPBOⁱPr 4 (Figure 8).

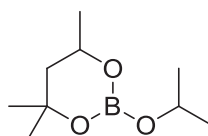


Figure 8 MPBOⁱPr 4.

Ce réactif est connu depuis 1962,⁵⁵ et est même actuellement commercial. Le prix est cependant élevé (Aldrich : 5 mL, 22,80 €), ce qui ne correspond pas à l'un de nos critères. Nous avons alors envisagé de le synthétiser. Pour cela, il nous fallait une source de bore peu coûteuse. Les synthèses connues proposent de partir de triisopropylborate (Alfa Aesar : 100 mL, 42 €) ou de triéthylborate qui sont des réactifs chers. Nous avons alors envisagé une synthèse à partir de l'acide borique (Alfa Aesar : 1 kg, 25 €).

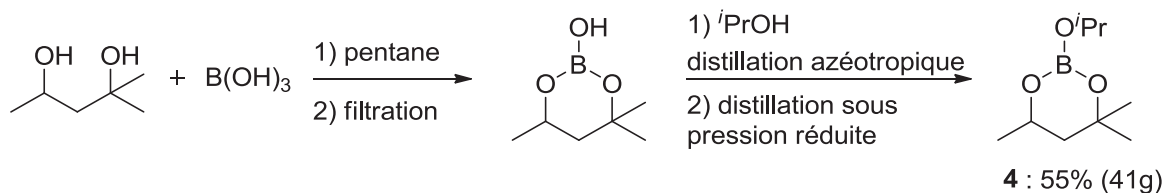


Schéma 21 Synthèse du MPBO^{*i*}Pr.

La synthèse de MPBO^{*i*}Pr (Schéma 21) commence par la condensation de l'hexylène glycol sur l'acide borique qui, comme attendu, est presque totale même si l'on n'élimine pas l'eau formée. Puis de l'isopropanol est ajouté et l'eau formée est enlevée par distillation de l'azéotrope eau-isopropanol. Le produit est aisément purifié par distillation sous pression réduite. C'est une huile, stable à l'abri de l'air.

Il nous a ensuite fallu envisager la formation du magnésien. Notre cible était les noyaux aromatiques porteurs de groupements électroattracteurs. Nombre de ces groupements sont incompatibles avec la préparation d'organomagnésiens selon Grignard. Cependant, la méthode par échange développée par Cahiez et Knochel⁷⁻⁹ peut permettre de régler ce problème, d'autant que cet échange est beaucoup plus rapide quand les groupements sont électroattracteurs.⁷⁴⁻⁷⁶ Il est donc possible d'obtenir les organomagnésiens dérivés par exemple d'halobenzoates, d'halonitriles, etc, et de les conserver en solution à basse température assez longtemps pour les faire réagir (Schéma 22).

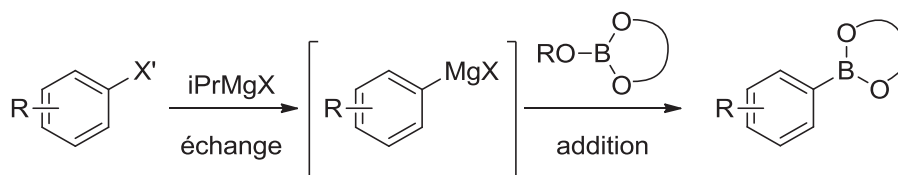


Schéma 22 Principe de l'échange halogène/métal puis piégeage par un électrophile.

Cette méthode comporte toutefois quelques défauts. Une espèce comme un magnésio-benzoate de méthyle n'est pas stable : elle se décompose à une température proche de celle à laquelle on la forme. Cette préparation est donc délicate avec des rendements parfois difficiles à reproduire. De plus, pour des dérivés fluorés et trifluorométhylés, qui sont préparés à grande échelle par cet échange, il a été montré que le milieu réactionnel présente des risques de décompositions très exothermiques.^{77,78} Pour éviter ces problèmes, nous avons alors eu l'idée de réaliser un piégeage *in situ* par le borate.

3.2 Piégeage *in situ*

Cette technique de piégeage *in situ* a déjà été utilisée mais reste cependant limitée. Les exemples décrits sont peu nombreux en série organolithienne et les rendements sont souvent moyens.⁷⁹⁻⁸² Il n'y a à notre connaissance qu'un seul exemple en série magnésienne⁸³: la méthode par piégeage *in situ* a été testée lors de la borylation par voie magnésienne d'*o*-iodo-nitro-benzènes, mais le rendement a été inférieur à 10 % (Schéma 23).

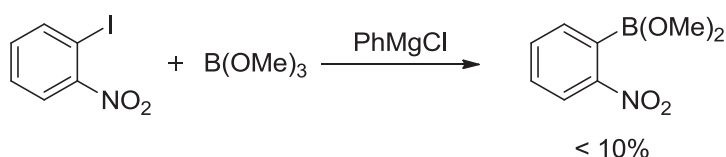


Schéma 23 Piégeage *in situ* du 2-iodo-nitrobenzène (Yu, 2005).

Nous avons alors établi les conditions réactionnelles suivantes :

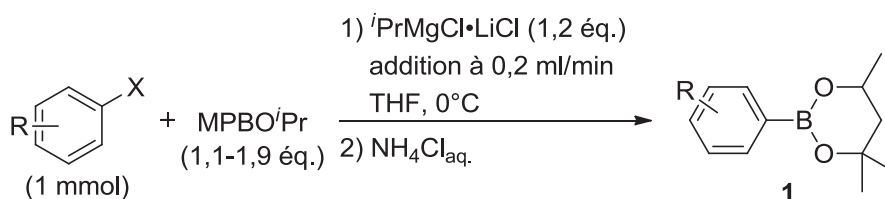


Schéma 24 Conditions du piégeage *in situ*.

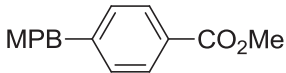
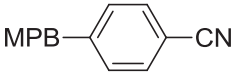
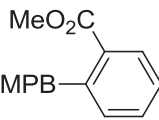
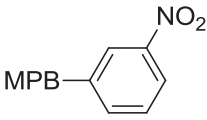
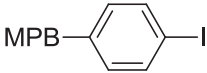
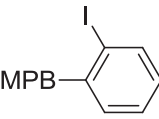
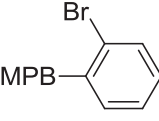
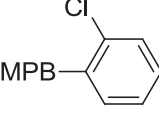
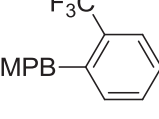
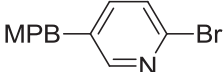
Le premier essai a été réalisé sur le 4-iodobenzoate de méthyle et nous a donné un excellent résultat avec un rendement isolé de 77 % pour une conversion totale.

Nous avons prélevé des échantillons du milieu réactionnel et les avons hydrolysés et analysés par CPG. Remarquablement, on ne détecte dans ces prélèvements que des traces de benzoate de méthyle, qui serait issu de l'hydrolyse de l'arylmagnésien intermédiaire. L'absence de benzoate de méthyle signifie que l'arylmagnésien ne s'accumule pas dans le milieu réactionnel pendant l'addition. La quantité d'iodure d'aryle, elle, décroît proportionnellement à la quantité d'isopropylmagnésien entrée, pour finir à 0 dès la fin de l'addition. Cela implique que l'étape d'échange est aussi rapide, donc que l'isopropylmagnésien ne s'accumule pas. Enfin, nous avons vérifié qu'en l'absence de 4-iodobenzoate de méthyle, l'isopropylmagnésien réagit très rapidement sur le borate, pour former un ester isopropyl boronique volatil.

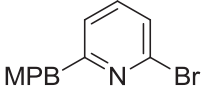
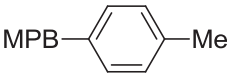
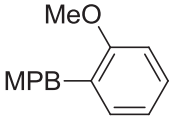
Partie 1 : Borylation par voie magnésium

Nous avons ensuite testé le 4-bromobenzoate de méthyle mais nous n'avons obtenu aucune conversion. Les bromures d'aryle n'étant pas assez réactifs cinétiquement pour un tel piégeage *in situ*, nous avons alors testé différents iodures d'aryle (Tableau 5).

Tableau 5 Borylation de divers iodures d'aryles.

Entrée	Produit	Rdt isolé (%)	Remarques
1		1c 77 79	- Réalisé sur 5 mmol ^a
2		1d 89	-
3		1e 87	-
4		1f n.d. 0	Mélange complexe Utilisation de PhMgCl
5		1g 87 95	- Réalisé sur 5 mmol ^a
6		1h 82 90	- Réalisé à -15°C
7		1i 86	-
8		1j 76	-
9		1k 95 95	Réalisé sur 10 mmol ^a Réalisé sur 100 mmol ^a
10		1l 92	-

Partie 1 : Borylation par voie magnésium

11		1m	0	Dégradation
12		1n	n.d.	37 % de conversion ^b
13		1o	n.d.	25 % de conversion ^b

a. 1,1 éq. de MPBOⁱPr.
b. Déterminé par RMN ¹H.

Les esters arylboroniques obtenus après une simple filtration sur silice sont remarquablement purs et nous n'observons aucune trace de dérivés boriniques.

Nous avons reproduit le premier essai avec le 4-iodobenzoate de méthyle sur 5 mmol (1,31 g) et avons obtenu un rendement de 79 % (Tableau 5, Entrée 1). Le composé para-nitrile donne également un bon rendement de 89 % (Tableau 5, Entrée 2). Une substitution ortho donne aussi d'excellents résultats (Tableau 5, Entrée 3).

Le composé nitré a donné un mélange complexe dû très certainement à une dégradation du groupe nitro. Nous avons essayé le PhMgCl^{84,85} qui est connu pour permettre l'échange halogène-métal en présence de groupement nitro mais sans résultat ici : nous observons l'addition directe du groupe phényle sur le borate MPBOⁱPr (Tableau 5, Entrée 4).

Nous avons tenté une double borylation sur le *para*-diiodobenzène, mais n'avons obtenu que le produit de mono-borylation. En retentant la réaction sur 5 mmol, nous avons observé quelques traces de produit de bisborylation (environ 1%) par RMN ¹H (Tableau 5, Entrée 5). Nous avons alors réalisé la borylation de plusieurs composés dihalogénés. Seul l'iode réalise l'échange (Tableau 5, Entrées 6-8). On peut remarquer qu'en passant de 0°C à -15°C on augmente le rendement (Tableau 5, Entrée 6).

Pour montrer l'intérêt du piégeage *in situ*, outre le fait qu'il permette de travailler à 0°C, nous avons réalisé la borylation d'un composé fluoré sur de plus grandes quantités : 10 mmol (2,72 g) et 100 mmol (25 g) (Tableau 5, Entrée 9). La réaction est faiblement exothermique et nous pouvons contrôler parfaitement la température. Les organomagnésiens

étant consommés instantanément dès addition, les risques de décomposition en cas d'échauffement accidentel sont minimisés. En fin d'addition, l'hydrolyse du milieu (par NH_4Cl) a été menée entre 0 et 15°C , avec une exothermicité faible.

Nous avons également borylé facilement la 2-iodo-5-bromopyridine (Tableau 5, Entrée 10). En revanche, la borylation de la 2-iodo-6-bromopyridine a échoué ; nous ignorons si le problème vient de la réaction elle-même ou de l'instabilité bien connue des dérivés 2-pyridylboroniques¹⁵ (Tableau 5, Entrée 11).

Dès l'instant où les substituants sont moins électroattracteurs, l'échange est ralenti et l'addition directe de $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ sur le borate **4** entre en compétition avec l'échange halogène-magnésium (Schéma 25). La conversion n'est alors pas totale (Tableau 5, Entrées 12 et 13). C'est aussi le cas des bromures d'aryle, qu'on récupère intacts.

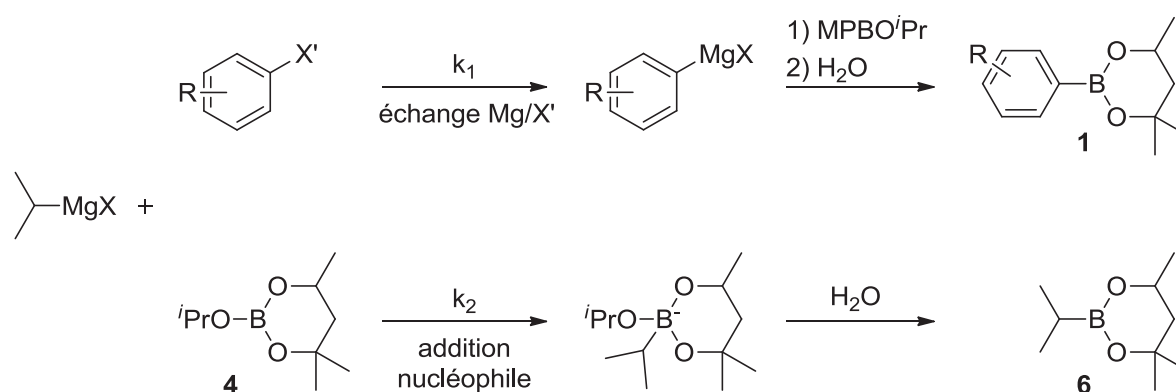


Schéma 25 Réaction secondaire dans le cas où l'échange devient lent.

Il faut noter que l'ester isopropyle boronique **6**, volatil, est éliminé avec les solvants. C'est un avantage intéressant dans le cadre d'une préparation au laboratoire : si l'iodure réactif est en léger défaut par rapport au borate **4** et au $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, l'échange-borylation très rapide se poursuit jusqu'à consommation totale de l'iodure, puis l'excès de magnésien réagit sur le borate **4** restant. A ce stade de la réaction, il n'y a donc aucun organomagnésien présent pour donner d'éventuelles réactions secondaires.

3.3 Limites du procédé

Afin d'examiner l'effet de différences mineures dans les réactifs ou les conditions réactionnelles, nous avons choisi comme substrat test le 2-iodoanisole, pour lequel la vitesse de l'échange iode-magnésium est du même ordre de grandeur que la réaction concurrente d'addition directe de l'alkylmagnésien sur le borate. Avec un tel substrat, les variations sont très lisibles (Tableau 6). Il est à noter que l'iodoanisole, cas limite ici, est un réactif pour lequel la borylation palladocatalysée fonctionne parfaitement sans réaction secondaire. On voit ainsi que la présente méthode est totalement complémentaire des méthodes de borylation palladocatalysées, et que la gamme complète des iodures aromatiques de donneur à attracteur, est couverte.

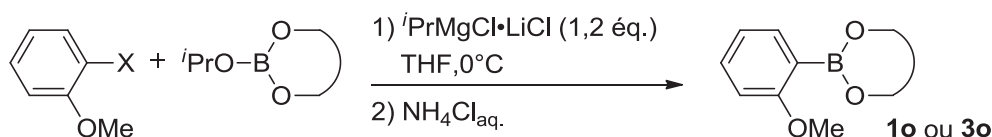


Tableau 6 Etude de la limite de la réaction.

Entrée	Borate	Eq. de borate	Magnésien	Conversion (%) ^a
1	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	2	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	25
2	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	2	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	65 ^b
3	PinBO ^{<i>i</i>} Pr	2	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	53
4	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	1,5	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	24
5	PinBO ^{<i>i</i>} Pr	1,5	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	71
6	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	1	^{<i>i</i>} PrMgCl·LiCl	30
7	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	2	^{<i>i</i>} PrMgBr	10
8	MPBO ^{<i>i</i>} Pr	1,8	^{<i>i</i>} PrMgCl	13
9	PinBO ^{<i>i</i>} Pr	1,8	^{<i>i</i>} PrMgCl	38

a. Déterminé par RMN¹H.

b. Réalisé à -20°C.

Sur ce modèle de substrat, nous avons vérifié quelques détails de la réactivité. Toutes les données s'accordent avec la compétition du Schéma 25. Diminuer la température de 0°C à -20°C permet d'atteindre une meilleure conversion sans pour autant qu'elle soit totale (Tableau 6, Entrée 2). Le PinBO^{*i*}Pr, plus encombré que MPBO^{*i*}Pr, présente vraisemblablement une constante de vitesse k_2 plus faible (Schéma 25), ce qui conduit à un meilleur résultat (Tableau 6, comparer Entrées 1 et 3, et 4 et 5). En diminuant l'excès de borate, nous obtenons un léger gain de conversion (Tableau 6, Entrées 1 et 6), que l'on retrouve pour le PinBO^{*i*}Pr (Tableau 6, Entrée 3 et 5). Enfin, il apparaît que ^{*i*}PrMgCl•LiCl présente un rapport k_1/k_2 supérieur à ceux de ^{*i*}PrMgCl ou ^{*i*}PrMgBr (comparer Tableau 6, Entrées 1, 7 et 8 pour MPBO^{*i*}Pr, et Entrées 3 et 9 pour PinBO^{*i*}Pr).

3.4 Conclusion

La réaction par échange iode-magnésium avec piégeage *in situ* par un borate cyclique permet de boryler une large gamme d'iodures d'aryle électroniquement appauvris. Cette méthode trouve tout son intérêt dans le piégeage *in situ* qui évite l'accumulation d'espèces organomagnésiennes dans le milieu réactionnel. Ceci annule les risques de réactions secondaires ou de décomposition du milieu, ce qui rend les rendements plus reproductibles et permet une montée en échelle plus sûre.

La méthode est aussi adaptée aux dérivés du pinacol. Ainsi nous avons préparé le composé **3k** avec un excellent rendement de 93% en utilisant la méthode développée (Figure 9).

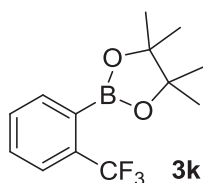


Figure 9 Composé borylé avec le motif pinacol.

Partie 1 : Borylation par voie magnésium

Enfin, cette méthode paraît une méthode de choix pour les composés hétérocycliques (mis à part les motifs 2-pyridyle), comme l'atteste son utilisation récente pour la préparation de 3-pyrimidinylpyrazolo[1,5-a]pyridine.⁸⁶ Les auteurs ont réalisé la borylation du 3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine par notre méthode⁸⁷ et ont obtenu 90 % de rendement avec seulement un équivalent de magnésien. Cette réaction a été réalisée sur 1 kg avec succès.

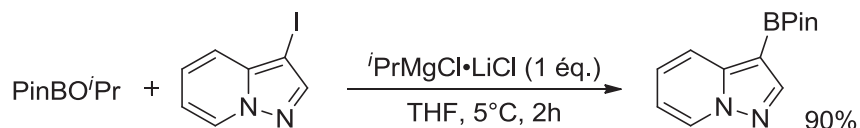


Schéma 26 Utilisation du piégeage *in situ* sur des composés hétéroaromatiques (Kemmitt, AstraZeneca, 2012).

4. Valorisation des esters arylboroniques : réaction avec des nitrones

4.1 Contexte : comment aryle une nitronne ?

Un autre projet du laboratoire était de proposer une synthèse énantiosélective d'acides aminés. Dans cette optique, et à l'aide de notre savoir-faire sur les nitrones, la 2-isopropyl-2,3-diméthyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one, simplifiée en MiPNO, a été développée (Figure 10).^{88,89}

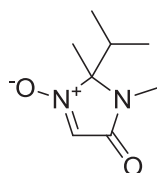


Figure 10. La MiPNO 7.

Une des principales applications qui était visée dans ce projet était la synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués énantio-purs, possible de manière classique selon la séquence ci-dessous (Schéma 27).

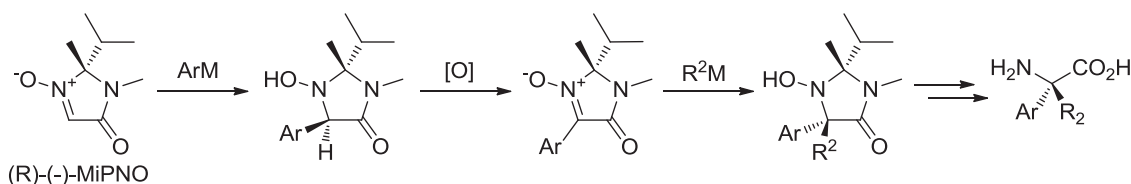


Schéma 27 Synthèse d'acides aminés α,α -disubstitués.

Une telle stratégie d'addition nucléophile suivie de réoxydation, qui met à profit l'extrême facilité de réoxydation d'une hydroxylamine secondaire en nitronne, a été employée à plusieurs reprises. Par exemple, en 1994 Janzen utilise l'addition de bromure de phénylmagnésium sur la DMPO (Schéma 28).⁹⁰

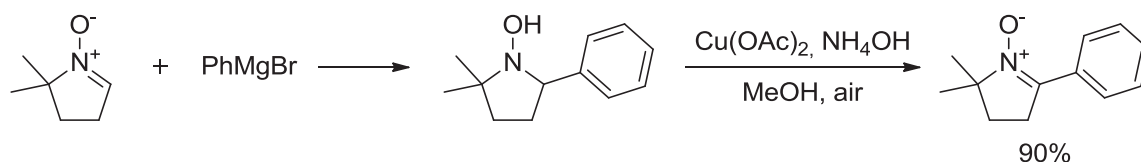


Schéma 28 Stratégie d'addition/réoxydation sur la DMPO (Janzen, 1994).

Par la suite, la même équipe prépare la molécule selon la seconde grande voie classique d'obtention de nitrones cycliques substituées : la condensation intramoléculaire d'une cétone et d'une hydroxylamine, souvent préparée *in situ* (Schéma 29).⁹¹

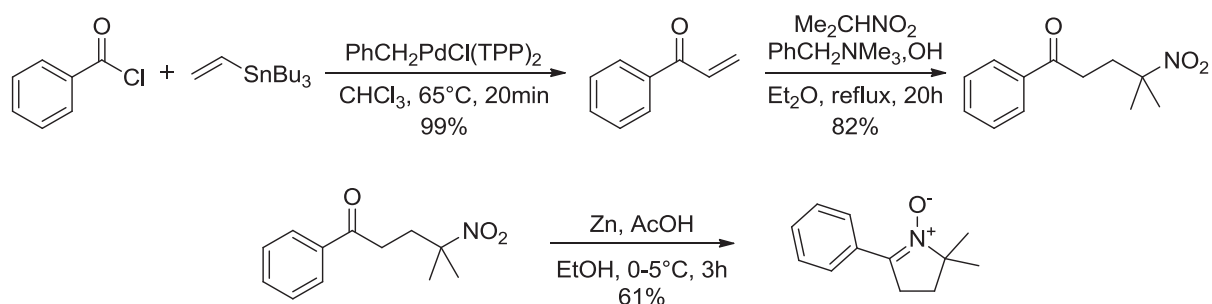


Schéma 29 Synthèse de la 2-phényl-DMPO (Janzen, 1994).

On notera ce que propose l'équipe de Tatibouët. Les auteurs évitent l'étape de réoxydation en partant d'un *N*-oxyde de thioimide (Schéma 30).⁹²

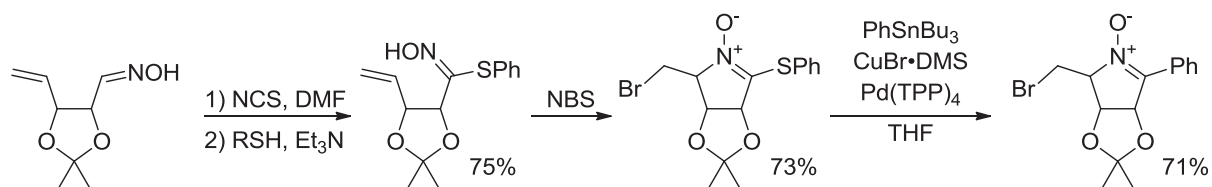
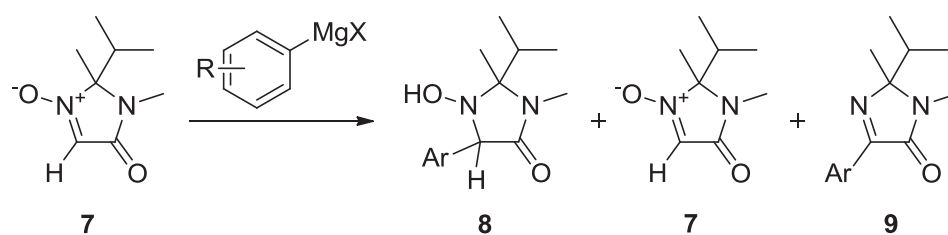


Schéma 30 Synthèse et fonctionnalisation d'un *N*-oxyde de thioimide (Tatibouët, 2010).

Notre équipe a étudié l'addition d'arylmagnésiens sur MiPNO. Ce travail a fait l'objet d'une partie de la thèse de Maryse Thiverny.^{93,94} Deux problèmes sont apparus. Tout d'abord, quelles que soient les conditions, et en particulier l'excès de l'organomagnésien, la conversion de MiPNO n'est jamais totale. Ceci conduit à des rendements isolés en adduit hydroxylamine **8** de l'ordre de 50 à 65 %. De plus, l'adduit **8** a tendance à se décomposer marginalement en imine **9** et contamine ainsi le produit (Schéma 31).



R =	Proportions molaires dans le brut	Rdt isolé en 8
H	8p/7/9p 95 : 3 : 2	8p : 75
4-CO ₂ Me	8c/7/9c 67 : 30 : 3	8c : 46

Schéma 31 Addition d'arylmagnésiens sur MipNO.

Pour conclure, il est apparu que l'addition nucléophile d'organomagnésiens sur des nitrones est une réaction limitée tant par l'accès aux organomagnésiens que par un certain nombre de réactions secondaires.

Par ailleurs, l'équipe s'intéresse depuis longtemps à la réactivité d'autres réactifs organométalliques avec des nitrones. C'est dans ce cadre qu'avait été mise au point une réaction de transmétalement bore-zinc suivie d'un piégeage *in situ* par une nitrone (Schéma 32).⁹⁵⁻⁹⁷

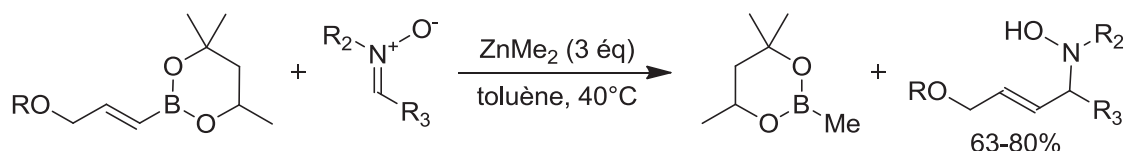


Schéma 32 Addition d'un ester alcénylboronique sur des nitrones (Chavant, 2001).

D'un autre côté, la bibliographie propose diverses utilisations de dérivés arylboroniques pour l'addition de groupement aryle sur des liaisons C=O ou C=N. Par analogie, il semblait donc raisonnable d'espérer parvenir à un transfert analogue entre un dérivé arylboronique et une nitrone (Schéma 33). Les différents essais que j'ai réalisés dans cette optique sont présentés ci-après.

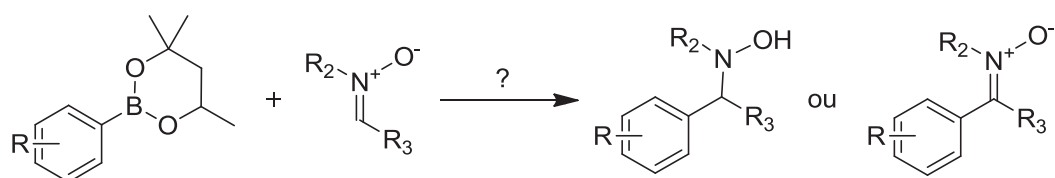


Schéma 33 Réaction envisagée entre un ester arylboronique et une nitrone.

4.2 Résultats

4.2.1 Addition de dérivés arylboroniques par transmétallation bore-zinc

Nous avons testé la transmétallation bore-zinc que nous avons utilisée lors des transferts d'esters alcénylboroniques sur des nitrones.⁹⁵⁻⁹⁷ Nous avons utilisé la méthode du piégeage *in situ* par la nitronne (Schéma 34, Eq 1) : le résultat est inexploitable car il y a eu beaucoup de dégradation. Pour vérifier que l'échange se faisait correctement nous avons alors mis en présence simplement l'ester boronique et le diéthylzinc. Il n'y a alors eu aucune réaction.

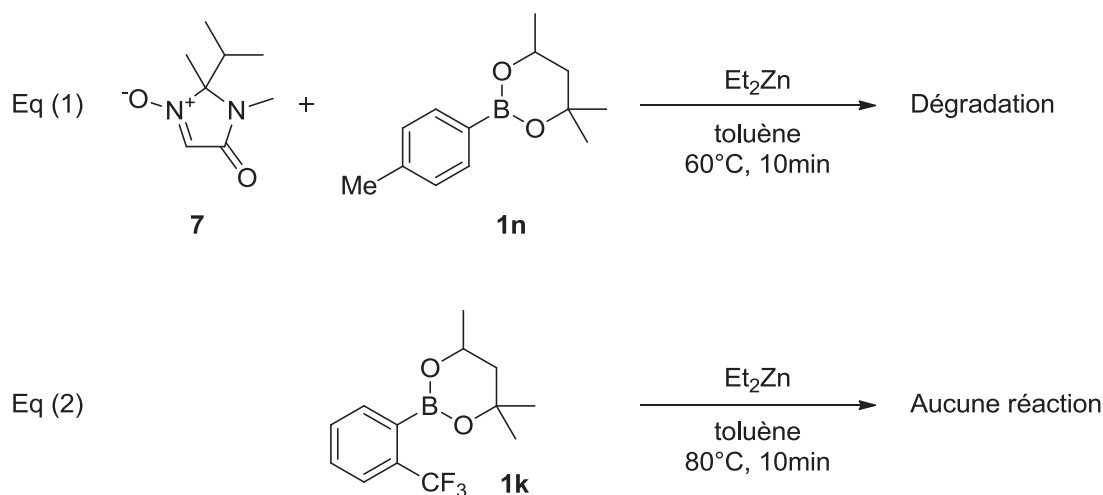


Schéma 34 Tentative d'échange bore-zinc.

4.2.2 Addition de dérivés arylboroniques catalysée par des métaux de transition

Cette chimie a été développée à la fin des années 90, après le constat que les organostanniques pouvaient être additionnés sur des aldéhydes ou des imines par une catalyse au rhodium, palladium ou platine.^{98,99} En 1998, Miyaura propose alors de remplacer les organostanniques par des acides boroniques, et de les additionner sur des aldéhydes par une catalyse au rhodium (Schéma 35).¹⁰⁰

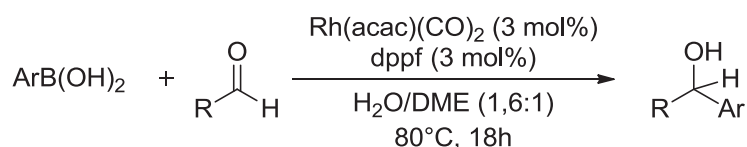


Schéma 35 Addition d'un acide arylboronique sur un aldéhyde (Miyaura, 1998).

Par la suite, de nombreux autres métaux ont été utilisés,¹⁰¹ notamment le zinc en 2001,¹⁰² puis le nickel¹⁰³ et le palladium¹⁰⁴ en 2005. Un mécanisme général de cette réaction a été proposé par Miyaura dès 1998, et confirmé par la suite (Schéma 36).^{100,101}

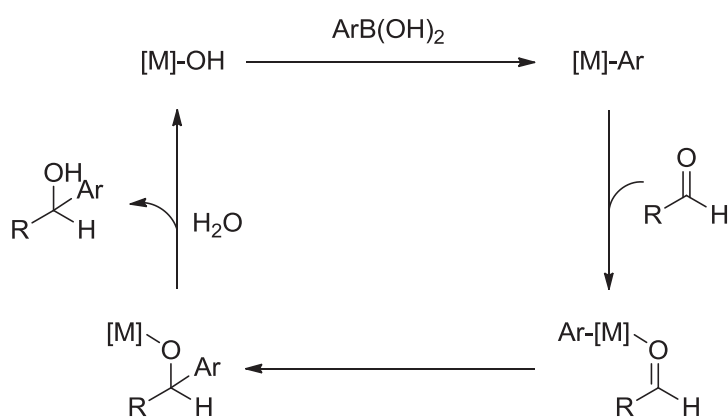


Schéma 36 Mécanisme proposé pour l'arylation d'aldéhyde.

Cette idée d'utiliser la chimie liée aux aldéhydes vient de la similitude de réactivité entre une fonction nitronne et une fonction aldéhyde. En effet, ces deux fonctions se comportent de la même manière lors d'une addition nucléophile (avec un magnésien par exemple). Si on considère le mécanisme postulé pour l'addition d'un acide arylboronique par une catalyse avec un métal de transition, nous pourrions nous attendre à une réactivité similaire pour les nitrones. C'est pourquoi nous avons testé sur des nitrones différentes conditions utilisées pour les aldéhydes.

Comme réactifs tests, nous avons choisi une nitronne simple et qui puisse se rapprocher des aldéhydes aromatiques qui ont été utilisés lors de la première étude par Miyaura. Notre choix s'est porté sur la benzyl benzylidène nitronne **10**. Comme partenaire d'arylation nous avons pris un ester arylboronique simple : le 4-MPB-tolyle **1n** (Schéma 37).

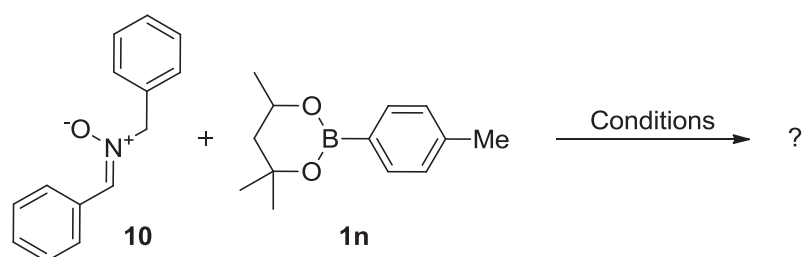


Schéma 37 Réactifs modèles pour l'addition d'arylboroniques sur des nitrones.

Comme la majeure partie des réactions¹⁰⁵ avec les aldéhydes utilise des acides arylboroniques et non des esters, nous avons avant tout vérifié la compatibilité des esters arylboroniques avec cette réaction. Pour cela, nous avons employé les conditions d'Ohta au palladium¹⁰⁶ :

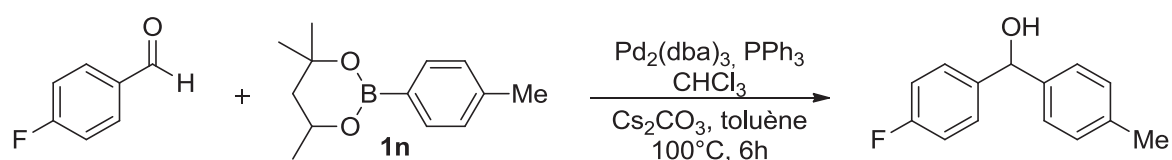


Schéma 38 Vérification de la possibilité d'utiliser des esters arylboroniques.

Nous obtenons bien le produit (non isolé) dans ces conditions, mais la réaction n'est pas très propre et plusieurs sous-produits se sont également formés. Ceci prouve cependant que les esters arylboroniques peuvent être utilisés pour cette réaction. Nous avons alors réalisé une série d'essais reproduisant les systèmes catalytiques décrits pour les aldéhydes, en espérant obtenir le produit d'addition : l'hydroxylamine (Tableau 7).

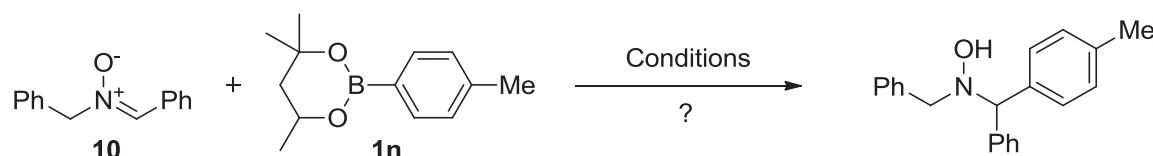
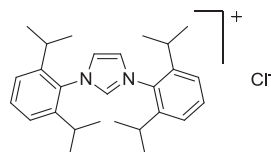


Tableau 7 Essai de différentes conditions.

Entrée	Conditions	Résultats
1 ¹⁰⁶	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , CHCl ₃ Cs ₂ CO ₃ , toluène, 100°C, 18 h	Dégradation de l'ester boronique
2 ¹⁰⁷	[(Pd(bpy)OH) ₂] ²⁺ , 2BF ₄ ⁻ Tamis 4Å, 60°C, dioxane, 24 h	Aucune réaction
3 ¹⁰⁸	[Rh(COD)Cl] ₂ K ₃ PO ₄ , THF, 25°C, 18 h	Aucune réaction
4 ¹⁰⁹	RhCl ₃ .xH ₂ O, NHC ^a NaOMe, THF/H ₂ O, 80°C, 30 min, μw	Aucune réaction
5 ¹¹⁰	Cu(OAc) ₂ , dppf NaOAc, toluène 150°C, 1 h, μw	Dégradation de la nitrone

a. NHC :



Ces conditions peuvent sembler disparates, mais nous avons pour but d'obtenir une « touche », avec ne serait-ce que 10 % de formation du produit souhaité. Or, nous n'obtenons soit aucune réaction, soit une dégradation des réactifs. Bien que la catalyse par des métaux de transition soit une méthode élégante, nous avons alors envisagé d'autres types d'activation de l'ester boronique.

4.2.3 Addition par activation de l'ester boronique

4.2.3.1 Méthode anionique

Nous nous sommes intéressés au travail de Kobayashi qui utilise le ZnF₂ comme catalyseur d'addition d'esters allylboroniques sur des hydrazones.¹¹¹ D'après lui, le fluor va s'additionner sur le bore pour former un ate complexe, qui va ensuite transmétaller le

groupement aryle vers le zinc. Nous avons employé ces conditions mais de manière stœchiométrique (Schéma 39).

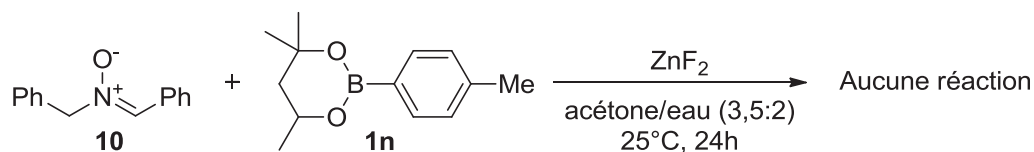


Schéma 39 Activation par ZnF₂.

Comme nous n'avons eu aucune réaction nous avons tenté de chauffer à 120°C pendant 30 min sous irradiation micro-onde, sans plus de résultats. Une dernière tentative a été effectuée avec du Zn(OH)₂ à chaud (100°C, 30 min, μw), mais là encore, il n'y a eu aucune réaction.

Nous avons alors envisagé d'activer la nitrone tout en gardant une activation du bore. Pour cela nous avons employé un sel de lanthane (Schéma 40).

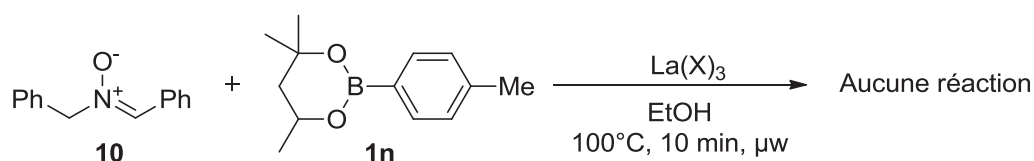


Schéma 40 Activation de la nitrone et de l'ester boronique par un sel de lanthane.

Nous avons testé le La(OEt)₃ et le La(OTf)₃. L'idée était d'activer le bore par l'anion éthylate ou triflate, tout en activant la nitrone par l'effet acide de Lewis du lanthane. Ces deux essais n'ont cependant donné aucune réaction.

Dans le même ordre d'idée, nous avons essayé les conditions proposées par Hayashi. Il utilise un sel de cuivre en quantité catalytique couplé à une base forte, pour additionner des esters arylboroniques sur des cétones.¹¹² Pour cet essai, impliquant une base forte, la benzyl benzyldène nitrone est susceptible de métallation en α ; nous avons changé de nitrone et utilisé la MiPNO, sans succès (Schéma 41).

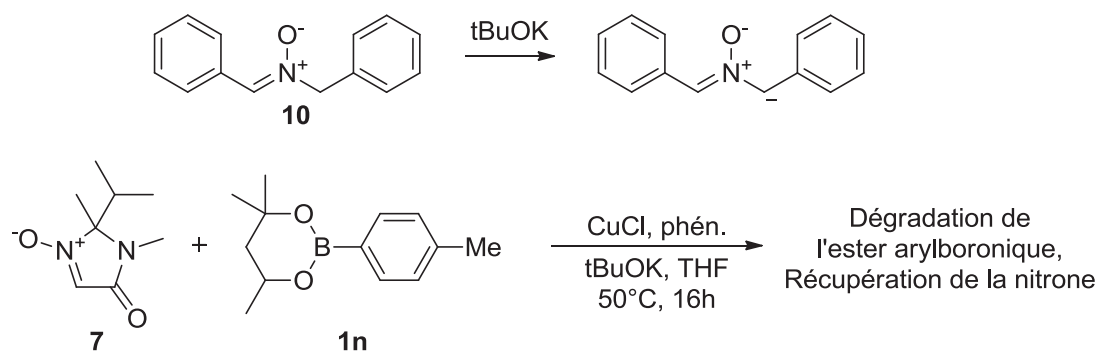


Schéma 41 Essai de catalyse au cuivre.

4.2.3.2 Méthode radicalaire

Nous nous sommes alors intéressés à une activation radicalaire de l'ester boronique. Dans un premier temps, nous avons essayé des peroxydes. Ceci fait suite à une publication de Kanai qui additionne des acétals sur des nitrones (Schéma 42).¹¹³ Il utilise un système catalytique au cuivre et active la liaison C-H des acétals par le *tert*-butyl hydroperoxyde (TBHP).

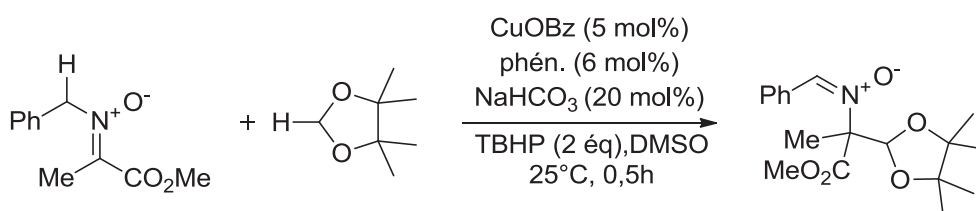


Schéma 42 Fonctionnalisation de nitrone par catalyse radicalaire (Kanai, 2008).

Lors de cette réaction, le peroxyde vient arracher l'atome d'hydrogène du cycle. Le cuivre va alors capter le radical formé et permettre son addition sur la nitrone. L'hydroxylamine formée est réoxydée par TBHP en présence de cuivre. Nous pouvions espérer dans notre cas une addition du peroxyde sur le bore pour libérer un radical aryle. Ensuite, le cuivre capterait ce radical et permettrait l'addition sur la nitrone. Etant en condition oxydante, nous pouvions espérer obtenir comme produit la nitrone arylée.

En appliquant les conditions de Kanai à MiPNO, nous n'avons eu aucune réaction (Schéma 43). En changeant de peroxyde pour le dibenzoylperoxyde, l'ester boronique se dégrade.

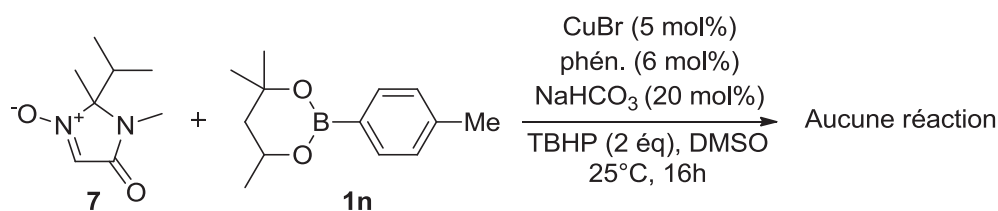


Schéma 43 Tentative d'addition sur MiPNO par voie radicalaire.

L'équipe de Demir propose d'utiliser le $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ comme agent de formation des radicaux. Ils montrent qu'il est possible de former des composés biaryle à partir d'acides arylboroniques et de benzène.¹¹⁴ En 2010, l'équipe de Demir et l'équipe de Guchhait étendent la méthodologie aux composés hétéroaromatiques grâce à l'utilisation des micro-ondes (Schéma 44).^{115,116} Comme les composés obtenus sont aromatiques, cela suggère une réoxydation après l'addition du radical aryle. Nous pouvons donc nous attendre à obtenir le composé nitronne après l'addition du radical.

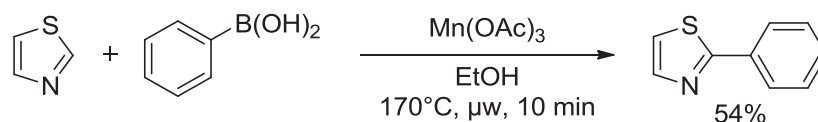


Schéma 44 Couplage d'un acide arylboronique avec un thioazole en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (Demir, 2010).

En mettant en réaction la MiPNO et des acides arylboroniques dans les conditions décrites par Demir, nous avons effectivement obtenu la nitronne arylée **11** (Schéma 45). Les rendements (déterminés par RMN ^1H) sont de l'ordre de 25 %. Ces faibles rendements peuvent s'expliquer par la formation de sous-produits comme l'imine **9**⁹⁴ ou des produits de dégradation (observés en RMN ^1H). De plus, les résultats se sont avérés difficilement reproductibles. Nous avons également tenté cette réaction avec des esters arylboroniques mais dans ce cas il n'y a aucune réaction.

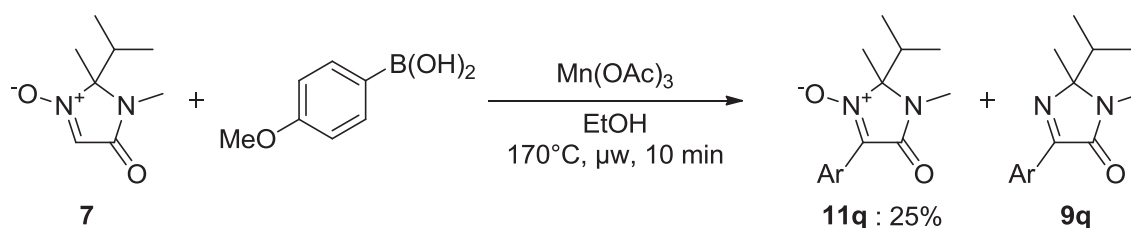


Schéma 45 Addition d'acide arylboronique sur MiPNO en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.

5. Conclusion et perspectives de la 1^{ère} partie

Nous avons montré l'intérêt et les limites du réactif MPBH pour la borylation catalysée au palladium. Ce composé a été employé dans l'optique d'avoir une source peu coûteuse de bore pour la borylation d'halogénures d'aryle. Pour des substrats riches en électrons, il est concurrentiel au PinBH. A l'inverse, pour des halogénures d'aryle pauvres en électrons, il devient nettement moins performant que PinBH, donnant majoritairement de l'hydrodéphalogenation. Les travaux récents de Murata sur le nickel montrent que la catalyse avec ce métal peut être une solution pour la borylation par MPBH. Il serait par ailleurs intéressant de vérifier si MPBH pourrait être une alternative bon marché à PinBH dans la borylation d'arènes par C-H activation.

Nous avons également développé une nouvelle méthodologie : la borylation d'iodures d'aryle par échange iode/magnésium avec piégeage *in situ*. Cette synthèse a été envisagée dans le but d'obtenir rapidement et facilement des esters arylboroniques. La méthode a l'avantage de permettre de nombreuses substitutions sur le noyau aromatique, si toutefois celles-ci sont électro-attractrices. Nous ne l'avons pas perçue à l'époque, mais cette technique peut s'étendre à des molécules sensibles comme les hétérocycles, ce qui est un plus comparé aux synthèses existantes qui sont limitées par les substitutions. De plus, cette réaction est complémentaire à la catalyse au palladium.

Cette première partie nous a permis d'obtenir de nombreux esters arylboroniques que nous avons voulu valoriser par des réactions sur des nitrones. Une touche a été obtenue par réaction radicalaire à l'aide de $Mn(OAc)_3$. Nous pourrions alors envisager de développer cette réaction. De plus, récemment, une nouvelle méthode a été décrite pour additionner des acides arylboroniques sur des *N*-oxydes de pyridine avec une catalyse à l'argent.¹¹⁷

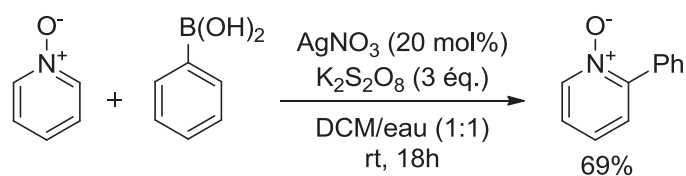


Schéma 46 Addition d'acide boronique sur le *N*-oxyde de pyridine catalysée à l'argent (Mai, 2012)

Partie 2 : Arylation directe de nitrones

Notre but initial était de développer une voie d'accès à des arylnitrones de façon plus efficace que par la voie addition magnésienne/oxydation. Ce faisant, nous souhaitions valoriser les esters arylboroniques de l'hexylène glycol de manière à promouvoir leur voie d'accès. Cependant, compte tenu des résultats pour tenter d'aryler des nitrones avec ces esters boroniques, j'ai commencé à envisager une nouvelle voie d'approche.

Les esters arylboroniques proviennent de l'halogénure d'aryle correspondant. Pourquoi alors ne pas utiliser directement les halogénures d'aryle pour aryleur notre nitronne par le biais d'une catalyse par un métal de transition (Schéma 47) ? Il s'agirait alors d'une arylation directe de nitronne.¹¹⁸ Restait à déterminer les conditions à mettre en œuvre.



Schéma 47 Réaction envisagée pour l'arylation de la MiPNO.

1. Réaction d'arylation directe : données bibliographiques

L'arylation directe, qui consiste à remplacer un proton d'une liaison C-H quelconque par un noyau aromatique, est une façon élégante et économique d'introduire un groupement aryle sur une molécule (Schéma 48).¹¹⁸

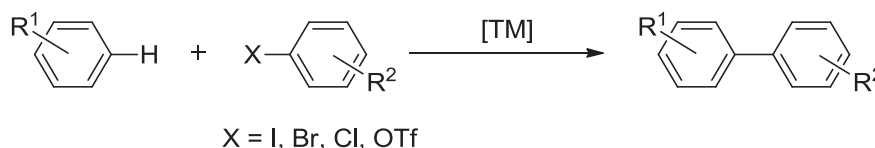


Schéma 48 Exemple d'arylation directe d'un arène.

Cette méthode a l'avantage de ne nécessiter qu'un seul précurseur préfonctionnalisé. Il y a donc un gain économique, en réduisant le nombre d'étapes mais aussi les déchets ultérieurs. De plus, le précurseur préfonctionnalisé est bien souvent un halogénure d'aryle commercial ou facilement synthétisé.

1.1 Contexte bibliographique

La première arylation directe,¹¹⁹ qui ne portait pas encore ce nom, est le couplage de Heck-Mizoroki. Le développement de cette réaction commence en 1971 par Mizoroki qui réussit un couplage catalysé au palladium entre des alcènes et l'iodobenzène (Schéma 49).¹²⁰

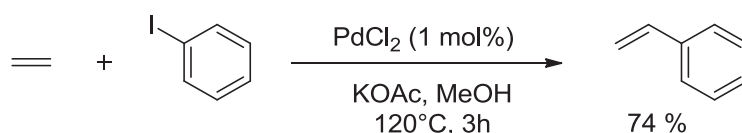


Schéma 49 Arylation pallado-catalysée d'alcène (Mizoroki, 1971).

Indépendamment, Heck montre en 1972 que divers halogénures d'aryle peuvent réagir avec des alcènes dans des conditions similaires (Schéma 50).¹²¹ Depuis, le couplage de Heck-Mizoroki a été largement étudié.¹²²

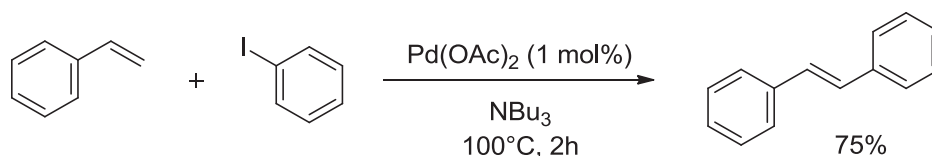


Schéma 50 Arylation pallado-catalysée du styrène (Heck, 1972).

L'autre grande réaction historique d'arylation directe est le couplage de Sonogashira.

En 1975, Cassar¹²³ et Heck¹²⁴ décrivent indépendamment l'arylation pallado-catalysée d'alcynes terminaux par des halogénures d'aryle (Schéma 51). Ils utilisent ici un palladium ligandé par la triphénylphosphine. Ce sont les premiers cas de couplages croisés mettant en jeu un catalyseur homogène au palladium.

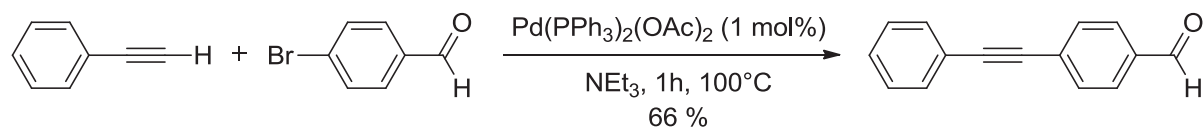


Schéma 51 Arylation pallado-catalysée d'alcyne terminal (Heck, 1975).

Durant la même année, Sonogashira observe que l'addition en quantités catalytiques d'iodure de cuivre (CuI) améliore grandement la réactivité de ces alcynes et permet leur arylation dans des conditions plus douces (Schéma 52).¹²⁵

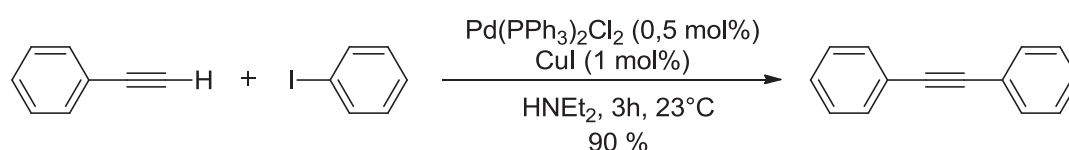


Schéma 52 Arylation d'alcyne terminal catalysée par le couple Palladium/Cuivre (Sonogashira, 1975).

En 1982, Ames présente le premier exemple d'arylation intramoléculaire d'arène catalysée au palladium pour former des indolocinnolines (Schéma 53).¹²⁶

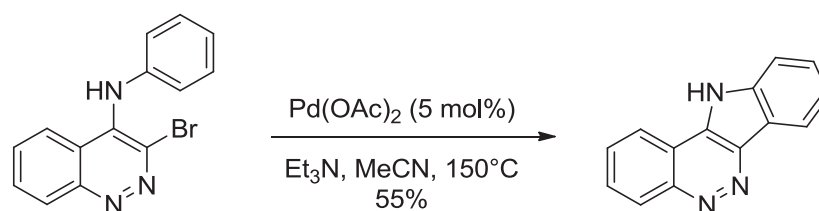


Schéma 53 Premier exemple d'arylation directe intramoléculaire d'arène (Ames, 1982).

La même année, Sakai décrit l'arylation directe intramoléculaire d'isoxazoles (Schéma 54).¹²⁷

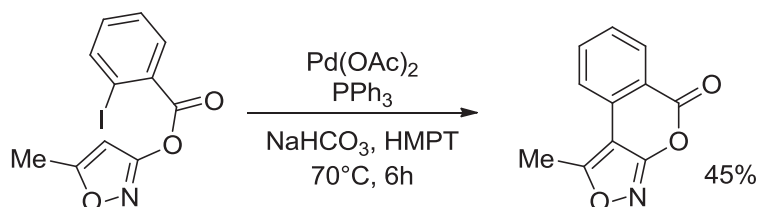


Schéma 54 Arylation directe intramoléculaire d'isoxazole (Sakai, 1982).

Cette méthodologie a été reprise par de nombreuses équipes pour la synthèse de molécules naturelles. Par exemples, Harayama utilise cette voie pour la synthèse d'alcaloïdes

(Schéma 55).¹²⁸ Il positionne les deux noyaux par liaison peptidique et réalise ensuite le couplage.

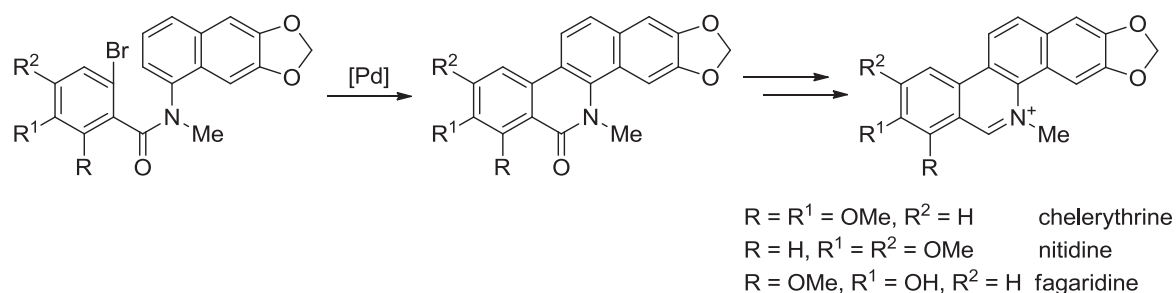


Schéma 55 Arylation directe intramoléculaire comme étape clé vers des alcaloïdes (Harayama, 2005).

Bringmann a utilisé également cette méthode dans le cas de la korupensamine A (Schéma 56). Ici, les deux parties de la molécule sont reliées entre elles par un pont lactone qui va être coupé dans la suite de la synthèse.¹²⁹

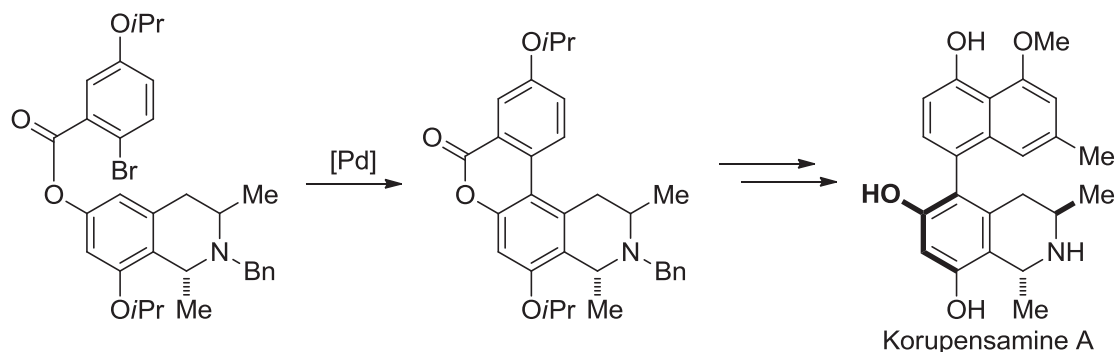


Schéma 56 Arylation directe intramoléculaire comme étape clé vers la Korupensamine A (Bringmann, 2000).

On voit au travers de ces deux exemples que c'est une stratégie très efficace pour la synthèse de composés naturels avec une régiosélectivité totale. De plus, les fragments à lier sont associés par des réactions simples (estérification, amidation, ...).

En 1985, l'équipe d'Ohta décrit la première arylation directe intermoléculaire. Cette réaction est réalisée avec des indoles par des chloropyrazines.¹³⁰ Les mêmes chercheurs montreront plus tard que la régiosélectivité est contrôlable en fonction de la substitution de l'azote. Ils peuvent alors choisir une fonctionnalisation en C-2 ou C-3 sélectivement (Schéma 57).¹³¹

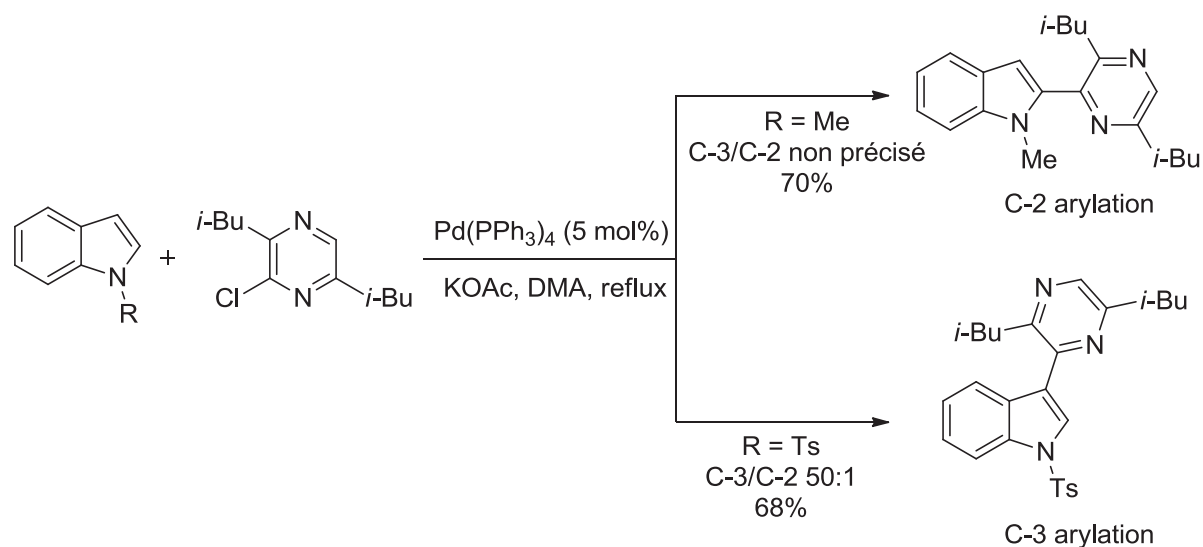


Schéma 57 Arylation directe intermoléculaire avec contrôle de la régiochimie (Ohta, 1985 et 1989).

Tous ces exemples montrent l'évolution historique menant à l'arylation directe de cycles hétéroaromatiques. Dans une recherche, par analogie, de conditions susceptibles d'être transposées à l'arylation directe de MiPNO, qui n'est pas aromatique, nous avons d'abord considéré les cas d'arylation directe d'hétérocycles non-aromatiques.

1.2 Arylation directe de composés non-aromatiques

Les exemples de ce type sont rares et seulement trois références sont ressorties de la recherche bibliographique. On trouve les travaux de l'équipe d'Ellman qui a arylé une oxazoline par une catalyse au rhodium (Schéma 58).¹³²

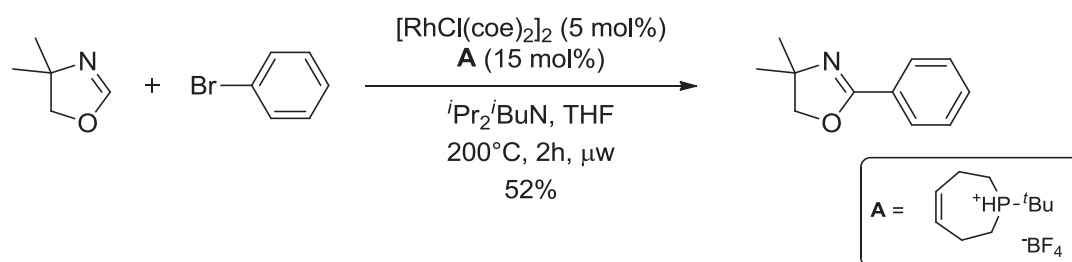


Schéma 58 Arylation d'une oxazoline catalysée au rhodium (Ellman, 2008).

Ellman a également travaillé sur des benzotriazépines. Il a effectué leur arylation par une catalyse au cuivre en utilisant la méthode de Daugulis.¹³³

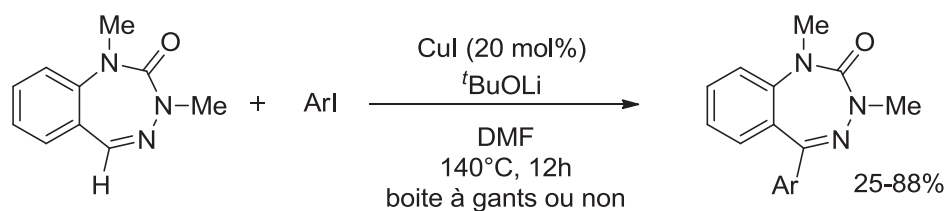


Schéma 59 Arylation directe d'une benzotriazépine catalysée au cuivre (Ellman, 2009).

Enfin, Ackermann présente en 2011 l'arylation d'oxazolines par une catalyse au palladium (Schéma 60).¹³⁴

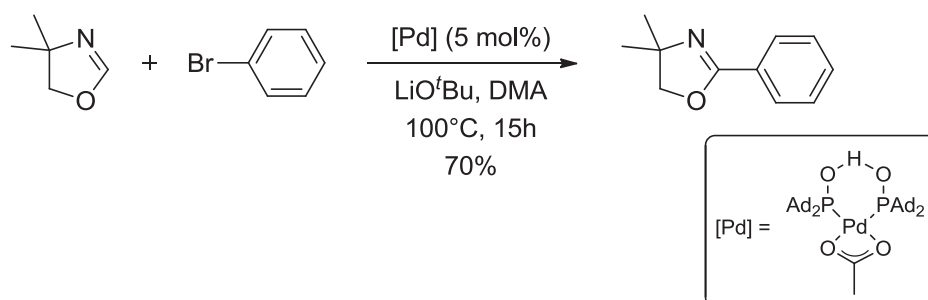


Schéma 60 Arylation d'une oxazoline catalysée au palladium (Ackermann, 2011).

Ces exemples de structures non-aromatiques étant rares, nous avons élargi notre recherche bibliographique à l'arylation de liaisons C=N dans des composés hétéroaromatiques.

1.3 Les composés hétéroaromatiques

Dès le début de ces recherches, de nombreuses structures hétérocycliques ont été étudiées, aussi bien en intramoléculaire qu'en intermoléculaire (Figure 11). C'est au début des années 1990 que cette chimie va se développer avec principalement des catalyses au palladium.

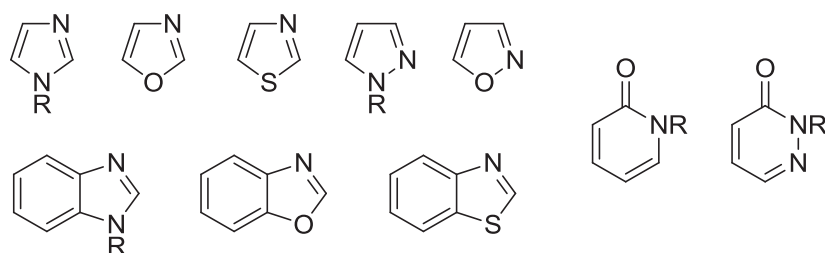


Figure 11 Exemples de structures hétérocycliques étudiées.

Ohta réalise en 1992 l'arylation directe en position C-2 des benzoxazole et benzothiazole (Schéma 61).¹³⁵

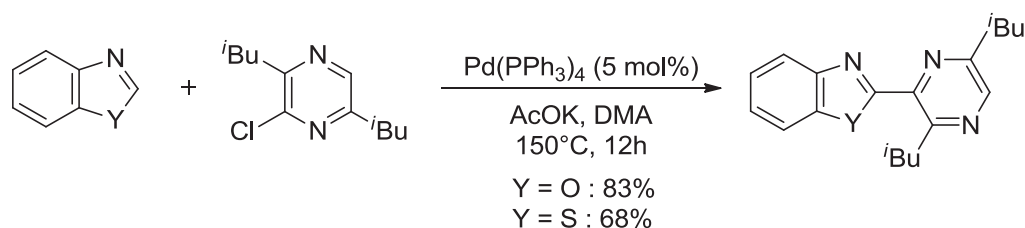


Schéma 61 Exemple d'arylation directe du benzoxazole et du benzothiazole (Ohta, 1990).

En 1994, Miura a montré sur une réaction de carbonylation pallado-catalysée d'un iodure d'aryle, l'effet positif d'une stœchiométrie de CuI.¹³⁶ Dans le même ordre d'idée, il applique ces résultats aux arylations directes ce qui lui permet d'améliorer la réactivité d'azoles ou thiazoles (Schéma 62).¹³⁷

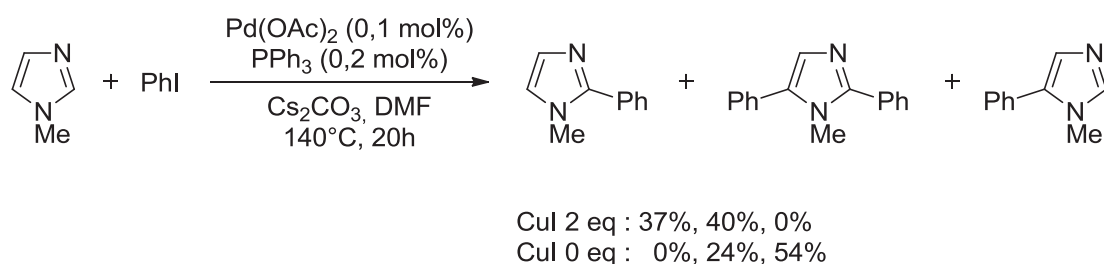


Schéma 62 Effet de CuI sur une arylation directe d'imidazole.

Hoarau a réalisé l'arylation directe d'oxazoles et montre qu'en choisissant le bon ligand, il est possible d'orienter la régiosélectivité de la réaction sans ajout de sel de cuivre (Schéma 63).¹³⁸

Partie 2 : Réaction d'arylation directe : données bibliographiques

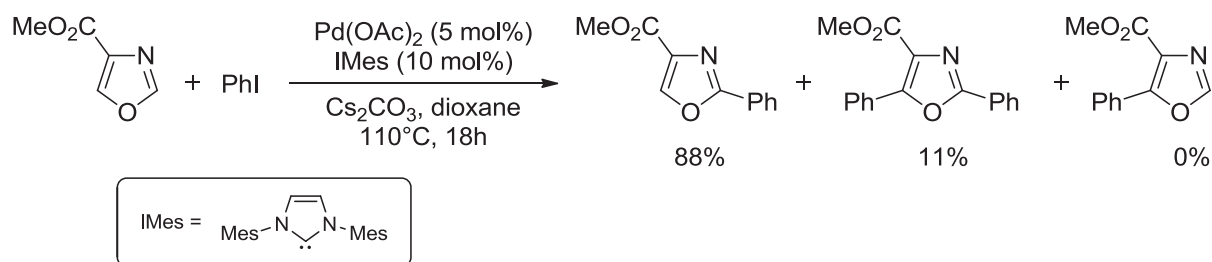


Schéma 63 Arylation d'oxazoles.

Des bromures ou des chlorures d'aryle peuvent également être engagés dans ce type de réaction. Comme exemple, on peut citer le travail conjoint des équipes de Doucet et de Hoarau (Schéma 64). De plus, ils apportent à la réaction une amélioration en utilisant un solvant « vert » : le diéthylcarbonate.¹³⁹

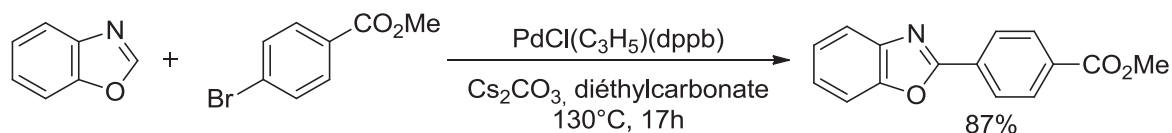


Schéma 64 Arylation directe de benzoxazole avec des bromures d'aryle.

Pour les chlorures d'aryle, le travail de Daugulis est un bon exemple (Schéma 65).¹⁴⁰

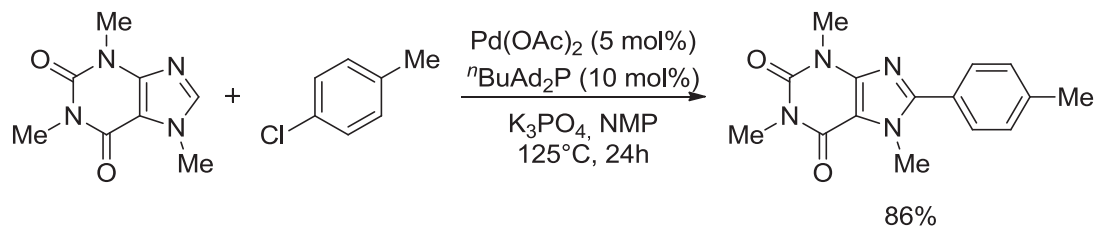


Schéma 65 Arylation directe de caféine par un chlorure d'aryle.

Dans les dix dernières années, plusieurs équipes ont commencé à s'intéresser à la possibilité d'utiliser d'autres métaux que le palladium. Ainsi, par exemple, une catalyse au rhodium a été décrite en 2008 par Ellman, qui réalise l'arylation de divers composés hétéroaromatiques. (Schéma 66).¹³²

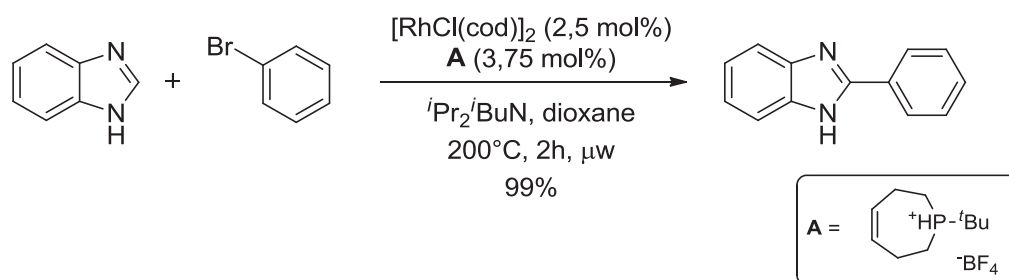


Schéma 66 Arylation directe au rhodium (Ellman, 2008).

Le nickel a aussi été représenté au travers des travaux de Miura (Schéma 67, Eq 1)¹⁴¹ et d'Itami (Schéma 67, Eq 2)¹⁴² en 2009.

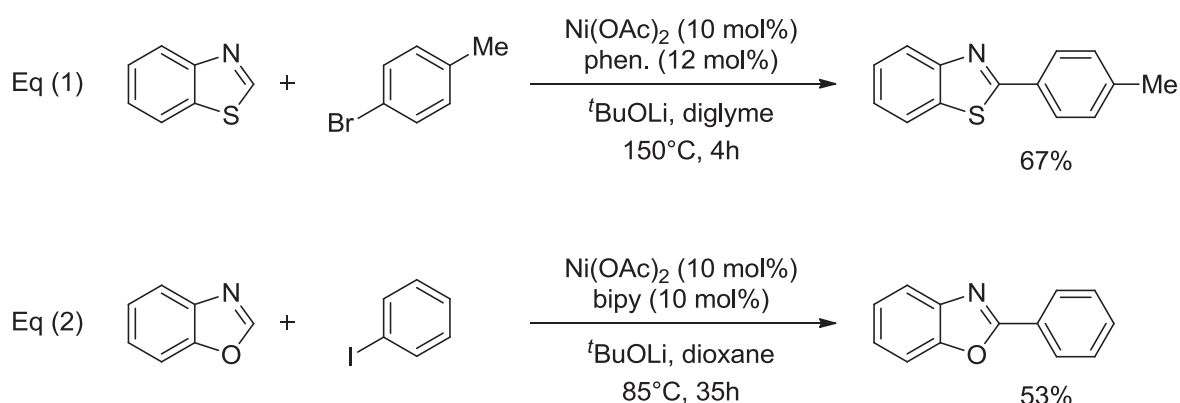


Schéma 67 Arylation directe catalysée au nickel.

On trouve également des catalyses au cuivre, comme le montrent Daugulis¹⁴³ et You.¹⁴⁴ Ceci est en particulier valable pour les *N*-oxydes de pyridine (Schéma 68).

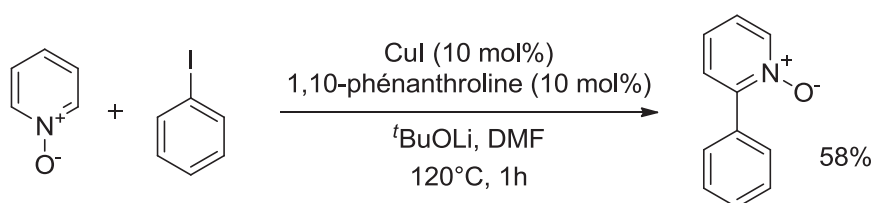


Schéma 68 Arylation catalysée au cuivre d'un *N*-oxyde de pyridine (Daugulis, 2008).

La pyridine a été l'un des substrats les plus difficiles à aryler, cependant des méthodes ont été décrites récemment. Tout d'abord en 2000, l'équipe de Sasson développe une catalyse au palladium dans l'eau. Bien qu'ils n'observent que de la C-2 arylation, les rendements sont moyens du fait d'une faible conversion et de nombreux sous-produits (Schéma 69).¹⁴⁵

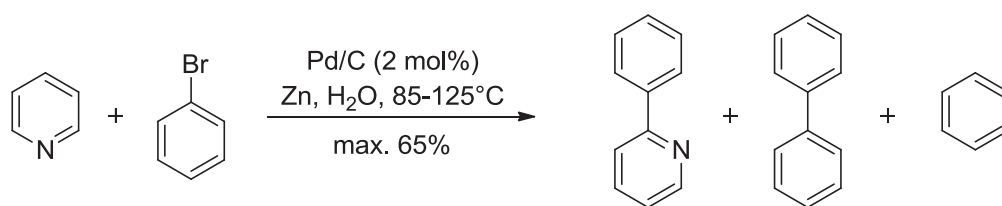


Schéma 69 Arylation directe en C-2 de la pyridine (Sasson, 2000).

Puis, en 2005, Fagnou a proposé une solution élégante au problème. Il suggère d'utiliser un *N*-oxyde de pyridine pour augmenter la réactivité du proton en α . Il obtient ainsi une régiosélectivité totale en C-2 et de très bons rendements (Schéma 70).¹⁴⁶

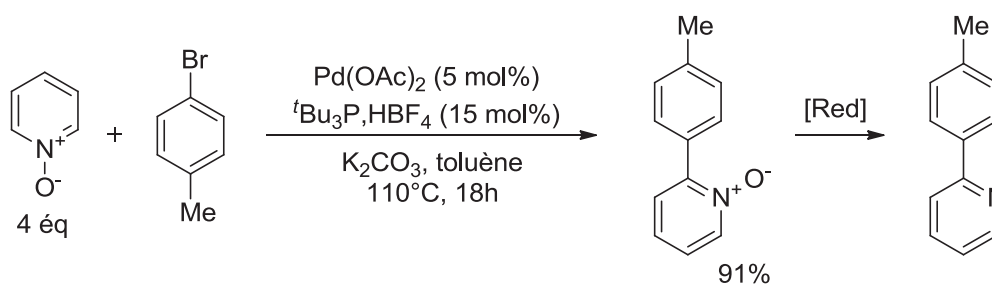


Schéma 70 Arylation directe du *N*-oxyde de pyridine (Fagnou, 2005).

Au vu de ces exemples, en particulier ceux concernant les *N*-oxydes de pyridine, notre nitrone était a priori une bonne candidate pour une arylation directe. En effet, une nitrone cyclique ressemble fortement à un *N*-oxyde de pyridine si l'on met l'aromaticité de ce dernier de côté. De plus, vus sous l'angle opposé, les *N*-oxydes de pyridine se comportent très largement comme des nitrones : ils subissent des additions nucléophiles¹⁴⁷ de magnésiens ou des cycloadditions 1,3-dipolaires.¹⁴⁸⁻¹⁵¹

Pour réaliser cette réaction sur notre nitrone MiPNO, nous avons donc choisi de nous inspirer des résultats des *N*-oxydes de pyridine. Deux systèmes catalytiques ont été proposés pour ces molécules : l'un au cuivre, l'autre au palladium. La voie au cuivre étant limitée aux iodures d'aryle, nous nous sommes focalisés sur la seconde. Ci-dessous, nous détaillerons la littérature sur la C-H arylation pour tenter de déterminer des indices sur les conditions réactionnelles susceptibles de mener à de bons résultats.

1.4 Arylation de nitrones : choix des conditions initiales

L'objectif premier est donc de réaliser l'arylation directe de la nitrone cyclique MiPNO. MiPNO est un bon substrat pour cette étude parce qu'elle ne présente qu'un seul proton éventuellement labile, celui de la fonction nitrone. MiPNO offre aussi l'avantage d'être thermiquement stable. On envisagera par la suite une extension aux nitrones en général. Pour ce faire, il faut établir des conditions initiales de réaction, et, bien sûr, les optimiser ultérieurement.

De nombreux paramètres entrent en compte pour ce type de réaction catalysée. Il s'agit donc de se pencher sur la source de palladium à utiliser, et quel ligand lui associer. Le solvant sera aussi très important, en particulier en fonction de la base choisie. Le solvant sera également déterminant pour le choix de la température. Enfin, il faudra considérer différents additifs.

1.4.1 Source de palladium

Dès les début de l'utilisation du palladium en arylation directe, le métal a été introduit aussi bien sous forme de Pd⁰ que de Pd^{II}.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Dans le premier cas, il s'agit le plus souvent de Pd(TPP)₄. Dans le second, Pd(OAc)₂ est en général utilisé, en particulier dans les exemples les plus récents, mais l'on trouve aussi l'utilisation de PdCl₂ ou son complexe PdCl₂(TPP)₂.¹⁵⁵

Si on s'intéresse plus particulièrement à l'arylation directe de *N*-oxydes d'hétérocycles aromatiques azotés, qui est en grande partie le travail de l'équipe de Fagnou, les auteurs utilisent du Pd(OAc)₂ dans la majorité des cas.¹⁵⁶ Ceci peut être justifié par leurs premières études sur les *N*-oxydes de pyridine où les auteurs annoncent avoir les meilleurs rendements avec du Pd(OAc)₂, comparé aux autres sources de palladium.¹⁴⁶ En outre, dans une étude mécanistique, Fagnou montre l'importance de l'ion acétate dans les états de transition.¹⁵⁷

1.4.2 Le ligand

Comme nous avons pu le voir, le ligand est une part très importante du catalyseur. Il existe un choix très large de ligands et il est difficile de rationaliser leurs effets étant donné le nombre important de paramètres dans chaque réaction.

Lors de sa première description sur les *N*-oxydes de pyridines, Fagnou a utilisé la tri-*tert*-butylphosphine sous forme de $t\text{Bu}_3\text{P}, \text{HBF}_4$.¹⁴⁶ Il avait été montré que cette trialkylphosphine encombrée est très efficace lors de couplage ou d'arylation directe pour d'autres composés hétéroaromatiques (Schéma 71).^{158,159}

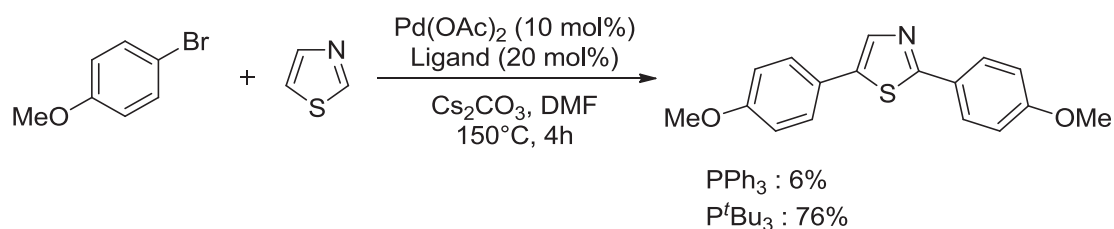
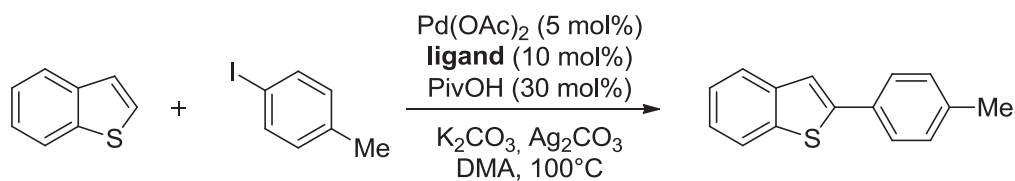


Schéma 71 Efficacité de la P^tBu₃ sur l'arylation directe.

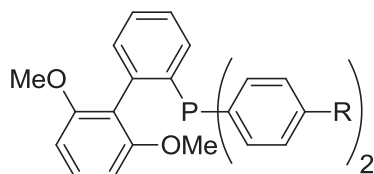
Cependant ce qui est vrai dans un cas peut l'être moins dans un autre. En étudiant plusieurs réactions, on se rend compte que le choix du ligand va être dépendant du substrat ou de la position à aryle sur ce substrat.¹⁵⁶ Ainsi, dans le cas du benzothiophène, Fagnou montre qu'une phosphine pauvre en électrons accélère nettement la réaction. Il compare pour cela un ligand de Buchwald, la S-Phos, à des analogues portant des phényles (Schéma 72).¹⁶⁰

Partie 2 : Réaction d'arylation directe : données bibliographiques



Ligand :

- 1 : R = H
- 2 : R = F
- 3 : R = CF₃



S-Phos :

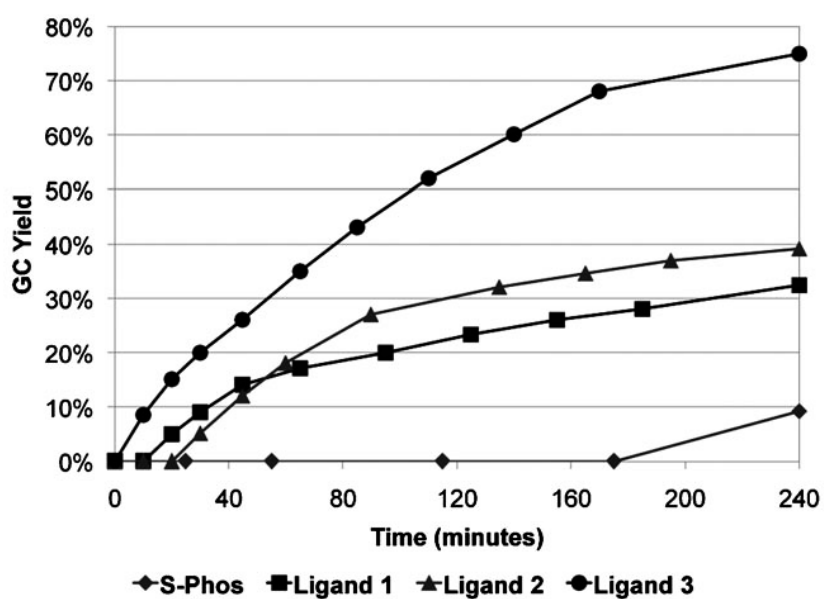
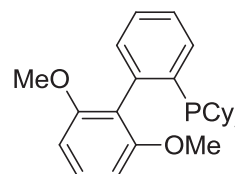


Schéma 72 Effet du ligand sur l'arylation directe d'un benzothiophène.

Il en va de même pour les composés *N*-oxydes. Alors que pour le *N*-oxyde de pyridine Fagnou opte pour la ^tBu₃P₂HBF₄, dans l'exemple suivant (Schéma 73) le ligand le plus efficace est une triarylphosphine.¹⁵⁶

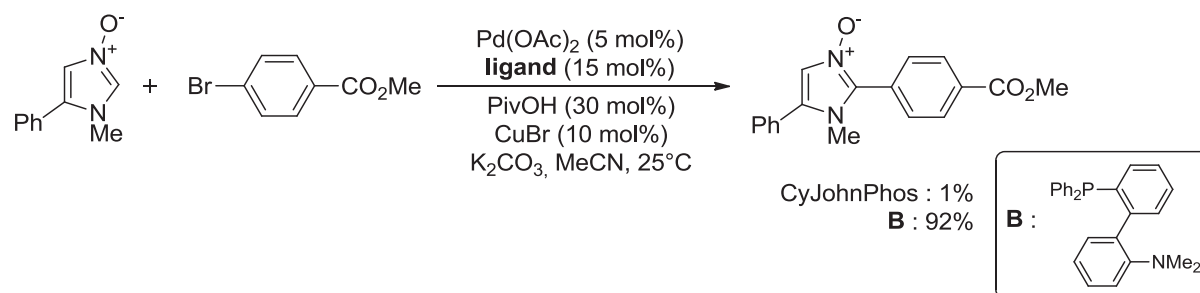


Schéma 73 Influence du ligand dans le cas des *N*-oxydes d'imidazole.

Pour ce qui est des oxazolines, Ackermann réalise une étude du catalyseur et montre que celui qu'il prépare donne les meilleurs rendements pour ce type de substrats et dans leurs conditions de réaction (la base utilisée est un alcoolate et non un carbonate). Ce catalyseur se compose d'un palladium au degré d'oxydation deux, ligandé par un acétate et deux oxydes de phosphine bis-adamantyl-phosphine (Schéma 74).¹³⁴

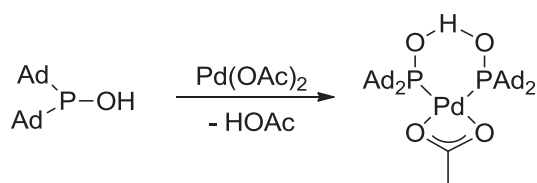


Schéma 74 Formation du complexe utilisé pour l'arylation d'oxazoline.

Il est donc bien difficile de déterminer quel ligand sera le plus adapté à notre réaction. A priori, nous allons opter pour une phosphine, dont il faudra essayer différentes familles. Il sera envisageable d'essayer d'autres types de ligand comme des NHC.

Se pose ensuite la question du nombre d'équivalents de ligand par rapport au métal. Usuellement, les réactions catalysées au palladium sont réalisées avec un à trois équivalents de ligand par rapport au métal. Une rapide comparaison sera donc nécessaire.

1.4.3 Base et solvant

Pour les arylation directes, les bases utilisées sont le plus souvent des carbonates, et le plus important va être le cation associé au carbonate. En fonction de ce dernier, on va pouvoir observer de grandes différences de réactivité selon l'halogénure d'aryle choisi et le solvant

utilisé. Pour ce dernier, on rencontre deux grandes classes : des solvants aromatiques (xylène et toluène) et des solvants polaires aprotiques (DMF, DMAc) ou encore le dioxane.¹⁶¹

Le solvant et la base sont en quelque sorte indissociables. Du premier va découler la solubilité de la seconde et donc la réactivité globale du système. Par exemple, l'étude de Miura ci-dessous montre que le carbonate de césium donne, dans le DMF, de bien meilleurs résultats que celui de potassium pour les iodures d'aryles. A contrario, il montre que pour les bromures d'aryle, il n'y a pas grandes différences entre le carbonate de potassium ou de césium (Tableau 8).¹³⁷

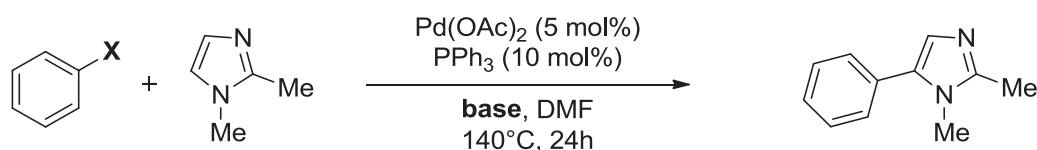


Tableau 8 Influence du contre ion de la base.

Entrée	X	Base	Rendement (%)
1	I	Cs ₂ CO ₃	83
2	Br	Cs ₂ CO ₃	83
3	I	K ₂ CO ₃	59
4	Br	K ₂ CO ₃	90

Il explique cette observation par l'iodure de potassium. Les iodures peuvent coordonner le palladium et le rendre ainsi inactif. KI est beaucoup plus soluble que KBr, CsBr ou CsI dans le DMF (respectivement 1,55 ; 0,065 ; 0,024 ; 0,23 mol.dm⁻³).¹³⁷ Nous avons donc une baisse radicale de réactivité quand le couple iodure d'aryle/carbonate de potassium est utilisé dans le DMF. On retrouve ce cas dans plusieurs publications récentes.^{162,163}

Dans la même idée d'une interaction base/solvant, une étude d'Hoarau sur l'arylation d'oxazoles montre qu'en fonction du solvant et de la base employés, la régiosélectivité varie. Il explique cette différence par la variation de la basicité du carbonate en fonction du solvant (Schéma 75).¹⁶⁴

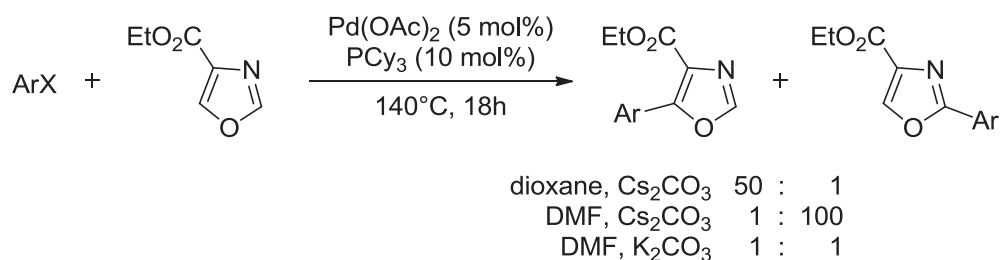


Schéma 75 Effet du couple base/solvant sur la régiosélectivité.

Dans certains cas, nous pouvons rencontrer l'utilisation d'une base plus forte de type alcoolate. Par exemple, l'équipe de Piguel utilise ^tBuOLi pour l'arylation d'oxazoles (Schéma 76).¹⁶⁵ Les autres bases testées (Cs₂CO₃, K₃PO₄, Et₃N, ^tBuOK et ^tBuONa) ne donnent pas le produit désiré.

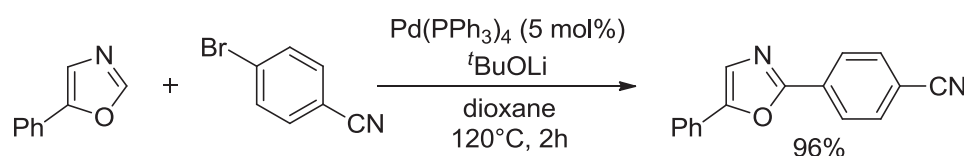


Schéma 76 Utilisation de ^tBuOLi comme base.

De même, Ackermann utilise le ^tBuOLi pour l'arylation des oxazolines. Le choix s'est fait après une étude sur différentes bases et seule celle-ci donne le produit voulu, les autres (carbonates ou phosphates) n'amenant aucune réaction.¹³⁴

Le choix du solvant va également dépendre de la température à laquelle on souhaite effectuer la réaction. On peut distinguer deux types de conditions : celles dites douces et les autres. Pour les premières, les auteurs essaient généralement de faire la réaction à l'ambiante ou ne pas dépasser les 50°C en moyenne. Ceci peut permettre un gain énergétique et éviter de possibles dégradations si le substrat est sensible à haute température. Ce choix nécessite cependant d'avoir des substrats réactifs et des catalyseurs performants.

Le choix peut aussi être fait de se placer à plus haute température. En général, on va alors choisir la température de reflux du solvant. Il est aussi possible d'envisager de dépasser le point d'ébullition à pression atmosphérique si on se place dans des conditions de tubes scellés en particulier lors de l'utilisation de la technologie micro-onde.^{166,167} Se placer à haute température peut permettre d'accélérer les réactions et ainsi de diminuer la quantité de catalyseur nécessaire.¹⁶⁸

1.4.4 Les additifs

En plus des composants habituels, il est possible d'ajouter des additifs aux systèmes catalytiques. Pour les arylations directes catalysées au palladium, principalement deux composés sont utilisés : des acides carboxyliques et des sels de cuivre.

Fagnou fut l'un des premiers à décrire l'utilisation d'acides carboxyliques comme additifs dans des arylations. Ces additifs peuvent être ajoutés en quantité stœchiométrique ou catalytique. Après un screening de différents acides, il conclut que le plus efficace est l'acide pivalique (Tableau 9).¹⁶⁹

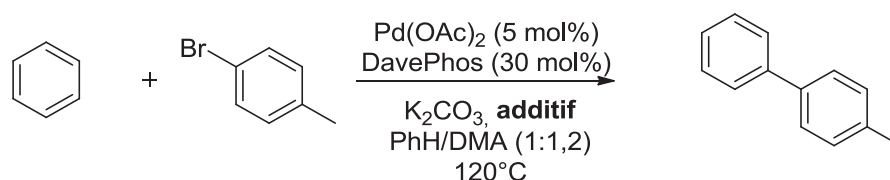


Tableau 9 Comparatif des différents acides carboxyliques.

Additif (quantité)	Rendement (%)
AcOH (30 mol%)	11
EtCO ₂ H (30 mol%)	6
ⁱ PrCO ₂ H (30 mol%)	13
PivOH (30 mol%)	82

Cet effet positif se confirme par des études postérieures où il démontre qu'une quantité catalytique est suffisante et utilisera cet additif dans des réactions d'arylation directe d'hétérocycles aromatiques (Figure 12).¹⁷⁰ De nos jours, on trouve de nombreuses réactions utilisant un acide carboxylique comme additif, comme le montre une revue récente d'Ackermann.¹⁷¹

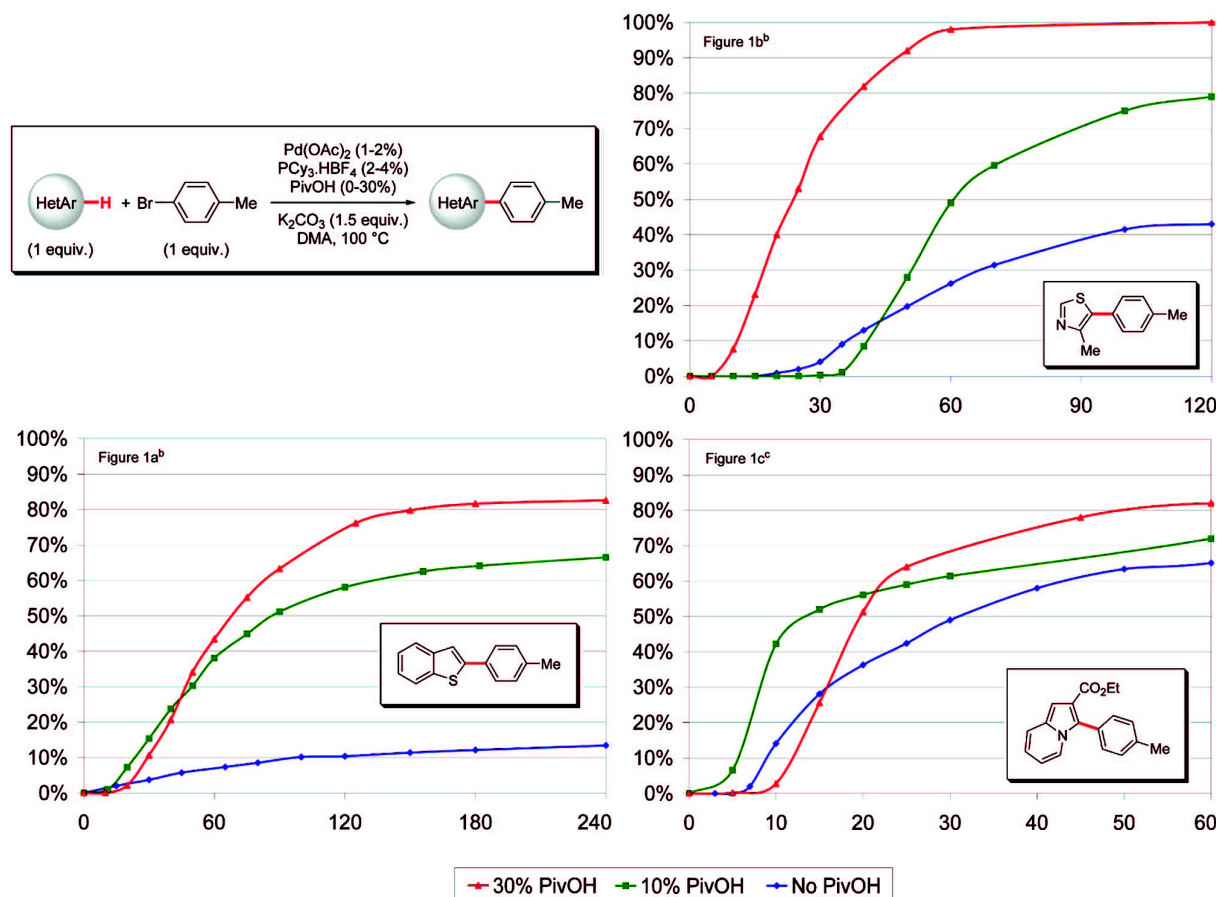


Figure 12 Effet de l'acide pivalique sur différentes réactions d'arylation directe.

L'acide pivalique peut donc améliorer grandement l'efficacité d'une réaction d'arylation, en particulier lorsque la base est peu soluble dans le solvant. Il est supposé faciliter alors les échanges de protons entre les différentes phases.

Un autre additif possible est un sel de cuivre et on peut trouver plusieurs exemples d'arylation utilisant du cuivre en tant qu'additif stœchiométrique ou catalytique, sans qu'il y ait de réelle rationalisation.¹⁷²

Par exemple, on trouve cet additif dans le travail de l'équipe de Rossi et Bellina pour qui il apporte une accélération conséquente à la réaction (Schéma 77).¹⁷³

Partie 2 : Réaction d'arylation directe : données bibliographiques

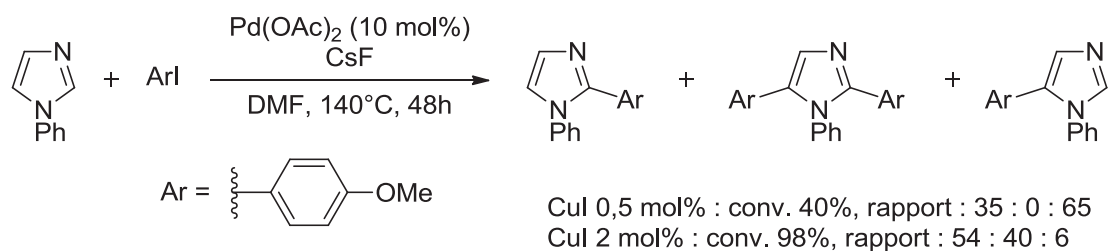


Schéma 77 Amélioration de la cinétique par le cuivre.

L'équipe de Huang utilise également une quantité catalytique de cuivre (Schéma 78).¹⁷⁴

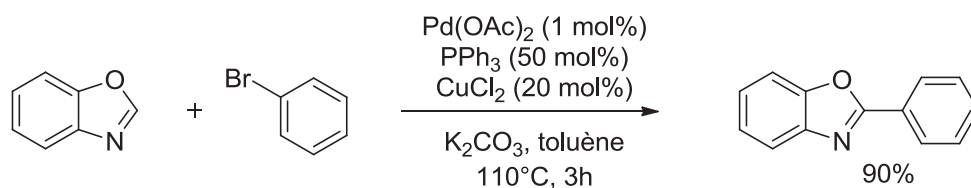


Schéma 78 Utilisation de quantités catalytiques de cuivre.

De même, Mori montre que l'on peut aryle sélectivement la position C-2 d'un thiazole, en ajoutant une quantité catalytique de cuivre (Schéma 79).

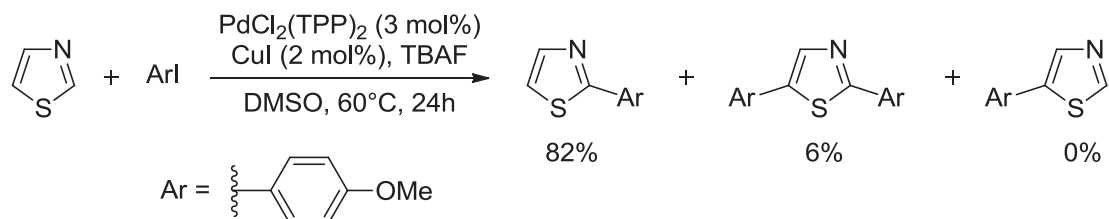


Schéma 79 Arylation directe sélective d'un thiazole par ajout de cuivre catalytique.

Toutefois, les exemples de cocatalyse en arylation directe restent rares. L'examen de la littérature laisse penser que l'ajout de cuivre est testé lorsque les conditions initiales ne donnent pas des résultats satisfaisants, ou que les auteurs pensent à un empoisonnement du catalyseur. C'est d'ailleurs le cas dans une publication de Fagnou, où l'un des substrats empoisonne le catalyseur. Il ajoute alors du CuCN comme contrepoison (Schéma 80).¹⁷⁵

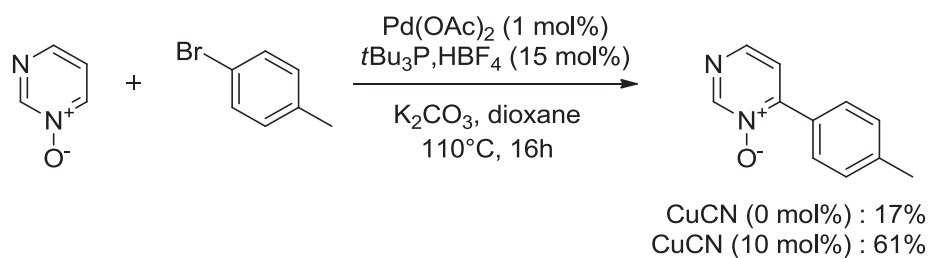


Schéma 80 Effet du cuivre comme contrepoison.

1.4.5 Conclusion : nos choix initiaux

Après avoir survolé les conditions courantes utilisées pour des arylations directes, nous avons choisi de travailler dans un premier temps avec les conditions décrites par Fagnou dans le cas des *N*-oxydes de pyridine : Pd(OAc)₂, tBu₃P, HBF₄, K₂CO₃, toluène, 110°C. En plus de donner de bons résultats pour l'arylation directe de substrats relativement proches des nitrones, ces conditions restent simples à mettre en œuvre avec des réactifs courants.

Dans le cas où ces conditions initiales s'avéraient perfectibles, au vu du nombre de paramètres qu'il est possible de faire varier et du nombre conséquent d'exemples d'arylation directe d'hétérocycles, nous aurons une grande latitude pour optimiser la réaction.

2. Résultats et discussion : 1^{ère} étude

Comme annoncé précédemment, nous avons choisi d'utiliser les conditions de Fagnou¹⁷⁶ et de les appliquer à notre nitroène MiPNO. Comme partenaire d'arylation, nous voulions un arène électroniquement neutre (ni enrichi, ni appauvri en électron) et parasubstitué pour faciliter la lecture des spectres RMN. Nous avons donc choisi le 4-bromotoluène (Schéma 81).

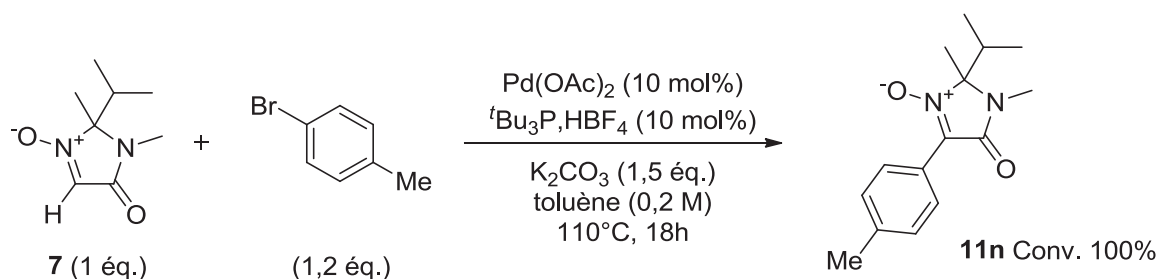


Schéma 81 Premier essai d'arylation directe sur la nitroène MiPNO.

Ce premier essai a donné une conversion totale de la nitroène et le produit obtenu était bien le produit souhaité. De ce premier résultat prometteur, nous nous sommes alors posé la question d'améliorer les conditions.

Je vais vous présenter par la suite deux études réalisées. La première nous a permis de dégager certaines tendances mais a dû être remise en cause suite à l'apparition de problèmes de non-reproductibilité. La seconde, en se basant sur les résultats de la première, a permis d'établir un mode opératoire donnant des résultats reproductibles et nous a permis d'étudier le mécanisme de la réaction.

2.1 Optimisation des conditions

2.1.1 Le catalyseur

Il nous a semblé que le point important était de diminuer la quantité de palladium. En effet, 10 mol% en palladium est une quantité incompatible avec une réaction à échelle préparative. Le point négatif de cette diminution est que la cinétique de la réaction (déjà lente) va diminuer. Pour y remédier, nous avons envisagé d'opérer à plus haute température.

Afin de garder les mêmes conditions que l'essai préliminaire, il nous fallait dépasser la température d'ébullition du solvant. Nous nous sommes alors tournés vers la technologie micro-onde. Le toluène est un solvant qui absorbe mal les micro-ondes et il s'est avéré difficile de dépasser 150°C dans notre milieu réactionnel. Cette température a donc été notre point de départ. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la quantité de palladium nécessaire (Tableau 10).

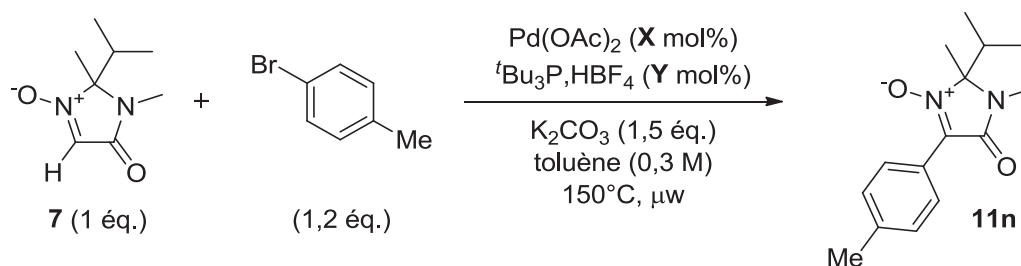


Tableau 10 Choix des conditions micro-ondes.

Entrée	X (mol%)	Y (mol%)	Durée (h)	Conv. (%) ^a
1	10	10	0,5	90
2	10	10	1	99
3	2	2	1	41
4	1	1	1	20

a. Conversions déterminées par RMN ¹H avec étalonnage interne à l'iodoforme.

Nous avons d'abord vérifié qu'à cette température nous n'observions pas de dégradation des réactifs et/ou produits. Lors de cet essai nous n'avons pas constaté de produits de dégradation, la conversion est simplement incomplète mais la sélectivité en produit d'arylation **11n** est totale (Tableau 10, Entrée 1). Nous avons alors augmenté la durée

de réaction à une heure, et nous avons obtenu une conversion totale (Tableau 10, Entrée 2). Il faut rappeler ici que l'appareil micro-onde utilisé nécessite de stopper le chauffage et donc la réaction pour pouvoir prélever un échantillon à des fins d'analyse. Or, nous avons constaté que la réaction catalytique ne repart plus après avoir été refroidie. Dès lors, il nous a fallu fixer un temps de réaction. Nous avons choisi des durées d'une heure, pour pouvoir comparer les vitesses de réaction.

Comme nous pouvions nous y attendre, la diminution de la quantité de catalyseur provoque une baisse de la conversion pour le même temps de réaction (Tableau 10, Entrées 3 et 4). La conversion à 1 mol% de palladium étant faible, nous avons choisi de travailler avec 2 mol%. Comme ces essais sont réalisés sur 1 mmol de nitron, cela permet également un minimum de précision lors de la pesée du métal et du ligand.

Dès lors, nous nous sommes intéressés à la nature du système catalytique. Nous avons fait varier la source de palladium et le ligand (Tableau 11).

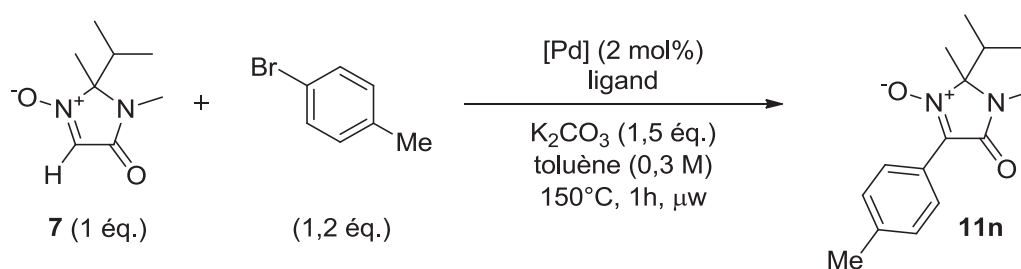


Tableau 11 Etude de la source de palladium et du ligand.

Entrée	[Pd]	Ligand	mol% de ligand	Rdt (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	^t Bu ₃ P, HBF ₄	2	41
2	Pd(OAc) ₂	^t Bu ₃ P, HBF ₄	4	54
3	Pd(OAc) ₂	S-Phos	2	49
4	Pd(OAc) ₂	X-Phos	2	62
5	Pd ₂ (dba) ₃	X-Phos	2	41
6	PdCl ₂ (TPP) ₂	-	2	19
7	Pd(OH) ₂ /C	-	-	0

a. Rendements déterminés par RMN ¹H avec étalonnage interne à l'iodoforme.

Mettre deux fois plus de ligand que de métal semble améliorer légèrement le rendement mais pas radicalement (Tableau 11, Entrée 2). En utilisant un ligand de Buchwald supposé mieux stabiliser le palladium, on observe également une amélioration, nette dans le cas de X-Phos (Tableau 11, Entrées 3 et 4). Le Pd⁰ semble donner de moins bon résultats que le Pd^{II} (Tableau 11, Entrées 4 et 5). Une phosphine pauvre en électrons est peu favorable à la réaction (Tableau 11, Entrée 6). L'utilisation d'un catalyseur supporté aurait pu être intéressante pour éviter une contamination du produit par le métal, c'est pourquoi nous avons essayé le Pd(OH)₂/C mais sans résultat (Tableau 11, Entrée 7).^{177,178}

Dans notre cas, les ligands de Buchwald qui favorisent les différentes étapes du cycle catalytique, améliorent assez nettement le rendement. Nous avons alors choisi de poursuivre l'étude avec le couple Pd(OAc)₂ et S-Phos à 2 mol% (S-Phos plutôt que X-Phos n'est pas un choix raisonné : nous avons un stock de S-Phos).

2.1.2 La base

Le carbonate de potassium, qui fonctionne dans notre premier essai, est une base faible sans grand inconvénient. Nous nous sommes donc contentés de vérifier que d'autres bases faibles simples ne conduisaient pas à des réactions plus rapides ou plus propres (Schéma 82).

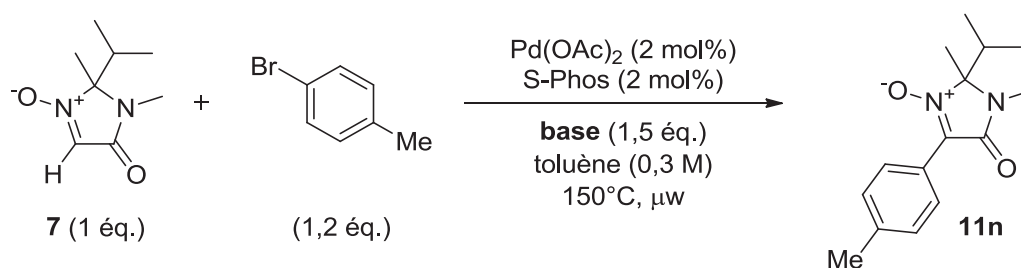


Schéma 82 Conditions pour le screening de la base.

Nous avons testé la triéthylamine avec l'idée d'une base faible et soluble. Il n'y a aucune réaction. Puis, comme Fagnou préconise l'emploi d'acide carboxylique comme additif et montre l'importance d'un reste acétate sur le palladium,¹⁵⁷ nous avons testé l'acétate de sodium. Là encore, il n'y a aucune réaction. Enfin, le phosphate de potassium permet la réaction aussi bien que le carbonate. Nous en sommes donc restés au carbonate de potassium (qui a une masse molaire plus faible que le phosphate de potassium).

2.1.3 Le solvant

Une des possibles limitations de la réaction peut être la faible solubilité de la base, et/ou des autres espèces présentes, dans le toluène. L'idée initiale a été d'ajouter un cosolvant polaire qui permette une meilleure solubilité. De plus, rajouter un solvant polaire permet d'améliorer l'absorption des micro-ondes, donc le chauffage.

Notre choix aurait pu se porter sur le DMF mais ce solvant peut se dégrader sous irradiation micro-ondes.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Nous nous sommes plutôt tournés vers la NMP. Nous avons également essayé la DMPU qui aurait pu permettre des températures encore plus élevées si besoin.

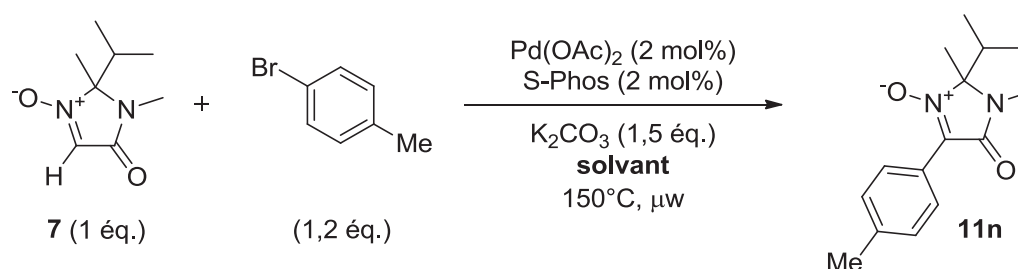


Tableau 12 Effet du solvant.

Entrée	Solvant	Concentration (M)	Durée (h)	Rdt (%) ^a
1	Toluène	0,3	1	49
2	Toluène/DMPU (2:1)	0,3	1	83
3	Toluène/NMP (2:1)	0,3	1	55
4	DMPU	0,5	0,5	86
5	NMP	0,5	0,5	78
6	NMP (non distillée)	0,5	0,5	88
7	NMP	0,5	1	91

a. Rendements déterminés par RMN ¹H avec étalonnage interne à l'iodoforme.

En tant que cosolvant la DMPU se révèle meilleure que la NMP (Tableau 12, comparer Entrées 2 et 3). Utilisés seuls et en concentrant le milieu, ces deux solvants améliorent grandement l'efficacité de la réaction et permettent de diviser la durée de réaction

par deux (Tableau 12, comparer Entrées 1, 4 et 5). De façon intéressante, l'utilisation de NMP non distillée donne un résultat meilleur que celui où elle a été distillée (Tableau 12, Entrée 6). Avec le recul, nous supposons que la présence d'eau peut contribuer à ce résultat. Une durée de réaction d'une heure permet logiquement un gain de rendement important (Tableau 12, comparer Entrées 5 et 7).

Nous avons donc conservé une durée d'une demi-heure pour la suite de l'étude. De plus, comme la NMP s'avère être moins chère que la DMPU (prix approximatif Aldrich au 20/07/2012, DMPU 350€/L, NMP 100€/L), et que les 150°C sont suffisants, nous avons conservé la NMP, directement utilisée à partir de la bouteille commerciale, pour nos conditions réactionnelles. Enfin, nous avons gardé pour la suite de l'étude une concentration de 0,5 M.

2.1.4 Les halogénures d'aryle

Ces conditions réactionnelles étant établies, nous avons étudié comment la réaction était applicable à d'autres halogénures d'aryle. Pour commencer, nous avons choisi de tester un bromure d'aryle avec un groupement soit électro-attracteur soit électro-donneur : respectivement le 4-bromobenzoate de méthyle et le 4-bromoanisole (Tableau 13).

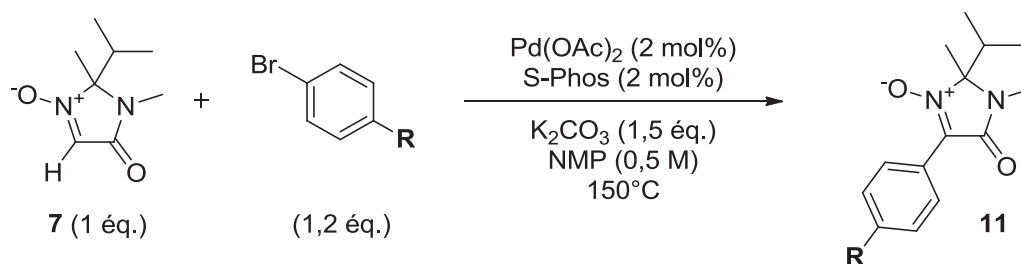


Tableau 13 Variation des bromures d'aryle.

Entrée	R	Chauffage	Durée (h)	Résultat
1	OMe	Micro-ondes	0,5	Rdt isolé en 11q : 53 %
2	CO ₂ Me	Micro-ondes	0,5	Rdt isolé en 11c : 66 %
3	OMe	Bain d'huile	3 20	Conv. ^a : 70 100
4	CO ₂ Me	Bain d'huile	4 8,5	Conv. ^a : 80 100

a. Conversions déterminées par RMN ¹H.

Par comparaison au 4-bromotoluène (Tableau 12, Entrée 6), les rendements sont nettement inférieurs (Tableau 13, Entrées 1 et 2). Une demi-heure de réaction est donc insuffisante pour ces substrats. Nous avons alors décidé de réaliser ces essais au bain d'huile de manière à pouvoir suivre l'évolution des réactions. Nous arrivons à une conversion totale au bout de quelques heures (Tableau 13, Entrées 3 et 4). En s'intéressant aux points intermédiaires, nous pouvons constater que la réactivité des deux bromures d'aryle est similaire : conversion proche après 3 ou 4 heures de réaction.

Ces premiers résultats étaient prometteurs mais ne remplissaient pas encore toutes nos attentes. Nous nous sommes donc tournés vers une autre piste.

2.1.5 Les additifs

Un article décrit des arylations directes de caféine sans ligand, mais en présence d'acide pivalique comme additif.¹⁸² Ces conditions ont été adaptées à notre réaction ce qui a encore permis de l'améliorer (Schéma 83).

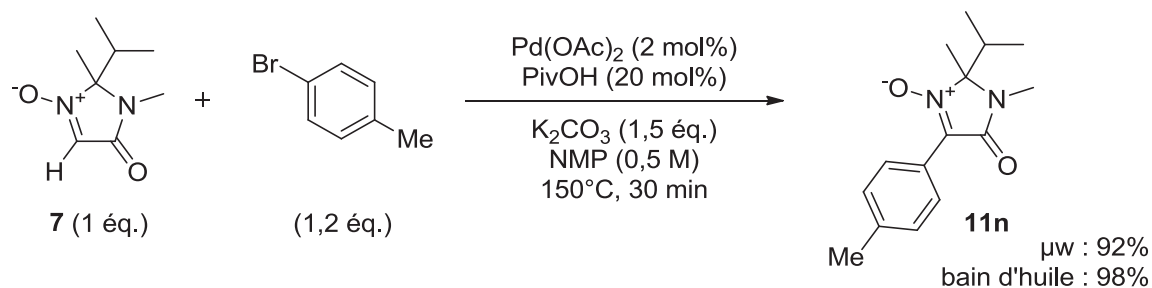


Schéma 83 Conditions d'arylation sans ligand.

Ainsi, en remplaçant la phosphine par 20 mol% d'acide pivalique, on obtient en trente minutes au micro-onde, une conversion totale et un rendement isolé en **11n** de 92 %. Les mêmes conditions ont été essayées avec un chauffage au bain d'huile pour vérifier s'il y avait un effet micro-onde. Au bout de trente minutes, la conversion est également totale, pour un rendement isolé de 98 %. Différents bromures d'aryle ont alors été engagés avec ces nouvelles conditions (Tableau 14).

Les mêmes bromures aromatiques que précédemment, le 4-bromoanisole et le 4-bromobenzoate de méthyle, ont alors été testés avec ces nouvelles conditions. Dans les deux cas, la conversion en nitronne est totale au bout de 1,3 h et nous obtenons respectivement un rendement de 90 % et 66 % (Tableau 14, Entrées 1 et 2). Avec le 4-bromobiphényle et le 2-bromonaphtalène la conversion est aussi totale (Tableau 14, Entrées 3 et 4). Le 4-bromo-nitrobenzène donne une réaction lente et qui finit par s'arrêter après quelques heures sans que la conversion soit totale (Tableau 14, Entrée 5). La 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline et le 5-bromo-1,2,3-triméthoxybenzène donnent des conversions d'environ 10 %, puis la réaction n'évolue plus (Tableau 14, Entrées 6 et 7). Ces deux derniers cas font penser à un empoisonnement du catalyseur.

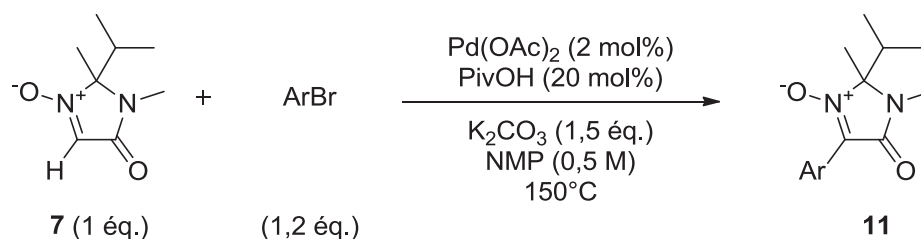


Tableau 14 Diversification des bromures d'aryles avec l'acide pivalique.

Entr\u00e9e	Bromure d'aryle	Dur\u00e9e (h)	Conv. (%) ^a	Rdt isol\u00e9 (%)
1		1,3	100	11q : 90
2		1,3	100	11c : 66
3		1	100	11r : 91
4		2	100	11a : 79
5		5	90	11s : 78
6		18	10	11t : n.d.
7		18	10	11u : n.d.

a. Conversions d\u00e9termin\u00e9es par RMN ¹H.

Pour v\u00e9rifier l'hypoth\u00e8se de l'empoisonnement, nous avons choisi de changer d'additif. Fagnou a rencontr\u00e9 des probl\u00e8mes similaires avec des compos\u00e9s azot\u00e9s. Il a alors r\u00e9solu cet empoisonnement en utilisant une quantit\u00e9 sous-st\u00e9chiom\u00e9trique d'un sel de cuivre en tant qu'additif.^{183,175} Nous avons alors remplac\u00e9 l'acide pivalique par du CuBr avec ou sans 1,10-ph\u00e9nanthroline (Tableau 15).

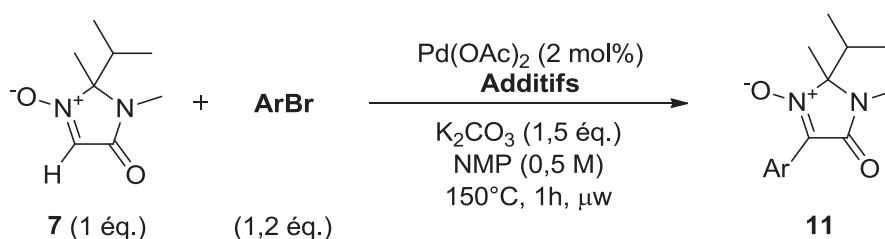


Tableau 15 Résultats en présence de cuivre.

Entrée	ArBr	Additifs	Quantité (mol%)	Conv. (%) ^a
1		CuBr•DMS Phén.	7 10	11n : 70 ^b
2		CuBr•DMS Phén.	7 10	11t : 100 (78) ^c
3		CuBr•DMS Phén.	7 10	11u : 100 (68) ^c
4		CuBr•DMS Phén.	3,5 5	11u : 70
5		CuBr•DMS	7	11u : 0

a. Conversions déterminées par RMN ¹H.

b. Durée : 30 min.

c. Rendement isolé.

En premier lieu, il nous fallait vérifier que le cuivre ne posait pas de problème de réactivité ou de formation de produits secondaires. Nous avons donc essayé avec le 4-bromotoluène (Tableau 15, Entrée 1). La réaction fonctionne et la conversion au bout de trente minutes se situe entre les essais sans acide pivalique et avec. Le cuivre a donc un effet positif mais moins important que le PivOH. Nous avons donc décidé de réaliser les essais en une heure.

Avec ces nouvelles conditions, la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline et le 5-bromo-1,2,3-triméthoxybenzène conduisent à des conversions totales de la nitronne et à de bons rendements isolés en produit d'arylations **11t** et **11u** (Tableau 15, Entrées 2 et 3). En diminuant la quantité de cuivre, la conversion diminue pour la même durée (Tableau 15, Entrée 4). A l'inverse des résultats de Fagnou,¹⁷⁵ le cuivre seul ne suffit pas : il lui faut un ligand (Tableau 15, Entrées 3 et 5).

Nous n'avons pas réalisé de screening de ligand pour le cuivre, car il n'est nécessaire que dans certains cas et la 1,10-phénanthroline est un ligand courant, mais ce point reste en suspens.

2.2 Application à d'autres nitrones

Nous avons donc établi deux jeux de conditions efficaces en fonction du bromure d'aryle utilisé, pour aryle la MiPNO (Schéma 84).

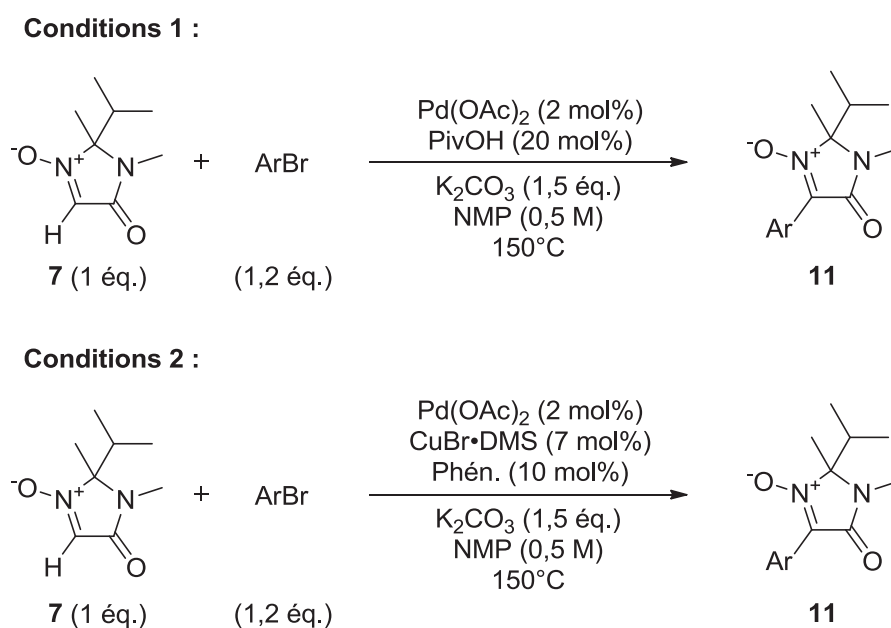
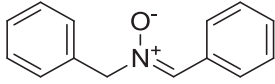
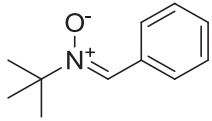
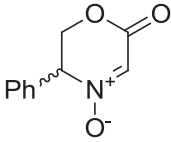
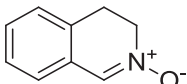
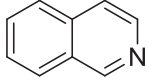
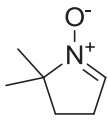
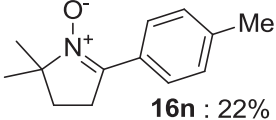
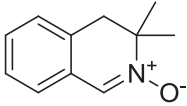
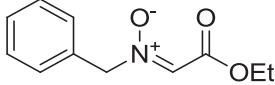


Schéma 84 Conditions d'arylation optimisées pour MiPNO.

La suite des essais a été réalisée avec un chauffage au bain d'huile de manière à pouvoir suivre les réactions. A partir de ce point, nous avons voulu élargir notre méthodologie à d'autres nitrones aussi bien cycliques que linéaires. Le bromure d'aryle modèle est celui qui

nous a servi lors des optimisations précédentes : le 4-bromotoluène. Les premiers résultats sont regroupés dans le Tableau 16.

Tableau 16 Diversification des nitrones dans les conditions 1.

Entrée	Nitronne	Durée (h) max.	Résultats	
1		10	53	Pas de réaction puis dégradation ^a
2		12	18	Pas de réaction
3		13	2	Dégradation ^a
4		14	6	 100%
5		15	6	 16n : 22%
6		17	2	Pas de réaction
7		18	3	Dégradation

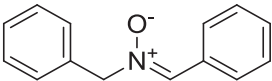
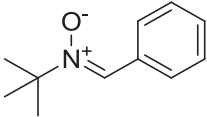
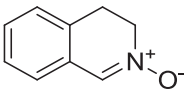
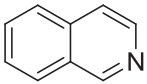
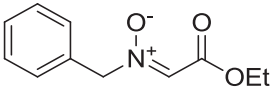
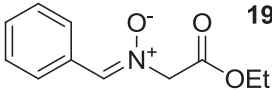
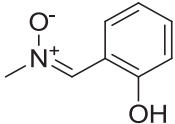
a. 5 mol% de Pd(OAc)₂.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de cette étude. En premier lieu, il ne faut pas de proton sur le carbone sp³ en alpha de l'atome d'azote de la nitronne sous peine d'observer une dégradation (Tableau 16, Entrées 1, 3, 4 et 7). Deuxièmement, seules les nitrones de configuration *E* semblent avoir une réactivité (Tableau 16, Entrées 2, 4 et 5), bien que certaines ne soient pas réactives (Tableau 16, Entrée 6). Pour cette raison une nitronne issue du glyoxylate d'éthyle, **18**, a été testée (Tableau 16, Entrée 7), car elle existe sous les deux configurations qui sont en équilibre.¹⁸⁴ Nous pouvions espérer que la nitronne de configuration

E réagisse et, par équilibration, faire réagir la totalité de la nitronne. Pour finir et à notre grande surprise, la DMPO **15** qui est une molécule fragile, difficile à stocker et polymérisant facilement, est la seule nitronne hors MiPNO à donner un adduit (Tableau 16, Entrée 5).

Les conditions avec le cuivre ont également été testées pour les nitrones ne réagissant pas ou se dégradant (Tableau 17). Nous espérons ainsi accélérer la réaction et limiter les réactions secondaires.

Tableau 17 Diversification des nitrones dans les conditions 2.

Entrée	Nitronne		Durée (h)	Résultats
1		10	20	Dégradation
2		12	18	Pas de réaction puis dégradation
3		14	16	 100%
4 ^a		18	5 jours	 19
5		20	18	Dégradation

a. Essai réalisé à 40°C.

Là encore, les conclusions sont similaires. Les molécules portant un proton sur le carbone sp³ en alpha de l'atome d'azote de la nitronne se dégradent (Tableau 17, Entrées 1, 3, et 5) ou s'isomérisent si la température n'est pas trop haute (Tableau 17, Entrée 4). Pour la PBN **12** (*tert*-butyl-benzylidène-nitronne), une dégradation est observable après plusieurs heures (Tableau 17, Entrée 2). La nitronne **20** portant un phénol avait pour but de créer un point d'ancrage pour l'espèce métallique et favoriser la réaction (Tableau 17, Entrée 5).

D'autres conditions ont également été testées, avec un changement de température, l'utilisation d'un ligand ou en reprenant les conditions dans le toluène mais on retrouve à chaque fois les mêmes résultats : dans la majorité des cas une dégradation de la nitroène ou aucune réaction. Les détailler n'apporterait pas grand intérêt étant donné la grande disparité des essais.

2.3 Problèmes de reproductibilité

Suite à un changement de lot de Pd(OAc)₂, nous nous sommes heurtés à un problème de reproductibilité : les conditions 1 (celles avec l'acide pivalique) ne donnaient plus aucune réaction. Nous avons d'abord pensé que c'était le nouveau pot de palladium qui contenait une impureté. Plusieurs sources différentes de palladium ont alors été testées sans aucune amélioration : nous retrouvions à chaque essai les réactifs inchangés.

Nous nous sommes donc intéressés au lot de Pd(OAc)₂ qui nous donnait satisfaction (Pd A) et avons récupéré sa fiche d'analyse. Pour la comparaison, nous avons également pris une fiche d'analyse d'un lot de Pd(OAc)₂ qui ne donne aucune réaction (Pd B) (Figure 13). On peut constater qu'il y a beaucoup d'autres métaux dans le Pd A : à hauteur de 90 ppm contre 25 ppm pour le Pd B. Le palladium n'est donc peut-être pas le vrai catalyseur ou tout du moins pas le seul.

D'autres travaux récents mentionnent ce problème de pureté des échantillons de métal. Par exemple, l'équipe de Novák remarque sur un couplage de Sonogashira sensé être catalysé au cuivre seul, un manque de reproductibilité en fonction de la source de cuivre utilisée. Il montre alors qu'une contamination par seulement 10 ppb de palladium augmente radicalement la cinétique de réaction.¹⁸⁵ Dans la même idée, Buchwald et Bolm décrivent de nettes différences de rendements pour une *N*-arylation catalysée au fer en fonction du lot de métal utilisé. Ils expliquent cela par une contamination au cuivre qui se révèle au final être le vrai catalyseur de la réaction.¹⁸⁶

Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH
Product Name Palladium(II) acetate, ≥99.9% trace metals base
Product Number 520764
Product Brand ALDRICH
CAS Number [3375-31-3](#)
Molecular Formula Pd(OOCCH₃)₂
Molecular Weight 224.51

TEST	SPECIFICATION	LOT mkaa4673 RESULTS
Appearance (Color)	Orange-Brown	Orange Brown
Appearance (Form)	Powder	Powder
Palladium	46.0 - 48.0 %	47.2 %
Palladium Purity	≥99.95 %	> 99.95 %
Chlorine	≤500 ppm	230 ppm
Trace Metal Analysis	≤1000.0 ppm	82.0 ppm
Aluminum (Al)	ppm	16.0 ppm
Boron (B)	ppm	1.0 ppm
Chromium (Cr)	ppm	3.0 ppm
Copper (Cu)	ppm	3.0 ppm
Gold (Au)	ppm	1.0 ppm
Iron (Fe)	ppm	16.0 ppm
Magnesium (Mg)	ppm	1.0 ppm
Manganese (Mn)	ppm	1.0 ppm
Molybdenum (Mo)	ppm	1.0 ppm
Nickel (Ni)	ppm	5.0 ppm
Platinum (Pt)	ppm	20.0 ppm
Rhodium (Rh)	ppm	5.0 ppm
Silver (Ag)	ppm	3.0 ppm
Tin (Sn)	ppm	1.0 ppm
Zinc (Zn)	ppm	5.0 ppm
Specification Date:		FEB 2009



Barbara Rajzer, Supervisor
 Quality Control
 Milwaukee, Wisconsin USA

Pd A

Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH
Product Name Palladium(II) acetate, ≥99.9% trace metals basis
Product Number 520764
Product Brand ALDRICH
CAS Number [3375-31-3](#)
Molecular Formula Pd(OOCCH₃)₂
Molecular Weight 224.51

TEST	SPECIFICATION	LOT mkbds879v RESULTS
Appearance (Color)	Orange-Brown	Orange Brown
Appearance (Form)	Powder	Powder
Gravimetric Analysis (% Pd)	46.0 - 48.0 %	47.4 %
Chlorine	≤500 ppm	120 ppm
Trace Metal Analysis	≤1000.0 ppm	28.8 ppm
Purity	Meets Requirements	Meets Requirements
	>=99.9% Based On Trace Metals Analysis	
Aluminum (Al)	ppm	0.6 ppm
Arsenic (As)	ppm	24.0 ppm
Calcium (Ca)	ppm	2.2 ppm
Copper (Cu)	ppm	0.6 ppm
Iron (Fe)	ppm	0.6 ppm
Magnesium (Mg)	ppm	0.2 ppm
Sodium (Na)	ppm	0.4 ppm
Specification Date:		MAY 2010
Date of QC Release:		JUN 2010
Print Date:		JUN 08 2010



Barbara Rajzer, Supervisor
 Quality Control
 Milwaukee, Wisconsin USA

Pd B

Figure 13 Fiches d'analyse des différents lots de Pd(OAc)₂.

Au vu du nombre de métaux présents dans ce Pd A, nous nous sommes retournés vers les conditions 2 avec le CuBr comme additif. En reprenant la réaction modèle entre MiPNO et le 4-bromotoluène, nous avons alors retrouvé la réactivité que l'on avait avec le Pd A. Le cuivre apparaît donc comme une solution au problème de reproductibilité et jouerait le rôle de cocatalyseur. Pour confirmer que seul le cuivre et le palladium suffisent, différents lots de cuivre I et de palladium II ont été utilisés, et les résultats sont restés reproductibles. Nous nous pensions alors sauvés mais c'était sans compter sur le solvant.

En effet, j'avais depuis longtemps cessé d'utiliser de la NMP distillée. Dans l'idée d'avoir une qualité reproductible pour tous les réactifs, nous avons alors choisi de réutiliser de la NMP distillée. Et encore un fois, les résultats n'ont pas été reproduits. Cela peut être dû à la présence d'eau dans le solvant commercial, ce qui permettrait une meilleure solubilité de la base. Nous avons donc testé nos conditions avec le cuivre en ajoutant de petites quantités d'eau (Tableau 18). Différents produits ont été observés en dehors du produit d'arylation

11n : une imine **9n** et un produit avec deux motifs imidazolidinone **21**. Nous reviendrons sur la formation du produit **21** au paragraphe 4.1.2.

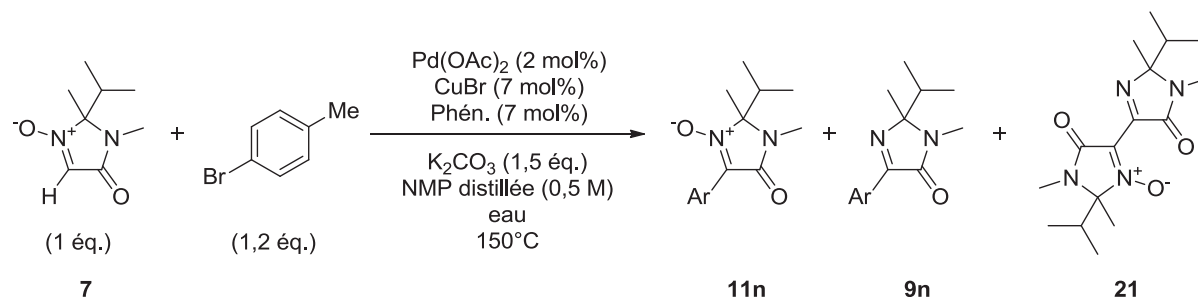


Tableau 18 Influence de la présence d'eau dans la NMP.

Entrée	Quantité d'eau (mg/mL de NMP)	Durée (h)	7/11n/9n/21 (%) ^a
1	0	0,3	95 : 0 : 0 : 5
		4	0 : 50 : 30 : 15
2	25	0,25	80 : 0 : 0 : 20
		0,5	67 : 0 : 0 : 33
		1	60 : 0 : 0 : 40
		4	0 : 40 : 20 : 40
3	100	0,25	100 : 0 : 0 : 0
		0,5	95 : 0 : 0 : 5
		1	95 : 0 : 0 : 5
		4	32 : 31 : 32 : 5
4	300	0,25	Aucune réaction
		0,5	
		1	
		4	

a. Proportions mesurées par RMN ¹H.

Compte tenu de ces résultats, il est difficile de tirer des conclusions sur l'impact de l'eau. Par ailleurs, nous avons remarqué que les réactions d'arylation démarraient après un certain temps. Nous avons alors supposé que lors des différents prélèvements des aliquotes qui impliquent l'ouverture du réacteur de Schlenk, du dioxygène ait pu pénétrer. Ce dioxygène pourrait oxyder le cuivre I en cuivre II et ainsi faire démarrer la réaction. Nous avons donc remplacé le cuivre I par du cuivre II dans les conditions 2 (Schéma 85).

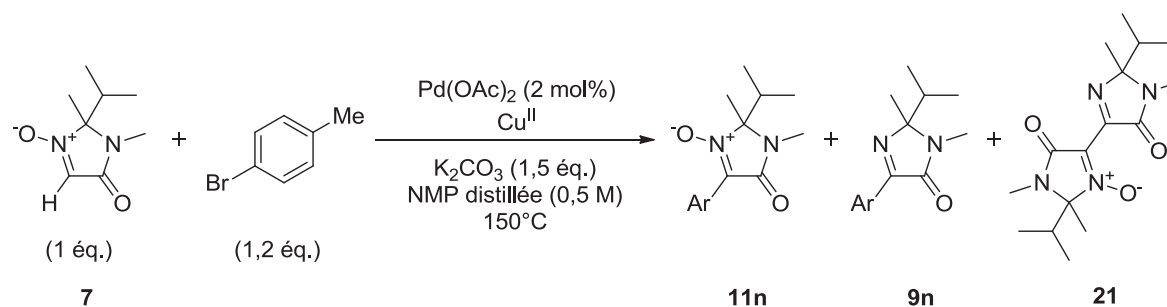


Tableau 19 Essais au cuivre II.

Entrée	Additifs	Quantité (mol%)	Durée	7/11n/9n/21 (%) ^a
1	Cu(OAc) ₂ 1,10-phénanthroline	10 10	3 h	0 : 48 : 29 : 23
2	Cu(OAc) ₂ 1,10-phénanthroline	2 2	16 h	0 : 57 : 43 : 0
3	Cu(OAc) ₂	2	16 h	50 : 0 : 50 : 0
4	Cu(OAc) ₂ 1,10-phénanthroline	4 4	2 h	40 : 0 : 40 : 20
5	CuBr ₂ 1,10-phénanthroline	5 5	16 h	0 : 50 : 50 : 0
6	CuBr ₂	5	16 h	0 : 33 : 67 : 0
7	CuSO ₄ 1,10-phénanthroline	5 5	28 h	0 : 100 : 0 : 0

a. Proportions mesurées par RMN ¹H.

Une première chose que l'on peut tirer de ces essais est la nécessité d'ajouter la 1,10-phénanthroline sous peine de n'avoir que des produits non désirés (Tableau 19, Entrées 2 et 3, et 5 et 6). Deuxièmement, diminuer la quantité de cuivre semble améliorer la réaction en diminuant les produits secondaires (Tableau 19, Entrées 1 et 2). Cependant les résultats semblent aléatoires avec le Cu(OAc)₂ (Tableau 19, Entrées 1, 2 et 4). Il n'y a pas de grandes différences entre le Cu(OAc)₂ et le CuBr₂ (Tableau 19, Entrées 2 et 5). En revanche le CuSO₄ donne seulement le produit d'arylation **11n** (Tableau 19, Entrée 7). Ceci confirme qu'il faut très peu de cuivre pour cocatalyser la réaction, car le sulfate de cuivre est peu soluble dans le milieu réactionnel. Cependant, les durées de réaction se trouvent nettement rallongées.

2.4 Conclusion

La leçon à tirer en termes de méthode de travail est qu'il ne faut jamais omettre, dès le début d'une telle étude, de reproduire la réaction avec différentes sources de réactifs. De plus, il est nécessaire d'avoir des réactifs et solvants purifiés, également par souci de reproductibilité.

Au niveau de la réaction en elle-même, le Pd(OAc)₂ semblerait le plus adapté. Le besoin d'un ligand phosphoré n'a pu être tranché. Deux additifs apparaissent avoir un effet important sur la réactivité. L'acide pivalique accélère les réactions, peut-être en permettant un meilleur échange de protons entre la base insoluble et le milieu réactionnel. Le cuivre permet d'élargir le choix parmi les bromures d'aryle, mais provoque des réactions secondaires (Tableau 19).

Nous ne sommes a priori pas limités dans le choix des halogénures d'aryle qui peuvent porter aussi bien des groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs. Un point important sera de varier la position de la substitution.

Il semblerait que les nitrones *E* soient réactives, alors que les *Z* ne donnent pas de réaction. L'utilisation de nitrones portant des protons sur le carbone sp³ en alpha de l'atome d'azote de la fonction nitrone paraît également compromise.

Nous aurions pu continuer à travailler sur ces conditions « 2 bis » modifiées (Schéma 85), par exemple en ajoutant des ligands du palladium. Cependant, souhaitant avoir des conditions reproductibles et faciles à mettre en œuvre, nous avons préféré arrêter d'explorer cette voie (Conditions 1 et 2) et repartir des conditions initiales de l'étude : celles utilisant le toluène qui avaient l'avantage d'être propres (Schéma 86). La première étude dans la NMP a tout de même fourni de bonnes pistes quant à ce qui est nécessaire à la réaction et a permis d'aller plus vite dans l'étude suivante.

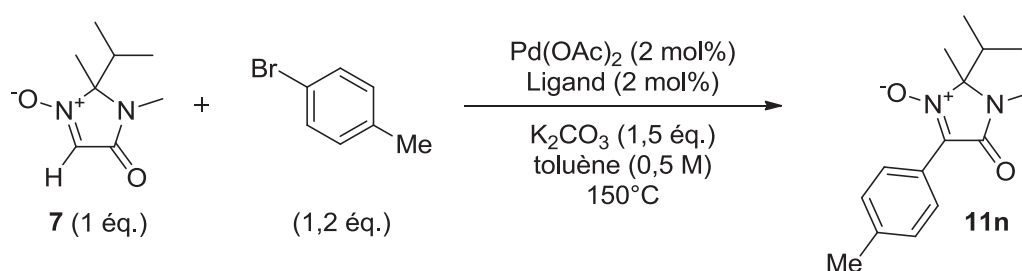


Schéma 86 Conditions de départ pour la deuxième étude.

3. Résultats et discussion : 2^{ème} étude

3.1 Conditions initiales

Le choix a donc été de repartir du début de la première étude. Pour opérer dans le toluène à 150°C, il est nécessaire d'avoir un réacteur fermé, ce qui peut être plus ou moins pratique à mettre en œuvre. Nous avons tout d'abord vérifié si l'acide pivalique ou le cuivre gardaient leur effet d'accélération dans le toluène (Tableau 20).

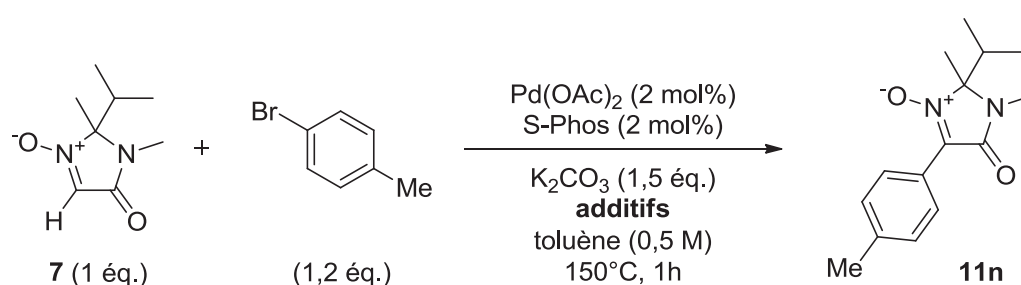


Tableau 20 Impact des additifs sur la vitesse de réaction.

Entrée	Additifs	Quantité (mol%)	Remarques	Rdt RMN (%)
1 ^a	-	-	Micro-onde	49
2	PivOH	20	Micro-onde	100 (92) ^b
3	PivOH	20	Micro-onde Sans S-Phos	0
4	PivOH	20	Bain d'huile	25
5	PivOH	20	Bain d'huile Anisole, 1,5 h	50
6	CuBr•DMS 1,10-phénanthroline	5 5	Bain d'huile	10

a. Réalisé à une concentration de 0,3 M.

b. Rendement isolé.

Les conditions de base donnent une conversion convenable de 50 % en produit désiré au bout d'une heure (Tableau 20, Entrée 1). Comme nous nous y attendions l'acide pivalique accélère bien la réaction et permet une conversion de 100 % (Tableau 20, Entrée 2). En

revanche, et contrairement à l'étude précédente, l'acide n'est pas suffisant s'il n'y a aucun ligand du palladium (Tableau 20, Entrée 3).

Nous avons également vérifié la possibilité de réaliser ces réactions avec un chauffage thermique classique, ceci afin de pouvoir réaliser des suivis cinétiques. Nous avons été surpris de constater que pour la même durée, la réaction en bain d'huile n'atteint que 25 % de conversion (Tableau 20, Entrée 4).

L'addition du cuivre provoque également une accélération de l'évolution du milieu : la conversion est totale en une heure mais nous obtenons majoritairement du produit à deux motifs imidazolidinone déjà rencontré **21**, dans un rapport **21/11n** de 7 pour 1 (Tableau 20, Entrée 6).

Les essais dans la NMP nous ayant coûté beaucoup de temps, nous avons choisi de limiter au maximum notre étude de ces nouvelles conditions réactionnelles. Nous nous sommes concentrés sur deux points : les additifs qui nous paraissaient prometteurs et pourraient nous donner des pistes mécanistiques, et le système catalytique dans l'espoir de pouvoir mettre en place une réaction avec une faible quantité de catalyseur.

A ce stade, le choix a été fait de continuer avec un chauffage au bain d'huile. De ce fait, nous pouvions suivre les réactions, chose impossible avec l'utilisation du micro-onde. Il nous fallait également changer de solvant pour s'affranchir de l'utilisation de tubes scellés, et en choisir un de même type que le toluène et de point d'ébullition supérieur à 150°C : ce fut donc l'anisole, qui donne une réactivité similaire au toluène (Tableau 20, Entrée 5).

3.2 Optimisation

3.2.1 Choix du système catalytique

En présence d'acide pivalique dans l'anisole, nous avons étudié à nouveau l'influence de la nature de la source de palladium et du ligand sur la vitesse de la réaction.

Partie 2 : Résultats et discussion : 2^{ème} étude

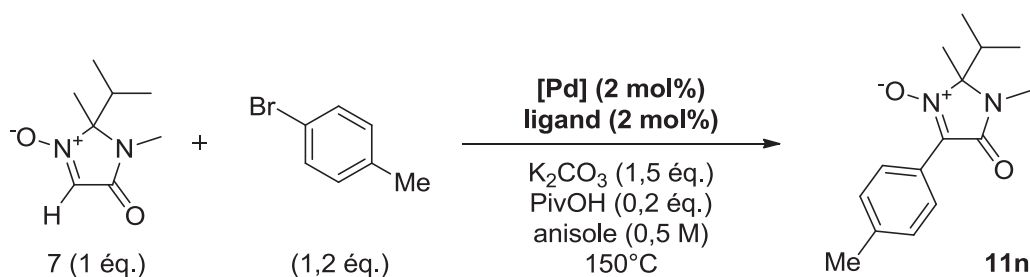


Tableau 21 Optimisation du catalyseur.

Entrée	Palladium	Ligand	Durée	Conv. (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	-	16 h	0
2	Pd(OAc) ₂	S-Phos	1,5 h	50
			3,5 h	90
			16h	100
3	Pd(OAc) ₂	S-Phos ^b	1,5 h	50
			3,5 h	90
			24 h	100
4	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	15 min	50
			2 h	90
			17 h	100
5	Pd ₂ (dba) ₃	X-Phos	30 min	50
			2 h	100
6	Pd ₂ (dba) ₃	^t Bu ₃ P, HBF ₄	18 h	15
7	Pd ₂ (dba) ₃	PCy ₃	19 h	5
8	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	7 min	50
			30 min	95
			1 h	100
9	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃ ^b	7 min	50
			30 min	95
			1 h	100
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	7 min	50
			1 h	100

a. Conversion déterminée par RMN ¹H.

b. 4 mol%.

Dans ces conditions, il est nécessaire d'avoir un ligand du palladium pour espérer obtenir une conversion (Tableau 21, Entrée 1). Qu'il y ait un ou deux équivalents de ligand par atome de métal ne change apparemment pas la cinétique de la réaction (Tableau 21,

Entrées 2 et 3, et Entrées 8 et 9). En passant de Pd(OAc)₂ à Pd₂(dba)₃, la réaction semble beaucoup plus rapide (Tableau 21, Entrées 2 et 4). Nous avons alors choisi de faire varier le ligand seulement avec Pd₂(dba)₃. Nous avons utilisé les deux extrêmes : une trialkyl- et une triarylphosphine. Alors qu'avec une trialkylphosphine (PCy₃, ^tBu₃P, HBF₄) la réaction est lente, avec la TPP nous obtenons une cinétique très rapide et la réaction est complète en une heure (Tableau 21, Entrées 6-8). Des phosphines comportant à la fois deux substituants alkyle et un aryle, comme la S-Phos ou la X-Phos, donnent des réactivités proches de la TPP (Tableau 21, Entrées 4 et 5).

Nous avons noté que le complexe PdCl₂(PPh₃)₂ donne le même résultat que (Pd₂(dba)₃ + TPP), alors qu'il s'agit d'un précurseur sous forme de palladium (II) (Tableau 21, Entrée 10). Dès lors, le degré d'oxydation initial n'explique guère que l'utilisation de Pd(OAc)₂ conduise à des réactions plus lentes. Nous nous sommes alors posé la question de l'importance de préformer le complexe palladium/phosphine. Il faut remarquer sur ce point que nous opérons en mélangeant tous les réactifs à température ambiante, en ajoutant le solvant en dernier. C'est la procédure la plus communément décrite. Puis nous plongeons le réacteur (en verre, de petit volume) dans un bain d'huile préchauffé. Le milieu réactionnel est donc amené à 150°C au plus vite. Etant donné les échelles de temps concernées, une telle procédure est nécessaire pour obtenir des mises en température reproductibles. Mais il se peut que le complexe visé n'ait alors pas le temps de se former totalement avant que la réaction catalytique ne démarre, et qu'alors, sans complexation par une phosphine, du Pd⁰ précipite et soit perdu. Pour vérifier cela, nous avons alors mélangé le palladium, le ligand et également le carbonate dans l'anisole pendant 10 min à 20°C avant l'ajout des autres réactifs (Tableau 22).

Tableau 22 Effet de la précomplexation du palladium avec la phosphine.

Entrée	Palladium	Ligand	Durée	Conv. (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	S-Phos	1 h	100
2	Pd ₂ (dba) ₃	X-Phos	5 min	21
			15 min	70
			1 h	85
			2 h	100
3	Pd ₂ (dba) ₃	^t Bu ₃ P, HBF ₄	5 min	5
			15 min	30
			1 h	75
			2 h	100

a. Conversion déterminée par RMN ¹H.

Ce prémélange a grandement amélioré la réactivité du système catalytique. Dans le cas du Pd(OAc)₂ avec la S-Phos le temps de réaction est presque divisé par quatre (Comparer Tableau 22, Entrée 1 et Tableau 21, Entrée 2). Si on considère le Pd₂(dba)₃ avec X-Phos, sans prémélange le temps de demi-réaction est de 30 min alors qu'avec prémélange il est inférieur à 15 min (Comparer Tableau 22, Entrée 2 et Tableau 21, Entrée 5). L'effet le plus spectaculaire reste pour la tri-*tert*-butylphosphine : une conversion totale est atteinte en 2 h alors que sans précomplexation la réaction n'évolue plus à 15 % de conversion (Comparer Tableau 22, Entrée 3 et Tableau 21, Entrée 6). Dans ce cas, il faut noter que ce ligand est introduit sous forme de sel ^tBu₃P, HBF₄. En ne laissant pas le temps à la phosphine d'être déprotonée puis de se complexer au métal, il y a vraisemblablement une perte du palladium, la réaction va être ralentie et ne pas se terminer.

A ce stade, il apparaît que dans l'anisole en présence d'acide pivalique, le ligand présentant le meilleur rapport performance-prix est la TPP. On peut l'introduire indifféremment sous forme de PdCl₂(PPh₃)₂ solide ou de (Pd₂(dba)₃ + TPP), sans étape de précomplexation.

Nous avons alors tenté de baisser la charge en catalyseur. Pour des questions pratiques de pesée, nous avons alors utilisé le complexe commercial PdCl₂(PPh₃)₂. De plus nous avons opéré une montée en échelle : les essais ont été réalisés sur une échelle de 5 mmol de nitroène.

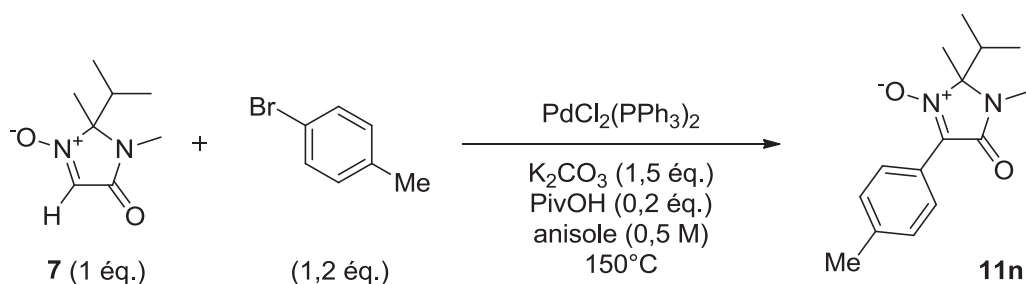


Tableau 23 Diminution de la charge en catalyseur.

Entrée	Quantité de Pd (mol%)	Durée	Conv. (%) ^a
1	0,1	30 min 3 h	50 100
2	0,01	16 h	0
3	0,04	72 h	30
4 ^b	0,2	4 h 48 h 120 h	40 92 95

a. Conversion déterminée par RMN ¹H.

b. Réalisé à 100°C.

Avec 0,1 mol% de catalyseur la réaction reste efficace et est complète en 3 h à 150°C (Tableau 23, Entrée 1). En revanche, quand on passe à 0,01 mol% il n'y a aucune réaction (Tableau 23, Entrée 2). En augmentant un peu la charge en catalyseur (0,04 mol%), la conversion atteint les 30 % au bout de 72 h sans évoluer par la suite (Tableau 23, Entrée 3). Par comparaison, lorsque l'on réalise la réaction à 100°C, la diminution de la charge en catalyseur se fait grandement sentir et la réaction n'atteint jamais les 100 % de conversion (Tableau 23, Entrée 4). Donc, si nous voulons conserver une réaction relativement rapide, totale et propre, 150°C est un bon choix de température dans l'optique de diminuer la charge en catalyseur.

3.2.2 Impact des additifs

Le second point sur lequel nous avons porté notre intérêt est l'influence des additifs sur la cinétique. Nous avons testé les deux mêmes que précédemment : l'acide pivalique et le cuivre (I) sous forme de CuBr•DMS.

La présence d'acide pivalique accélère considérablement la réaction dans l'anisole (Tableau 24, Entrée 1 et 2). Notons ici que nous n'avons jamais cherché à baisser la quantité d'acide pivalique, bon marché et facilement éliminé.

Dans le cas de la cocatalyse par le cuivre, un résultat important apparaît dans les nouvelles conditions : l'ajout de complexe cuivre-phénanthroline accélère la réaction sans qu'on observe la formation du produit **21** à deux motifs imidazolidinone (Tableau 24, Entrée 3). La phénanthroline est indispensable (Tableau 24, Entrée 4). Il n'y a pas d'effet de synergie entre le cuivre et l'acide pivalique, leur utilisation simultanée nous donne la même vitesse que le cuivre seul (Tableau 24, Entrée 5).

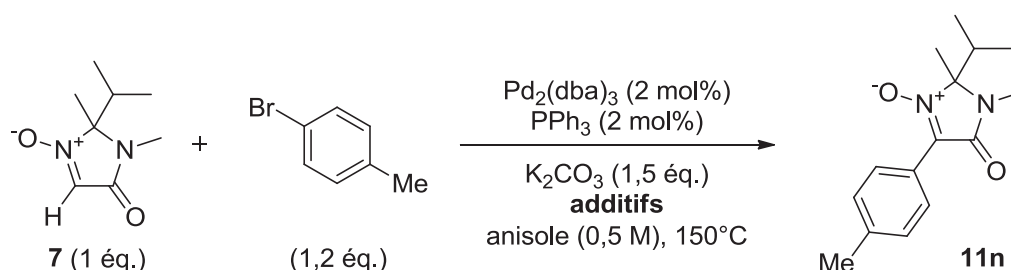


Tableau 24 Effet des additifs avec les nouvelles conditions.

Entrée	Additifs	Durée	Conv. (%) ^a
1	PivOH ^b	7 min	50
		1 h	100
2	-	1 h	40
		19 h	100
3	CuBr•DMS ^c 1,10-phénanthroline ^c	4 min	50
		20 min	100
4	CuBr•DMS ^c	45 min	60
		16 h	100
5	PivOH ^b CuBr•DMS ^c 1,10-phénanthroline ^c	3 min	30
		6 min	60
		18 min	100

a. Conversions déterminées par RMN ¹H.

b. 20 mol%.

c. 5 mol%.

3.2.3 Conclusion

Nous avons donc établi le jeu de conditions suivant, appelé dans la suite Conditions A (Schéma 87), qui permet une arylation efficace et reproductible de notre nitronne, quel que soit le lot de palladium utilisé. Ces conditions nous ont aussi permis de baisser la charge en palladium jusqu'à 0,1 mol%.

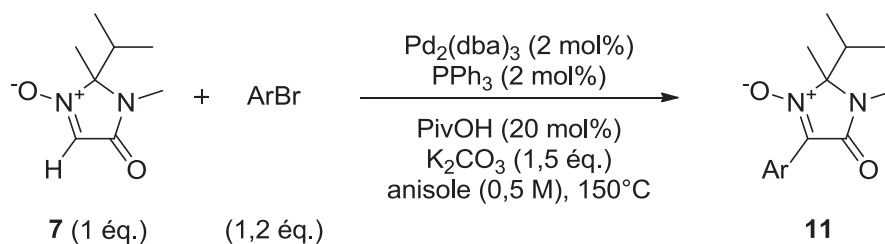


Schéma 87 Conditions A.

Le second jeu de conditions mis au point, appelé Conditions B (Schéma 88), utilise le cuivre comme additif. Ces conditions donnent une réaction plus rapide qu'avec l'acide pivalique, mais la charge en métaux est plus importante. Cependant, au vu de l'effet important du cuivre sur la cinétique de réaction, nous pourrions envisager de l'utiliser pour diminuer encore la charge en palladium ; toutefois, nous n'avons pas pris le temps d'étudier ce point.

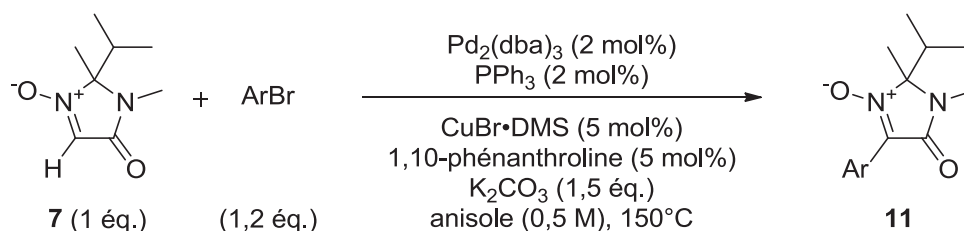


Schéma 88 Conditions B.

Donc, nous disposons maintenant de deux systèmes catalytiques permettant, dans l'anisole, de coupler très rapidement et efficacement le 4-bromotoluène et la MiPNO. Nous avons décidé de privilégier pour la suite le système à l'acide pivalique, parce qu'il implique moins de métaux et moins de ligands à séparer. Nous avons ensuite entrepris de tester l'éventail de choix, parmi les bromures d'aryle et les nitrones, que nous offraient ces conditions.

3.3 Variation des substrats

3.3.1 Les halogénures d'aryle

3.3.1.1 Les bromures

Une vaste gamme de bromures d'aryle a été couplée à MiPNO dans les Conditions A, avec de très bons rendements isolés (Figure 14). Les possibilités de substitutions sont nombreuses : la réaction accepte aussi bien les groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs, des substitutions en ortho, méta et para et également des noyaux hétéroaromatiques.

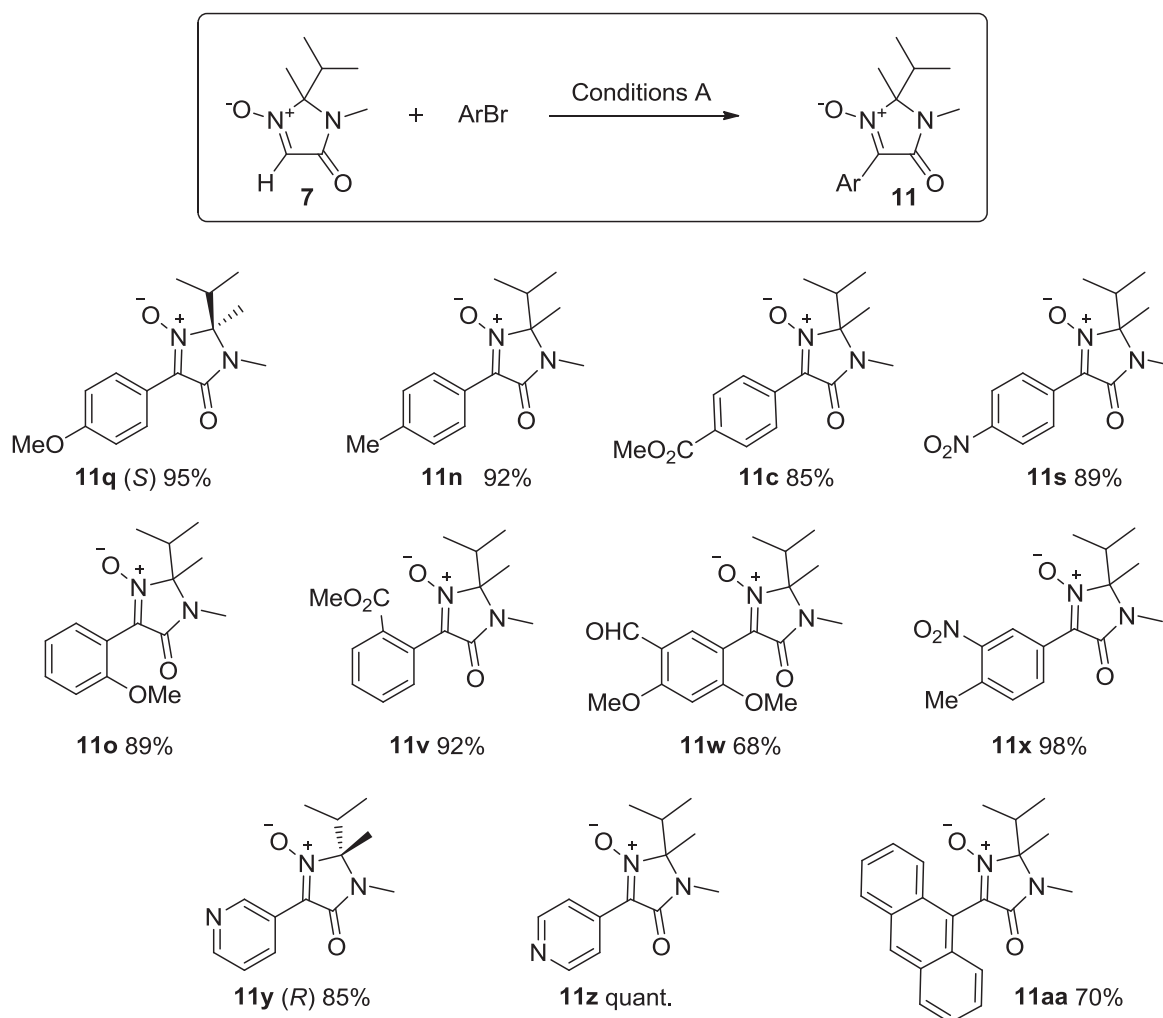


Figure 14 Produits d'arylation obtenus avec les Conditions A.

Les conditions A ont également permis de réaliser un double couplage sur des dibromobenzènes (ici la nitronne est en excès de 1 à 1,05 éq. par atome de brome) (Figure 15).

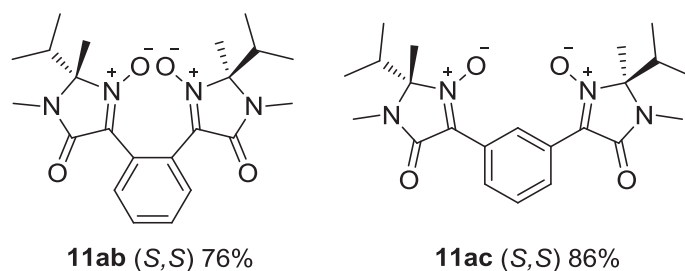


Figure 15 Double couplage sur un noyau aromatique.

Les réactions donnant ces molécules ont toutes eu une conversion de la nitronne de 100 % sans formation de sous-produits, à part pour le composé aldéhydique **11w**. Nous avons en effet isolé, avec 7 % de rendement, et identifié un produit secondaire pour lequel le couplage s'est produit sur le groupement méthoxy en ortho du brome **22** (Figure 16 et Schéma 89).

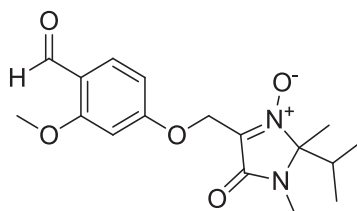


Figure 16 Produit secondaire **22**.

Dès 1992, Dyker¹⁸⁷ avait déjà observé une réactivité similaire sur des groupements méthoxy en ortho d'halogènes, et pour expliquer la formation de ce type de composés, Dyker et d'autres auteurs ont proposé comme hypothèse mécanistique la migration du palladium via un palladacycle.^{188,189,190} Nous pouvons alors supposer la même chose dans notre cas : il y aurait formation d'un palladacycle après l'addition oxydante qui permettrait, après son ouverture, le couplage sur le méthoxy (Figure 17).

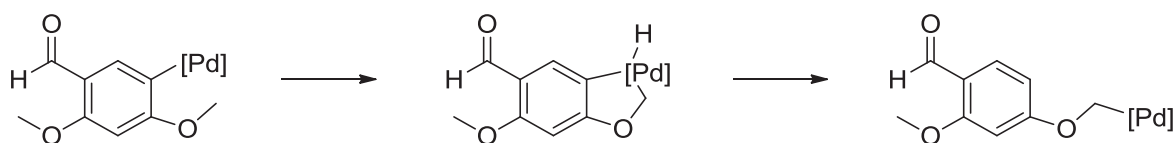


Figure 17 Migration du palladium.

Nous avons ensuite réalisé l'essai dans les conditions B. Nous avons alors pu nous affranchir totalement de la réaction secondaire (Schéma 89, Conditions B).

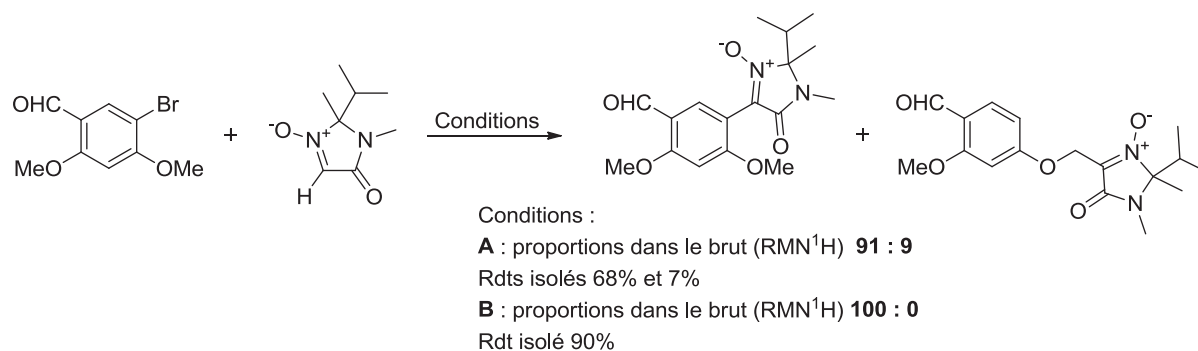


Schéma 89 Impact des conditions sur la formation du produit secondaire 22.

Après la découverte de cette réaction secondaire, nous avons vérifié sur l'arylation par le 2-bromoanisole, s'il y avait ou non formation de ce sous-produit (Schéma 90).

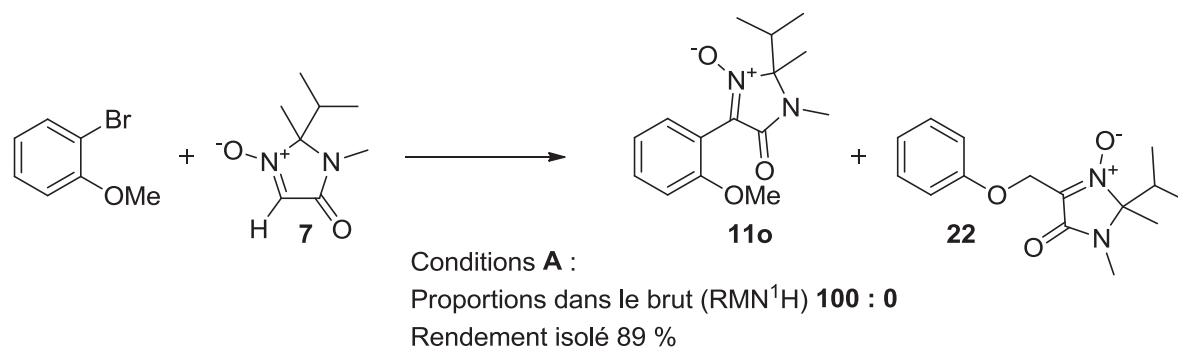


Schéma 90 Arylation par le 2-bromoanisole.

Après vérification de la RMN ¹H du brut réactionnel, nous n'avons détecté aucun autre produit que le produit d'arylation attendu **11o**. La substitution du noyau aromatique influence la formation de ce sous-produit.

Outre cette réaction secondaire, un certain nombre de composés ne réagissent pas dans les Conditions A : nous retrouvons les réactifs inchangés après 16 heures de réaction (Figure 18).

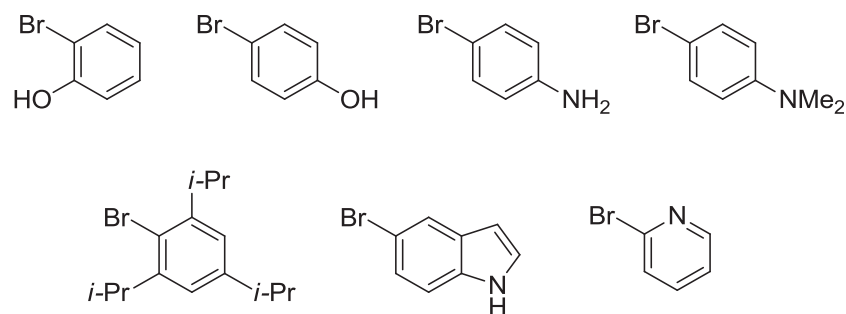


Figure 18 Bromures d'aryle ne donnant aucune réaction dans les conditions A.

L'échec sur les bromophénols s'explique probablement par la déprotonation des fonctions phénol dans les conditions de réaction. Pour les substrats porteurs d'un atome d'azote, nous supposons un empoisonnement du catalyseur qui a déjà été observé dans des réactions d'activation C-H.^{175,191}

Nous avons alors décidé de tester ces substrats en utilisant les Conditions B, par analogie avec ce qui avait été observé dans la NMP. Ce changement de conditions n'a pas permis de faire réagir le 2-bromophénol, ce qui était prévisible. De même, le 2,4,6-triisopropyl-1-bromobenzène n'a donné aucune réaction du fait de la gêne stérique importante autour du brome. En revanche, nous avons obtenu les produits d'arylation pour les composés azotés avec de bons rendements, sauf pour le 5-bromoindole dont la réaction s'arrête à 70 % de conversion, et nous donne environ 50 % de rendement d'un mélange de deux produits inséparables. En outre, les conditions B nous ont aussi permis de réaliser une double réaction sur des composés dibromés hétéroaromatiques (**11ag** et **11ah**) (Figure 19).

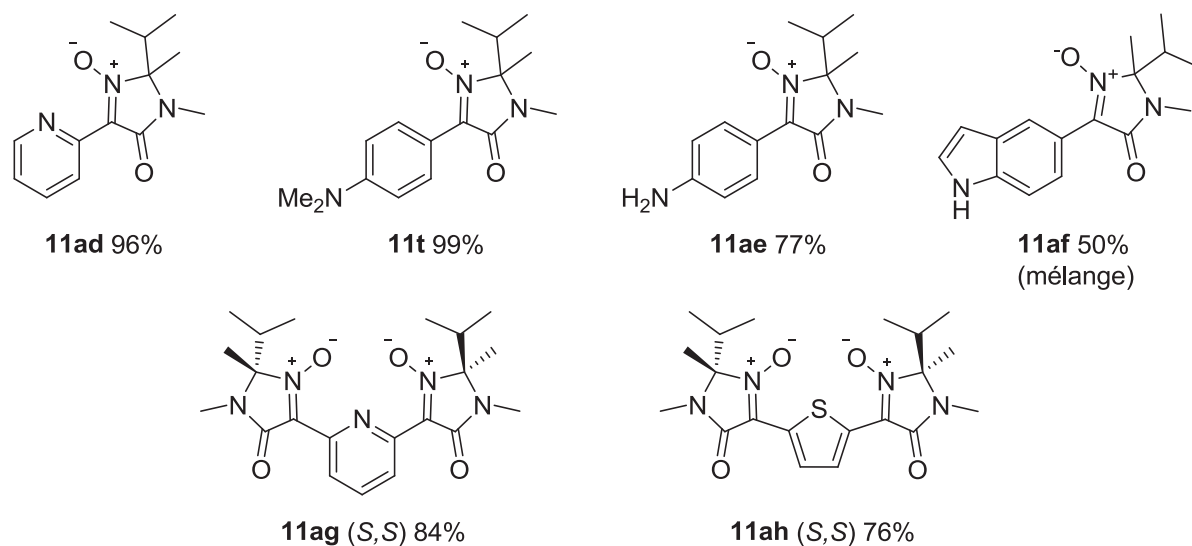


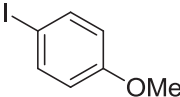
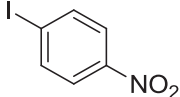
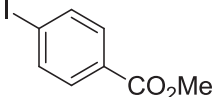
Figure 19 Produits d'arylation obtenus avec les conditions B.

Le choix de la substitution sur le bromure d'aryle est donc très large. De plus, ces conditions permettent une double réaction sur des composés dibromés, hétéroaromatiques ou non, ce qui peut permettre d'accéder à des ligands chiraux prometteurs (voir partie perspectives).

3.3.1.2 Les iodures et chlorures d'aryle

Les bromures d'aryle donnant de très bons résultats, nous nous sommes intéressés aux autres halogénures d'aryle, en commençant par les iodures (Tableau 25).

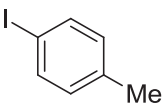
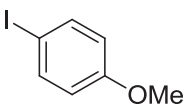
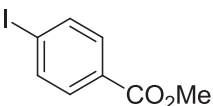
Tableau 25 Utilisation des iodures d'aryle en Conditions A.

Entrée	Iodure d'aryle	Durée (h)	Conv. (%) ^a
1		0,5	30
		1	40
		2	50
		19	60
2		0,5	10
		1	15
		1.7	20
		19	60
3		0,5	40
		1	45
		2	50

a. Conversions déterminées par RMN 1H.

Quels que soient les iodures d'aryle utilisés, aucune réaction ne s'est terminée. Ceci n'est pas si surprenant car il est connu que les iodures d'aryle peuvent provoquer un empoisonnement d'un catalyseur au palladium.^{162,163,192} Généralement, il est proposé d'utiliser du carbonate d'argent comme base pour parvenir à une conversion complète.^{162,175} C'est pourquoi il est très intéressant de constater que nos conditions B règlent le problème avec seulement 5 % de cuivre (Tableau 26).

Tableau 26 Utilisation des iodures d'aryle en Conditions B.

Entrée	Iodure d'aryle	Rendement isolé (%)
1		11n : 92
2		11o : 95
3		11c : 85

Les rendements sont excellents, pour des conversions totales en 2 h, aussi bien en présence de groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs. Nous avons donc la possibilité de réaliser l'arylation avec des iodures d'aryle.

Après les iodures d'aryle, nous avons logiquement testé les chlorures. Les chlorures d'aryle sont beaucoup moins réactifs que les bromures vis-à-vis d'un catalyseur au palladium ; l'addition oxydante est plus lente. Nous avons choisi comme substrat test le 4-chlorobenzoate de méthyle, qui va être un chlorure relativement réactif vis-à-vis du palladium.

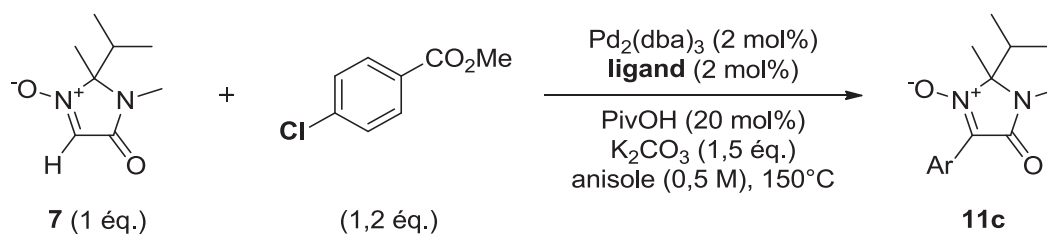


Tableau 27 Résultats avec les chlorures d'aryle.

Entrée	Ligand	Durée (h)	Conv. (%) ^a
1	TPP	6	10
		48	15
2	TPP	1	Aucune réaction ^b
3	'Bu ₃ P, HBF ₄	1	5
		18	30
		24	30
4	'Bu ₃ P, HBF ₄ (catalyseur préformé)	1	9
		5	15
		24	25
5	S-Phos	0,3	42
		0,8	46
		3,3	50
6	X-Phos	0,5	100 (91) ^c

a. Conversions déterminées par RMN ¹H.

b. Chauffage sous irradiation micro-onde.

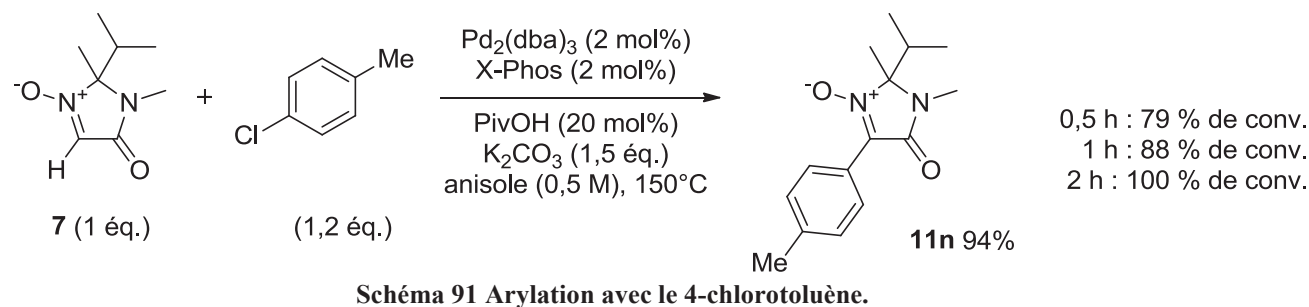
c. Rendement isolé.

Seulement 15 % de conversion sont obtenus après 48 heures de réaction avec les Conditions A (Tableau 27, Entrée 1). Nous avons alors tenté une réaction avec un chauffage micro-onde espérant accélérer le tout. Cela n'a pas été le cas et nous n'avons eu aucune réaction (Tableau 27, Entrée 2).

Nous avons alors essayé différentes phosphines qui pourraient faciliter l'addition oxydante. La 'Bu₃P, HBF₄, que ce soit avec ou sans préformation du catalyseur, donne une conversion de 30 % au bout de 24 heures (Tableau 27, Entrées 3 et 4). Nous nous sommes tournés vers les ligands de Buchwald qui sont connus pour favoriser l'addition oxydante du palladium.¹⁹³ La S-Phos permet une légère amélioration mais la réaction finit par s'arrêter au bout de trois heures à seulement 50 % de conversion. La X-Phos est bien meilleure et permet

une conversion totale en trente minutes pour un rendement isolé en **11c** de 91 % (Tableau 27, Entrée 6).

Un essai a également été réalisé avec le 4-chlorotoluène, en utilisant la X-Phos comme ligand (Schéma 91).



Le groupement méthyle étant électrodonneur il ralentit l'addition oxydante comparé au groupement ester du 4-chlorobenzoate de méthyle. On observe alors une réaction un peu plus lente qui est terminée au bout de deux heures (au lieu de trente minutes dans le cas de l'ester), ce qui laisse supposer que l'addition oxydante soit l'étape limitant la cinétique dans le cas des chlorures d'aryle. Le rendement isolé reste excellent, à 94 %.

Nous avons comparé ces résultats avec les Conditions B (Schéma 92). Dans ce cas, la réaction secondaire de formation du produit avec deux motifs imidazolidinone **21** entre en compétition avec la réaction d'arylation (Schéma 92, Eq 1). Cette situation empire lorsque l'on utilise le 4-chlorotoluène : il n'y a que le produit secondaire qui se forme (Schéma 92, Eq 2). Comme dans les conditions A, l'emploi de la X-Phos permet d'améliorer la réactivité et nous obtenons seulement le produit d'arylation **11c** (Schéma 92, Eq 3).

Partie 2 : Résultats et discussion : 2^{ème} étude

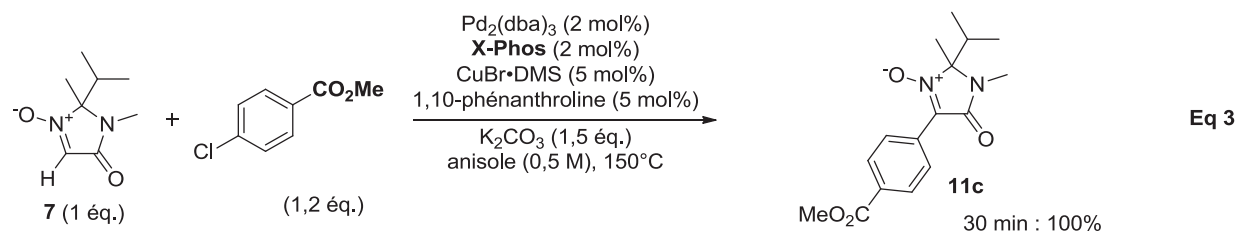
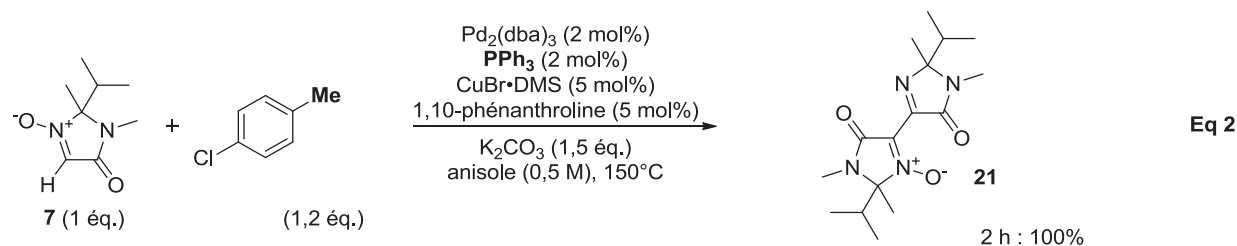
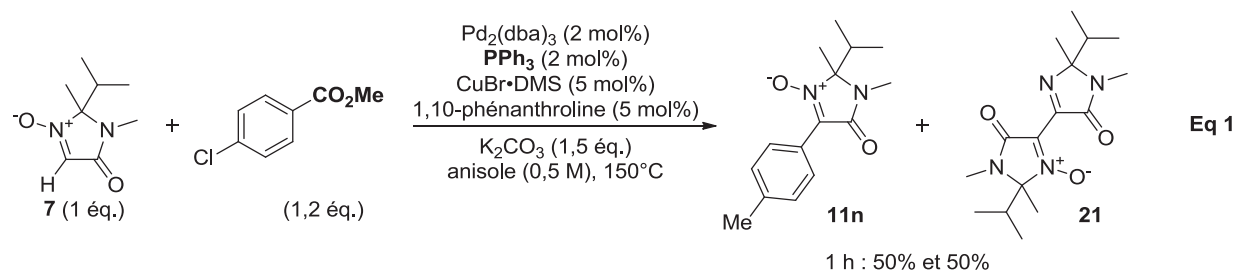


Schéma 92 Utilisation des chlorures d'aryle en Conditions B.

Nous pouvons donc utiliser aussi bien des iodures, bromures ou chlorures d'aryle pour aryleur notre nitronne MiPNO. Pour la suite, nous avons préféré utiliser les bromures d'aryle qui permettent d'utiliser dans la majorité des cas les conditions les plus simples.

3.3.2 Les nitrones

Après les halogénures d'aryle nous nous sommes tournés vers les nitrones. Pouvions-nous également avoir un large choix ou étions-nous limités à la seule nitroxe MiPNO ?

3.3.2.1 Les nitrones linéaires : configuration Z

Nous avons remarqué lors des essais avec la NMP que les nitrones linéaires de configuration Z ne réagissaient apparemment pas. Nous avons tout de même réessayé ces nitrones dans le cadre des nouvelles conditions A et B (Tableau 28).

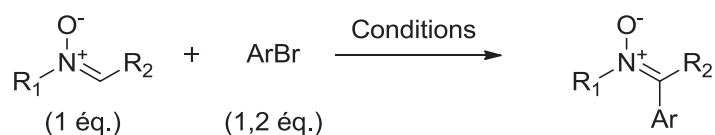


Tableau 28 Nitrones linéaires sous conditions A ou B.

Entrée	Nitroxe		Bromure d'aryle	Conditions	Résultat
1		12		A	2 h : pas de réaction 18 h : dégradation
2		12		B	2 h : pas de réaction 18 h : dégradation
3		12		B	2 h : pas de réaction 48 h : dégradation
4		23		A	40 min : dégradation
5		24		A	1 h : dégradation

Malgré nos conditions beaucoup plus efficaces, les nitrones linéaires ne donnent aucune réaction et pour les plus fragiles se dégradent rapidement.

3.3.2.2 Les nitrones cycliques : configuration *E*

Lors des essais dans la NMP, la DMPO **15** donnait des résultats plus encourageants. Nous avons alors bon espoir qu'avec les Conditions A les nitrones cycliques puissent être arylées. Nous n'avons testé que trois nitrones, par manque de temps pour en synthétiser d'autres. Celles-ci sont la DMPO **15**, une nitrone dérivée d'un sucre **25** et la nitrone **17** (Figure 20).

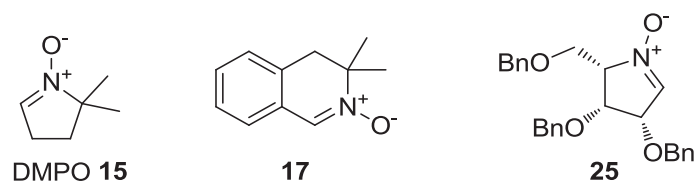


Figure 20 Nitrones cycliques testées.

Ces nitrones ont été soumises aux Conditions A avec différents bromures d'aryle (Figure 21).

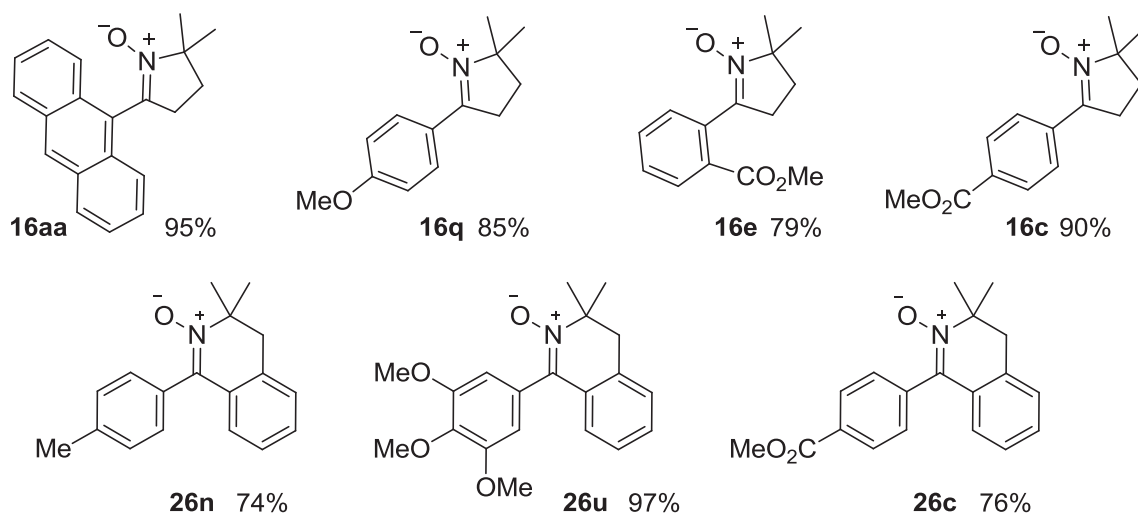


Figure 21 Produits d'arylation obtenus pour les autres nitrones avec les Conditions A.

Là encore nous avons eu la bonne surprise d'obtenir les produits d'arylation désirés avec de très bons rendements pour la DMPO et la nitrone **17**. En revanche, la nitrone **25** issue du sucre s'est dégradée. Pour les deux autres nitrones, le choix des bromures d'aryle semble varié dans le sens où aussi bien des groupements électroattracteurs qu'électrodonneurs

peuvent être présents. De plus, pour la DMPO, les substitutions en ortho ne posent aucun problème. Cependant nous avons rencontré quelques limitations avec ces nitrones. Tout d'abord, la nitrone **17**, qui finalement présente plus d'encombrement autour de la position à aryle que la MiPNO ou la DMPO, a donné un mélange complexe lorsque nous avons utilisé un bromure d'aryle substitué en ortho (le 2-bromobenzoate de méthyle) (Schéma 93).

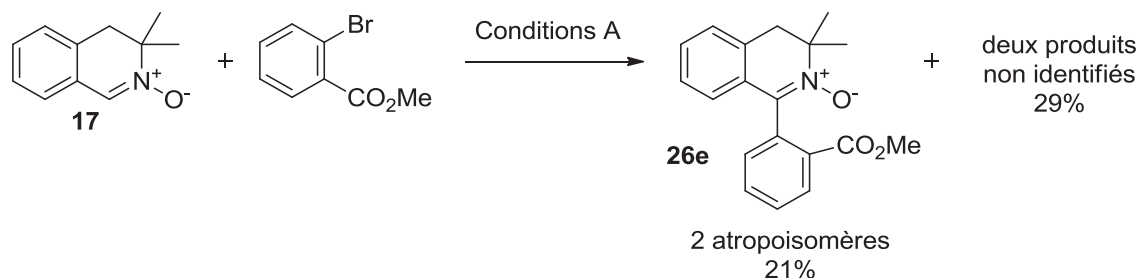
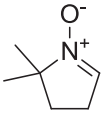
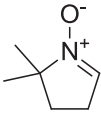
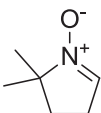
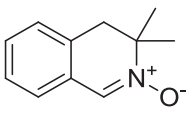
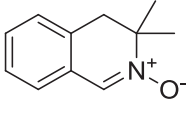


Schéma 93 Arylation de la nitrone **17** par le 2-bromobenzoate de méthyle.

Après purification, nous avons obtenu deux fractions. L'une contenait le produit attendu **26e** sous forme de deux atropoisomères (dédoublage des signaux des groupements méthyles en RMN ¹H), ce qui confirme bien l'encombrement autour de la position réactive, avec 21 % de rendement. La seconde s'est révélée être un mélange de deux produits de même masse moléculaire, que nous n'avons pas pu identifier.

Le couplage d'une nitrone cyclique avec la 2-bromopyridine pourrait conduire à d'intéressants nouveaux ligands, c'est pourquoi nous avons particulièrement essayé d'aryler la DMPO et la nitrone **17** avec la 2-bromopyridine (Tableau 29).

Tableau 29 Essai d'arylation avec la 2-bromopyridine.

Entrée	Nitrone	Conditions	Résultats
1		A	Aucune réaction
2		B	Aucune réaction
3		A Remplacement de K ₂ CO ₃ par ^t BuONa	Mélange complexe
4		A	Aucune réaction
5		B	Aucune réaction

Comme nous pouvions nous y attendre d'après les résultats sur MiPNO, les Conditions A ne donnent aucune réaction quelle que soit la nitrone utilisée (Tableau 29, Entrées 1 et 4). En revanche, ce qui est surprenant, c'est que les conditions B ne donnent également aucune réaction : dans les deux cas nous retrouvons les réactifs inchangés (Tableau 29, Entrées 2 et 5). Nous avons alors tenté d'employer une base plus forte. La RMN du brut nous donne un mélange complexe que nous avons partiellement interprété (Figure 22). Avec les données que nous possédons (RMN, MS), il semblerait qu'il y ait environ 20 % de produit d'arylation (Figure 22, **A**), il y a également des motifs bipyridine qui pourraient correspondre à la bipyridine (Figure 22, **B**) ou une forme oxydée (Figure 22, **C**). Le reste doit probablement être issu de la dégradation des composés.

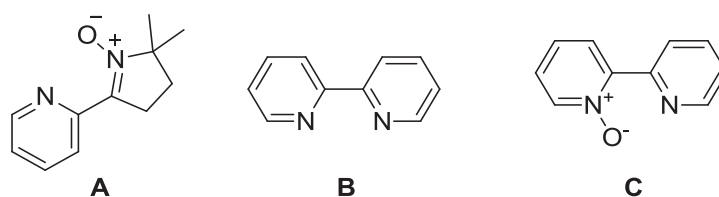


Figure 22 Produits vraisemblablement obtenus lors de l'arylation de la DMPO par la 2-bromopyridine.

3.3.3 Conclusion

Après cette seconde étude, nous avons établi deux jeux de conditions qui ont montré l'intérêt d'utiliser des additifs simples en quantité sous-stœchiométrique, et qui se sont révélés complémentaires : Conditions A et Conditions B (Schéma 87 et Schéma 88).

Cette méthodologie nous a permis d'obtenir de nombreux nouveaux composés aryl-nitrone, de manière très propre et efficace ; en fonction des conditions choisies, il est possible d'utiliser aussi bien des iodures, bromures ou chlorures d'aryle. De plus, leur substitution peut être variée aussi bien en termes de groupe fonctionnel, que de position.

Cette réaction efficace a malheureusement été décrite par l'équipe de Zhao et Wang au moment où nous nous apprêtions à publier nos résultats. Elle a été utilisée pour la synthèse d'un composé naturel biologiquement actif (Schéma 94).¹⁹⁴

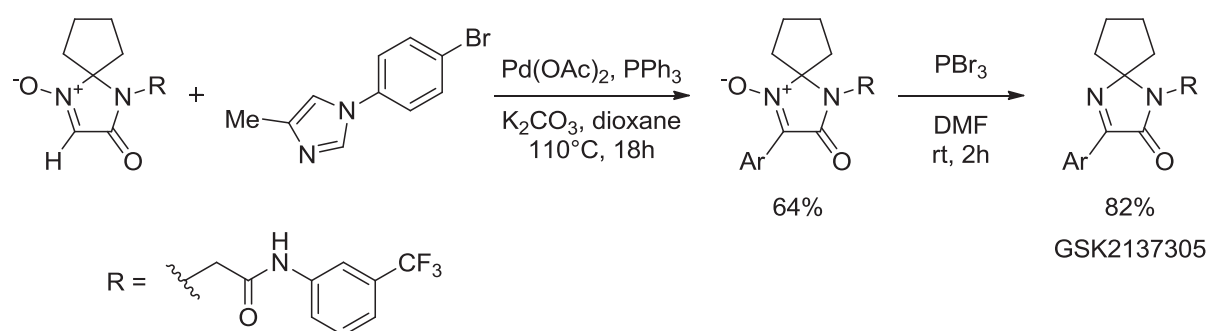


Schéma 94 Utilisation de l'arylation de nitrone pour la synthèse du GSK2137305.

4. Mécanisme

Avant d'aborder la discussion du mécanisme, il apparaît plus simple de résumer les différentes expérimentations sur lesquelles cette discussion s'appuiera.

4.1 Éléments de discussion

4.1.1 Effet cinétique isotopique

Remarquons d'abord que nous n'avons pas observé de différence notable de vitesse de réaction en fonction de la nature du bromure d'aryle entrant. De plus, lors des suivis de réaction que nous avons eu l'occasion de faire, nous avons constaté que la cinétique suit un ordre global 1.

Nous avons réalisé un suivi cinétique plus soigné de la réaction afin de déterminer les différences de vitesse entre la MiPNO **7** et la MiPNO deutérée **d-7**. Les deux réactions ont été menées séparément, ce qui s'avère être le moyen le plus sûr pour statuer sur un effet isotopique. En effet, d'après un récent article d'Hartwig,¹⁹⁵ réaliser des réactions compétitives où les deux substrats sont présents peut mener à des faux positifs. Les conditions A standard conduisent à des réactions trop rapides pour permettre un suivi correct par de simples prélèvements d'aliqotes, surtout en début de réaction. La charge en catalyseur a donc été abaissée à 0,2 mol%. Le catalyseur et l'acide pivalique sont mis en solution dans l'anisole, puis ajoutés au reste des réactifs pour s'assurer de concentrations identiques dans les 2 essais.

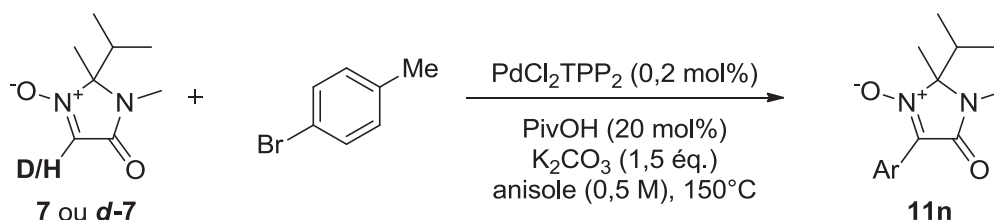


Schéma 95 Conditions pour la détermination du KIE.

L'ordre global de la réaction étant de 1, nous avons pu déterminer k_D et k_H en traçant la courbe suivant l'équation $\ln \frac{[7]_0}{[7]} = f(t)$. Nous obtenons effectivement deux droites dont le coefficient directeur est la constante de vitesse k (Figure 23). Le rapport de k_D/k_H nous donne le KIE qui est ici de 3. Cette valeur correspond à un effet isotopique primaire,^{196,197} et implique que la rupture de la liaison C-H intervient dans l'étape cinétiquement déterminante.

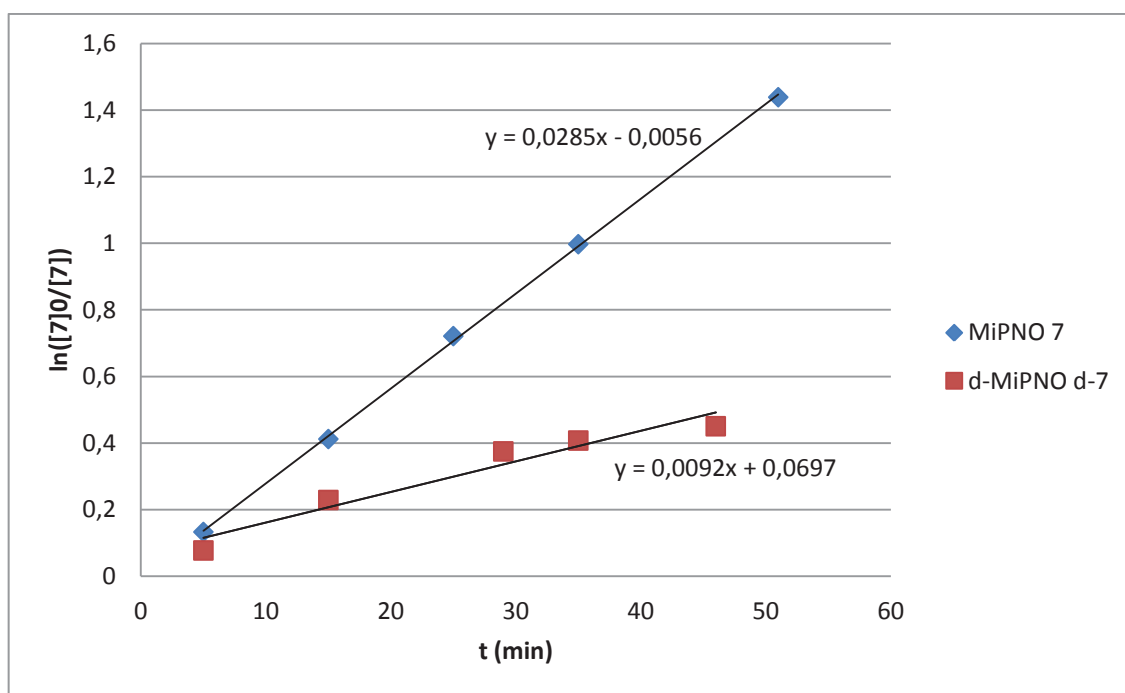
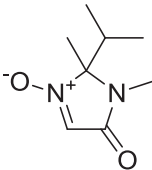
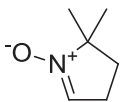
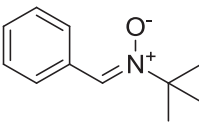
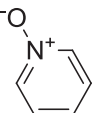


Figure 23 Droites des cinétiques pour déterminer k_H et k_D .

4.1.2 Acidité du proton

A travers divers expérimentations, nous avons cherché à évaluer l'acidité relative du proton de la fonction nitro. Tout d'abord nous avons réalisé des tests de deutération. Pour cela nous avons chauffé sous irradiation micro-onde différentes nitrones en présence d'un équivalent de base à 140°C pendant 30 min dans l'acétone perdeutérée^{164,198,199} (Tableau 30).

Tableau 30 Tentatives de deutération de nitrones.

Nitronne		K ₂ CO ₃	KOH	tBuOK
	7	Deutération (98%)	-	-
	15	Aucune réaction	Décomposition	-
	12	-	Aucune réaction	Aucune réaction
	27	Aucune réaction	Deutération (91%)	-

Chauffée dans l'acétone-*d*₆, la MiPNO se deutérie quantitativement en présence d'une base aussi faible que K₂CO₃. La DMPO ne réagit pas avec le carbonate. Elle se décompose en présence de KOH du fait de sa fragilité.²⁰⁰ La PBN **12** est inerte même en présence de *tert*-butylate de potassium, ce qui correspond aux résultats obtenus en arylation. Le *N*-oxyde de pyridine **27** (PNO) est *ortho*-deutérié avec KOH et pas avec K₂CO₃. Ces essais indiquent donc que l'acidité relative du proton de la fonction nitronne varie selon les nitrones et suit l'ordre suivant : PBN < PNO < MiPNO.

L'équipe de Grigor'ev a étudié en détail la métallation de certaines nitrones par le ^sBuLi. Ils ont démontré qu'en l'absence d'autre proton labile dans la molécule, il est possible de former l'anion lithien de la nitronne et de le faire réagir sur divers électrophiles (Schéma 96).²⁰¹⁻²⁰³

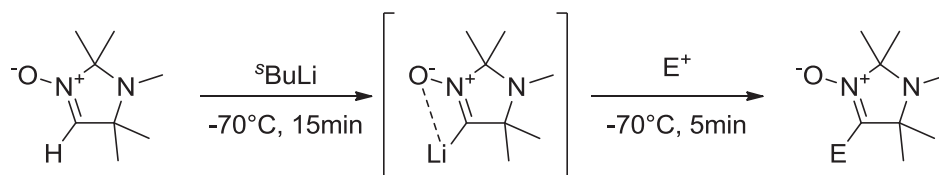


Schéma 96 Métallation puis addition électrophile d'une nitronne (Grigor'ev, 2001).

Cette réaction s'avère transposable à la MiPNO ; nos quelques essais sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 31).

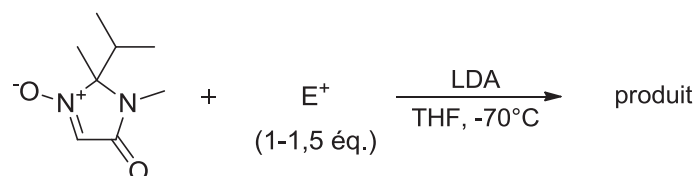


Tableau 31 Essai de réaction avec le LDA, avec piégeage par l'électrophile.

Entrée	Electrophile	Résultat	Rdt isolé
1			54 % 28
2			53 % 29
3	I ₂		42 % 30
4			60 % 21

Sur des électrophiles classiques tels que le 4-fluorobenzaldéhyde ou la benzophénone, l'addition nucléophile a lieu (Tableau 31, Entrées 1 et 2). Avec le diiode, nous n'obtenons pas la nitrone iodée mais le « dimère » de MiPNO **30** (Tableau 31, Entrée 3 et Schéma 97). Ceci s'explique facilement par une condensation suivie de la réoxydation de l'hydroxylamine intermédiaire par le diiode. Suite à ce résultat intéressant, nous avons réalisé la réaction sans autre électrophile que la nitrone. Nous avons également obtenu un adduit mais, en l'absence d'oxydant, l'hydroxylamine intermédiaire s'est déshydratée pour donner la nitrone-imine **21** (Tableau 31, Entrée 4 et Schéma 97).

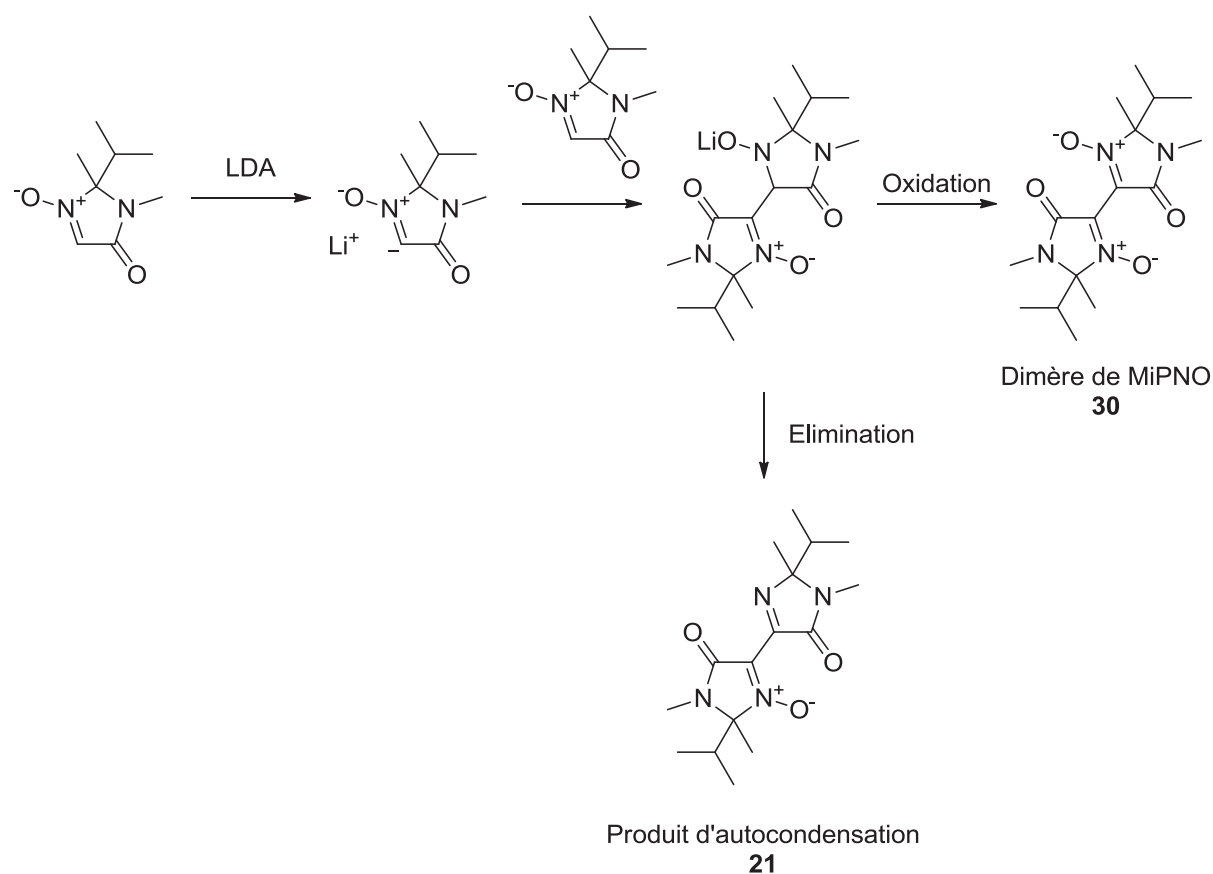


Schéma 97 Réaction de la MiPNO sur elle-même en présence de LDA.

4.2 Les hypothèses

Jusqu'ici, quatre grandes hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme de l'arylation directe d'(hétéro)aromatiques. Par ordre chronologique nous avons : la substitution électrophile aromatique (S_{EAr}), la carbopalladation de type Heck, la déprotonation suivie de la métallation (parfois appelée métallation/déprotonation non concertée ou nCMD) et enfin la métallation/déprotonation concertée (CMD) (Figure 24).¹⁶⁴ Chaque mécanisme va présenter des caractéristiques propres qui vont permettre de le discriminer par rapport aux autres. La figure suivante présente les intermédiaires et états de transitions supposés de ces hypothèses.

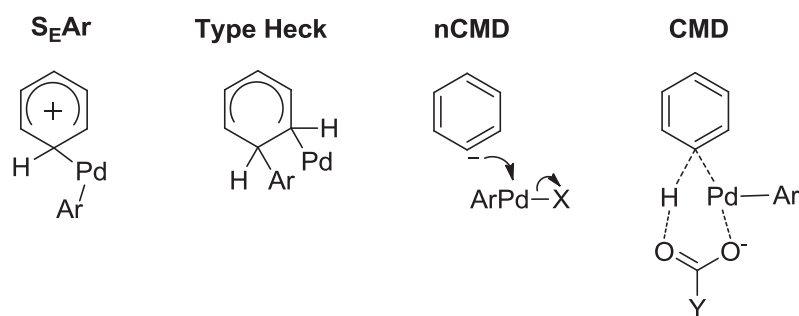


Figure 24 Intermédiaires et états de transitions supposés pour les différents mécanismes proposés.

Il est évidemment nécessaire de discuter séparément le mécanisme du couplage dans les conditions A (additif PivOH) et dans les conditions B (additif Cu).

4.3 Mécanisme pour les conditions A

4.3.1 Le mécanisme S_{EAr}

Le mécanisme S_{EAr} a été le premier avancé pour expliquer des couplages par C-H activation de noyaux benzéniques. Dans ce mécanisme, le site du réactif à aryle se comporte comme un nucléophile. Une méthode simple et efficace pour déterminer si ce mécanisme est viable, est d'effectuer une halogénéation électrophile par exemple. Or une fonction nitro, en particulier sur l'atome de carbone, est clairement électrophile et va réagir dans des réactions d'addition électrophile, comme dans le cas de l'attaque d'un magnésien. Dans notre réaction, la nitro n'est même pas incluse dans un système aromatique. Nous sommes donc extrêmement loin du modèle de la S_{EAr} et nous pouvons donc exclure directement ce mécanisme dans le cas des nitro.

4.3.2 Mécanisme de type Heck

Nous avons envisagé un mécanisme inspiré de celui de la réaction de Heck mais qui serait un peu plus complexe qu'avec une double liaison car ici cinq atomes sont impliqués. Une étape d'addition (Schéma 98, H-I) via un état de transition à cinq centres formerait la nouvelle liaison Aryl-C, l'atome de Pd finissant coordonné à l'atome d'oxygène. Dans un deuxième temps, une rotation autour de la liaison N-O permettrait au Pd de se repositionner

facilement sur la face opposée de la molécule (Schéma 98, H-II), ce qui permettrait alors une syn-élimination (Schéma 98, H-III). Sans cela, comme nous sommes en présence d'un cycle, le palladium ne pourrait jamais se trouver du même côté que l'hydrogène.

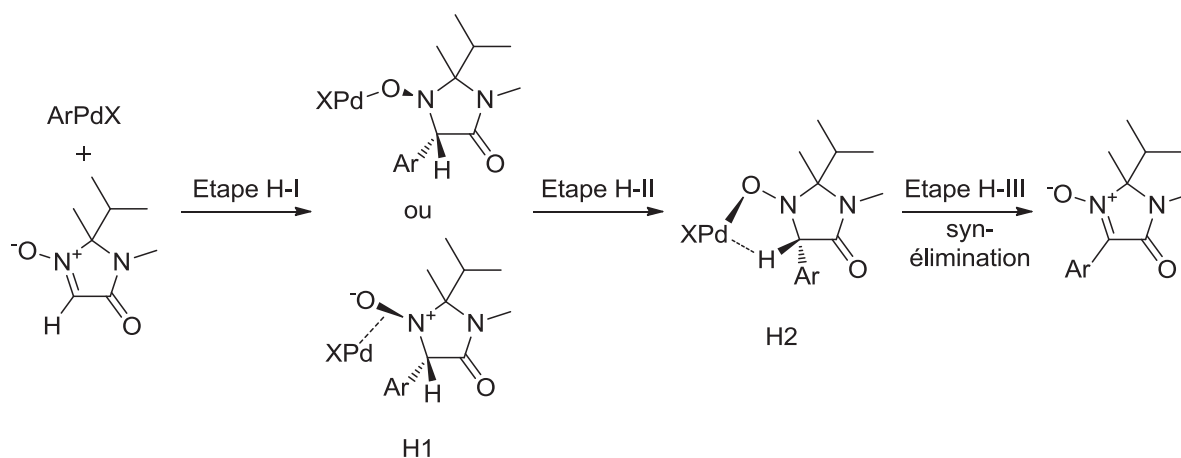


Schéma 98 Proposition d'un mécanisme de type Heck.

Dans une réaction de Heck, on observe généralement des effets cinétiques isotopiques inférieurs ou égaux à 1,²⁰⁴ correspondant à un effet isotopique secondaire : la rupture de liaison C-H intervient dans une étape (celle de syn-élimination) qui n'est pas celle cinétiquement déterminante.

Dans la réaction présente, l'effet cinétique isotopique est clairement primaire (KIE de 3). La rupture de la liaison C-H (Schéma 98, Etape H-III) serait donc l'étape lente. Par conséquent, l'étape d'addition (Schéma 98, Etape H-I) serait plus rapide. L'adduit intermédiaire (H1 ou H2) aurait alors une durée d'existence non négligeable.

D'après les travaux de l'équipe, nous savons que l'hydroxylamine, ou son sel de magnésium, issus de l'addition nucléophile de réactifs de Grignard sur la nitroxyamine MiPNO, donne rapidement de l'imine dans des conditions faiblement basiques.^{93,94} Par analogie, nous pourrions attendre que l'adduit intermédiaire, qui s'accumulerait, conduise à l'imine dans les conditions de réaction (Schéma 99). Or, nous n'avons jamais observé de sous produits de réaction de type imine dans les conditions A.

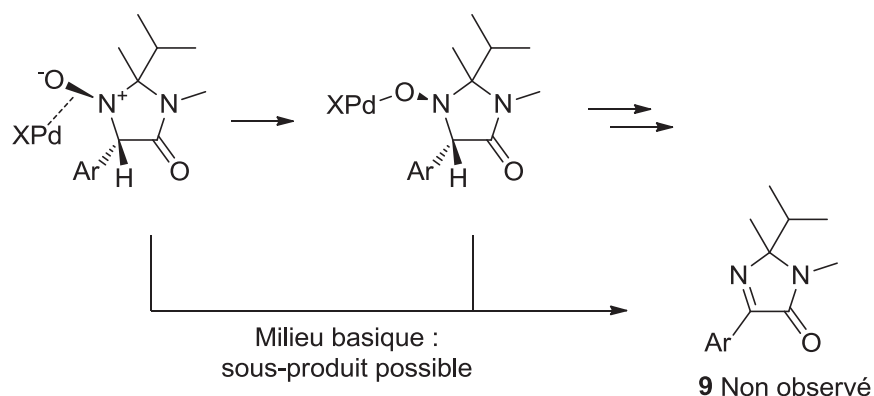


Schéma 99 Formation de l'imine à partir des intermédiaires hydroxylaminolates

Un mécanisme de type addition-élimination, analogue à celui de la réaction de Heck, ne nous semble pas rendre compte convenablement de nos observations. Nous pouvons donc l'écarter.

4.3.3 Mécanisme de type nCMD ou CMD

4.3.3.1 Concerté ou non ?

A ce stade, nous pouvons raisonnablement penser que le mécanisme est du type déprotonation/méallation. La valeur de KIE obtenu ($k_H/k_D = 3$) est compatible avec les valeurs observées (qui sont en général comprises entre 2 et 6) dans d'autres C-H activation pour lesquelles ce mécanisme est admis.^{196,197} Il nous reste à discuter si ce mécanisme serait concerté (Schéma 100, Voie A) ou en deux étapes (Schéma 100, Voie B).

Comme on peut le voir sur le Schéma 100, la différence principale entre les deux mécanismes va être la rupture de la liaison C-H. Elle peut se faire en même temps que l'approche du palladium sur le carbone : c'est le mécanisme dit concerté. Ou alors, elle peut précéder l'approche du palladium, auquel cas c'est une espèce anionique qui va attaquer le palladium dans une étape d'échange de ligand : c'est ce que nous entendons comme mécanisme non concerté.

Si le mécanisme est concerté (Schéma 100, Voie A), la déprotonation de la nitronne et sa méallation se dérouleront en une seule étape. Il n'y aura donc à aucun moment d'anion libre dans le milieu réactionnel. Au contraire, si le mécanisme est non concerté (Schéma 100,

Voie B), nous allons avoir dans le milieu l'anion nitron pendant un temps non négligeable. Celui-ci se coordonnera ensuite au catalyseur.

Dans les deux cas, le cycle catalytique est bouclé par l'élimination réductrice qui donne le produit attendu.

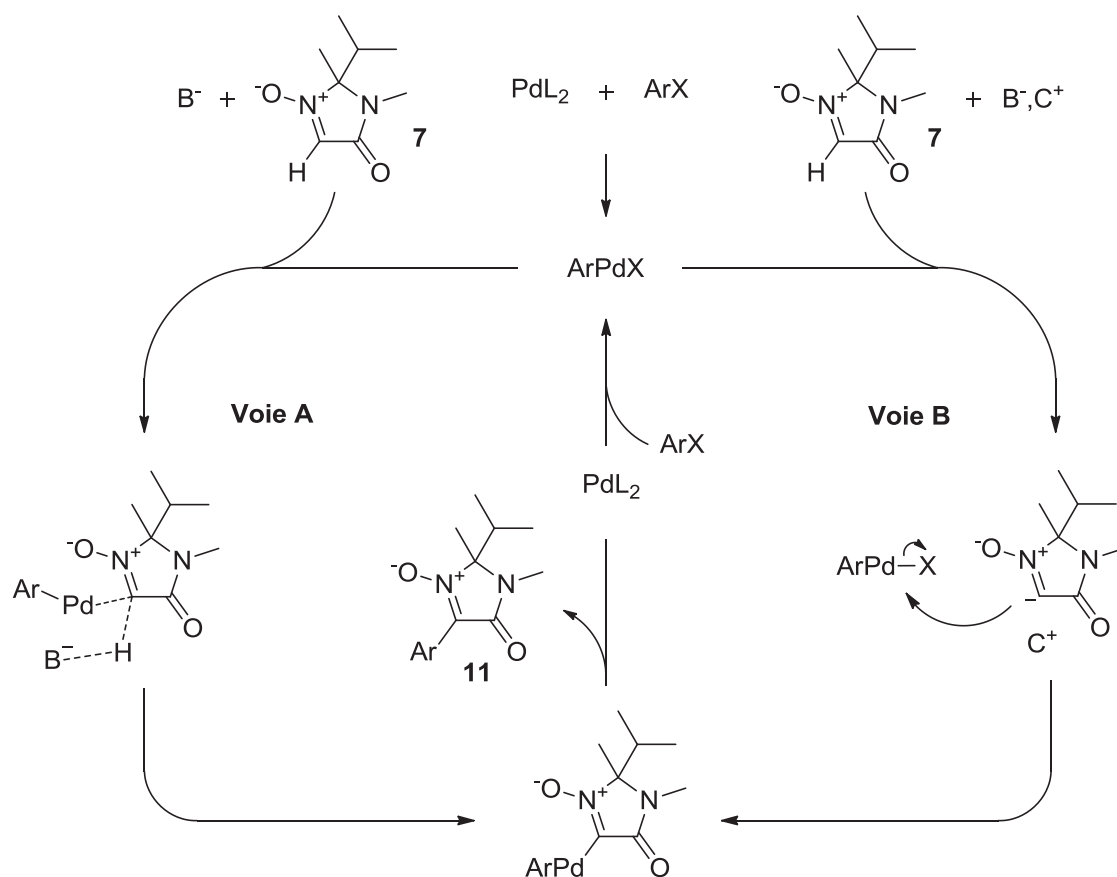


Schéma 100 Mécanismes CMD (Voie A) et nCMD (Voie B).

Dans l'hypothèse d'un mécanisme non concerté, il y aurait métallation de la nitron par la base en-dehors de la sphère de coordination du Pd. Dans les conditions A, cela signifie la formation (au moins partielle) du sel de potassium de la MiPNO par réaction avec le carbonate ou le pivalate de potassium. Comme il a été vu plus haut, l'anion lithien de la nitron s'additionne sur la nitron elle-même à basse température pour conduire à la nitron-imine **21** (Tableau 31, Entrée 4). Or, nous n'avons jamais observé ce sous-produit lors des nombreux essais réalisés. Pour vérifier si la nitron peut être déprotonée dans les conditions de la réaction, nous avons aussi fait les deux essais suivants (Schéma 101).

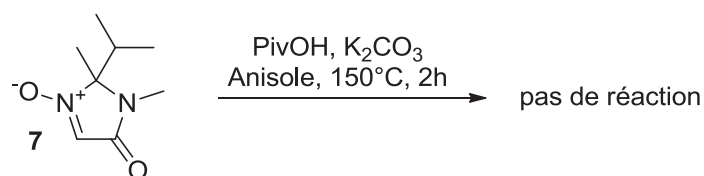


Schéma 101 Déprotonation de MiPNO par le carbonate dans l'anisole.

Dans l'anisole avec le couple $K_2CO_3/PivOH$, il n'y a aucune réaction et nous retrouvons la nitronne intacte (Schéma 101). Deux conclusions sont alors possibles : soit le couple $K_2CO_3/PivOH$ en l'absence de palladium ne déprotonne pas la MiPNO, soit l'anion potassique de la nitronne est trop insoluble pour être actif. Nous avons donc essayé une base potassique plus forte de manière à être sûr de former l'anion (Schéma 102).

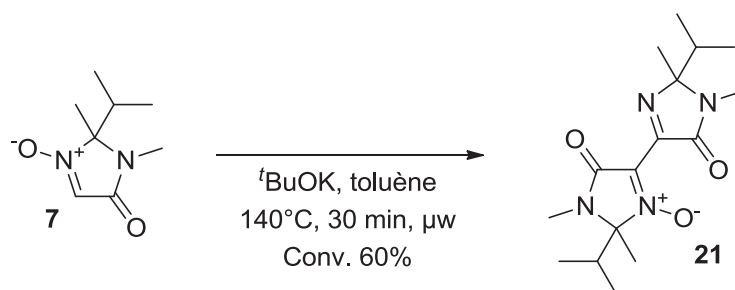
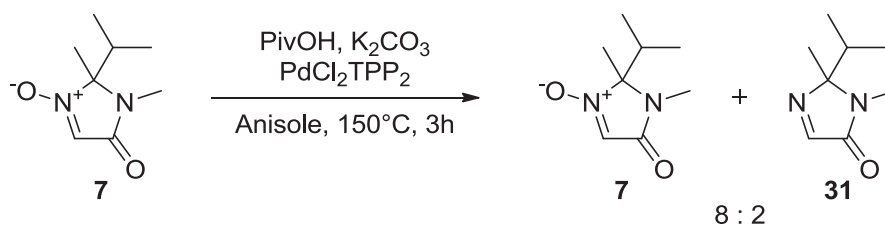


Schéma 102 Déprotonation de MiPNO par une base plus forte.

En présence du seul $tBuOK$ dans le toluène à $140^\circ C$, nous observons la formation du produit d'autocondensation **21**. Ceci veut dire que la nitronne est déprotonée et que le sel de potassium de la nitronne est suffisamment soluble pour pouvoir réagir avec une autre nitronne. Nous pouvons donc conclure que la nitronne ne se déprotonne pas en la seule présence de $K_2CO_3/PivOH$, sinon nous aurions observé le produit d'autocondensation **21** dans les essais du Schéma 101. L'hypothèse d'une métallation hors de la sphère de coordination du palladium peut donc être exclue.

On notera aussi que la présence de Pd, sans halogénure d'aryle, ne provoque pas d'autocondensation. Nous observons après 3 h la formation de l'imine **31** à hauteur de 20 %, issue probablement d'une réaction redox avec le complexe, mais aucun produit d'addition de la nitronne sur elle-même (Schéma 103).



4.3.3.2 Méallation déprotonation concertée (CMD)

Le mécanisme CMD, communément accepté pour des substrats aromatiques, consiste en la formation de la liaison Pd-C simultanément à la rupture de la liaison C-H. Le modèle proposé initialement par Echavarren,^{205,206} puis repris et étendu par Fagnou et Goreslky,^{157,207,208} propose l'état de transition suivant :

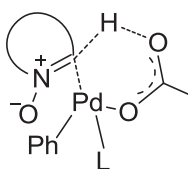


Figure 25 Etat de transition du mécanisme CMD.

On peut remarquer que la base (carbonate ou carboxylate) est directement impliquée, en étant complexée au palladium. L'analogie entre les catalyses décrites par cette équipe et nos propres travaux, amène évidemment à envisager que le même mécanisme puisse s'appliquer aux nitrones.

4.3.3.3 Calculs DFT

Fagnou et Gorelsky ont testé l'hypothèse CMD en calculant *ab initio* les énergies d'activation dans cette hypothèse pour un grand nombre de composés aromatiques.^{157,207} Pour vérifier si nos structures étaient compatibles avec l'hypothèse CMD, et comment elles s'inséraient dans le tableau général, il a été facile de réaliser^a des calculs identiques (même fonctionnelles, mêmes bases) sur trois modèles simplifiés de nitrones (Figure 26). Par sécurité, nous avons aussi répété un calcul décrit sur le *N*-oxyde de pyridine (PNO) et retrouvé les valeurs de la bibliographie.

^a Calculs effectués au DCM par P.Y. Chavant, avec l'aide du Pr. Anne Milet que nous remercions.

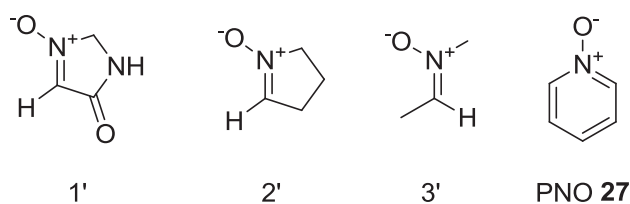


Figure 26 Modèles de nitrones pour les calculs DFT.

Nous avons calculé les énergies libres d'activation (ΔG_{298K}^\ddagger , kcal.mol⁻¹) pour l'état de transition qui amène à l'espèce organopalladiée pour les deux nitrones cycliques modèles de MiPNO et DMPO, respectivement 1' et 2' (Figure 27).

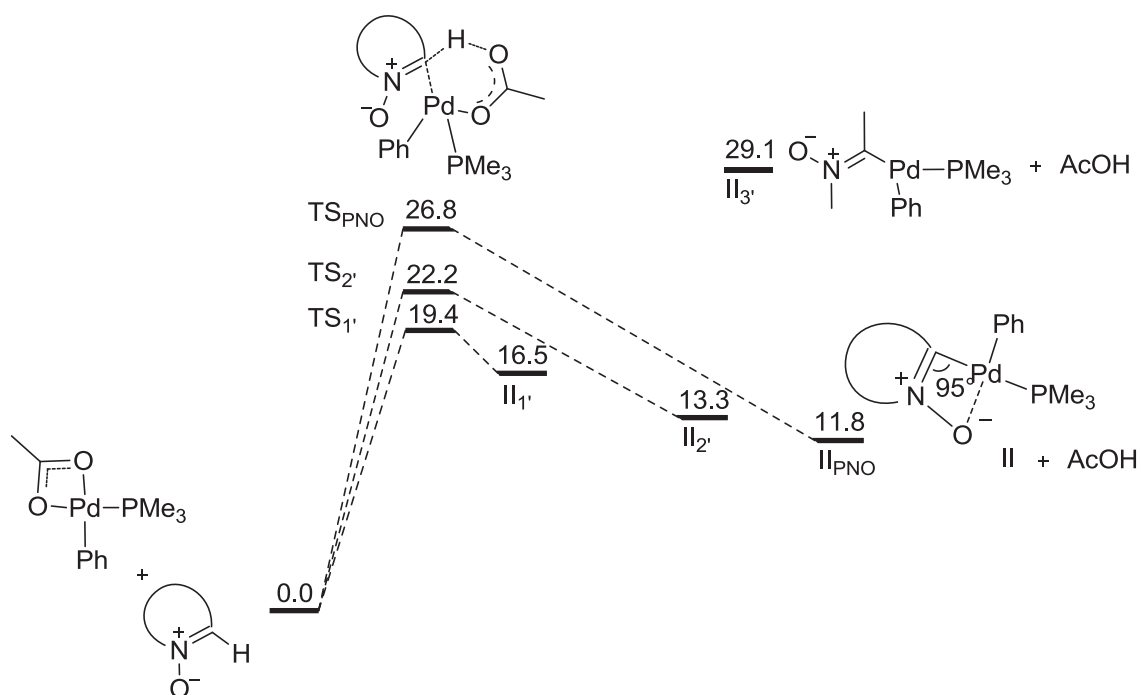


Figure 27 Diagramme d'énergie des calculs DFT.

Les calculs ont effectivement conduit à deux états de transition de géométrie très comparable à celui de la métallation de PNO (Figure 28 (a)).

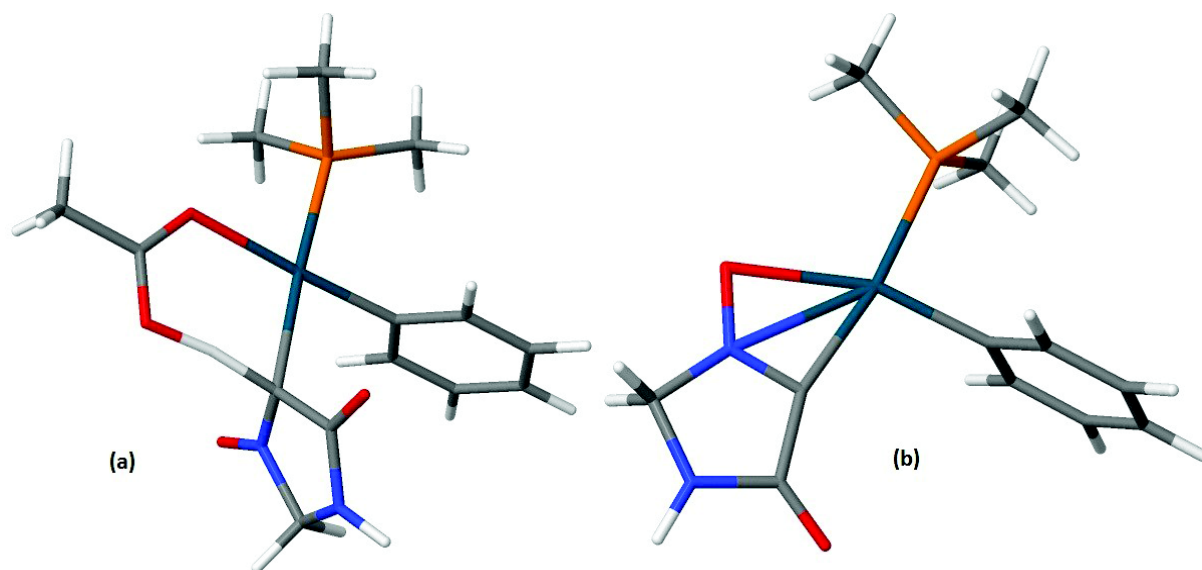


Figure 28 Représentation de l'état de transition TS₁, (a) et de l'intermédiaire II₁, (b).

Fait intéressant, nous obtenons des énergies libres d'activation calculées plus faibles pour les deux nitrones modèles comparées à celle du *N*-oxyde de pyridine (respectivement 19,4, 22,2, et 26,8 kcal.mol⁻¹, Figure 27).

Cette modélisation peut apporter également une explication quant à la non-réactivité des nitrones linéaires de configuration *Z*. En effet, l'espèce intermédiaire métallée **II**, dans le cas des nitrones *E*, est stabilisée par une forte interaction Pd-O (Figure 28 (b)), ce qui donne des réactions raisonnablement endothermiques (1' : 16,5 kcal.mol⁻¹, 2' : 13,3 kcal/mol). En revanche, dans le cas de la nitrone *Z*, la transformation s'avère très endothermique pour atteindre cette espèce palladiée (29,1 kcal.mol⁻¹, Figure 27) dans laquelle la coordination Pd-O est impossible puisque Pd et O sont *trans*. Donc, la barrière énergétique vers **II**₄ serait supérieure à 29,1 kcal/mol, bien plus haut en énergie que celles des autres nitrones. Elle ne serait donc jamais atteinte dans nos conditions réactionnelles. D'où la non-réactivité de ces molécules.

4.3.4 Conclusion

Suite à ce travail, nous pensons donc que l'hypothèse mécanistique la plus probable pour la réaction est le mécanisme CMD. Cependant, certains points resteraient encore à établir. Notamment, s'il y a ou non coordination de la nitrone au palladium via l'atome d'oxygène avant l'étape de CMD, ou encore si la base est coordonnée ou non au palladium lors de l'étape de CMD.

Pour le premier point, nous pouvons raisonnablement penser qu'il peut y avoir une coordination, ce qui expliquerait aussi pourquoi les nitrones de configuration *Z* ne sont pas réactives. D'ailleurs, Gorelsky et Fagnou ont montré que certains composés hétéroaromatiques pouvaient passer par une étape de précoordination du palladium à l'hétéroatome.²⁰⁷

En ce qui concerne la base, il est beaucoup plus difficile de statuer. Cependant, Gorelsky et Fagnou ont étudié l'impact de la coordination ou non de la base au palladium.¹⁵⁷ On parle alors de base en sphère interne ou en sphère externe. D'après leurs calculs, le fait que la base soit coordonnée au palladium abaisse nettement les énergies libres des états de transitions. Nous pouvons donc supposer que dans notre cas le comportement soit identique. Nous avons d'ailleurs utilisé cette hypothèse pour effectuer les calculs précédents.

Nous proposons donc le mécanisme suivant pour notre réaction dans les conditions A (Schéma 104) :

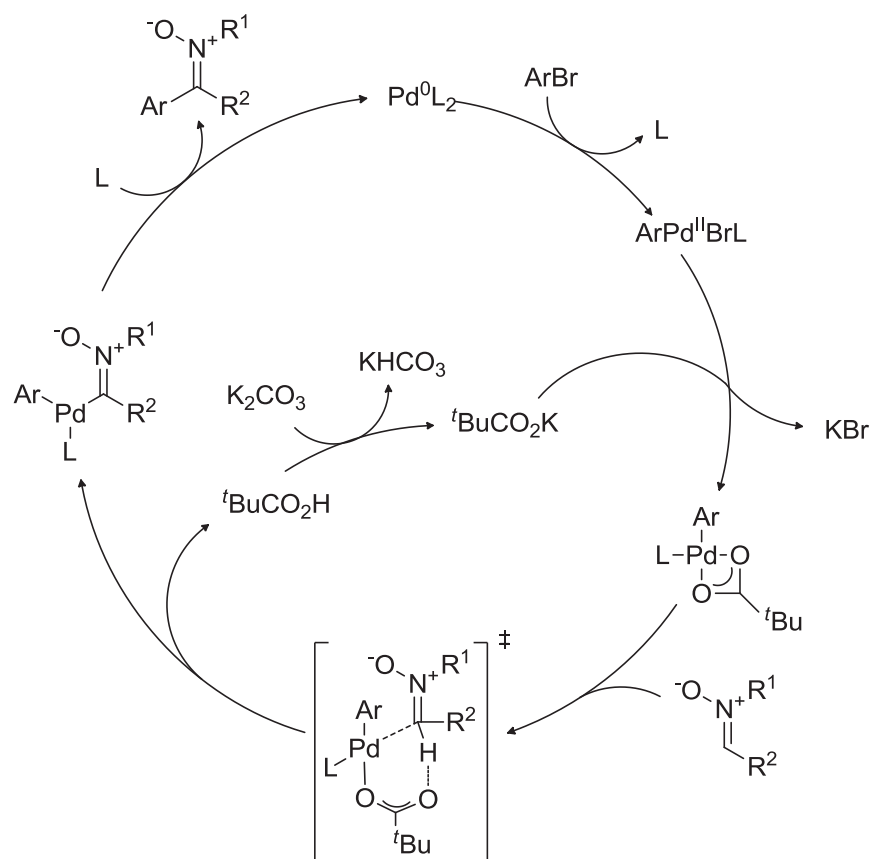


Schéma 104 Proposition de mécanisme pour la réaction en Conditions A.

4.3.5 Dernières remarques

Dernièrement, Hartwig a publié une étude sur la C-H activation des *N*-oxydes de pyridine, où il s'intéresse plus en détail à l'espèce palladiée impliquée dans l'étape de CMD.²⁰⁹ Dans cette étude, Hartwig propose un mécanisme avec deux centres métalliques : un pour réaliser l'addition oxydante sur l'halogénure d'aryle, l'autre pour métaller le *N*-oxyde. S'ensuit une transmétallation entre les deux centres qui va conduire au produit d'arylation après élimination réductrice.

Cette étude n'est pas directement transposable dans notre cas, mais l'idée que l'atome métallique qui réalise l'addition oxydante dans la liaison carbone-halogène n'est pas forcément le même que celui qui réalise la CMD, est à retenir. En confrontant cette hypothèse à nos résultats dans les conditions A, une objection est apparue : peut-on raisonnablement penser qu'une hypothèse impliquant une transmétallation entre deux espèces palladiées séparées soit

compatible avec la vitesse globale de réaction observée avec seulement 0,1 % de palladium dans le milieu ? Elle pourrait en revanche être intéressante pour les conditions B.

4.4 Mécanisme pour les conditions B

Ce mécanisme va découler des observations antérieures. Nous avons vu que la nitrone **7** peut être métallée par le LDA. Nous avons également observé du produit **21** d'addition de la nitrone sur elle-même quand nous avons ajouté du cuivre lors des tentatives de reproductibilité à la NMP. Ce qui signifie que :

- le cuivre associé à une base peut a priori aussi métalliser la nitrone
- l'autocondensation de la nitrone est un moyen de mettre en évidence une telle métallation.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé quelques essais (Schéma 105).

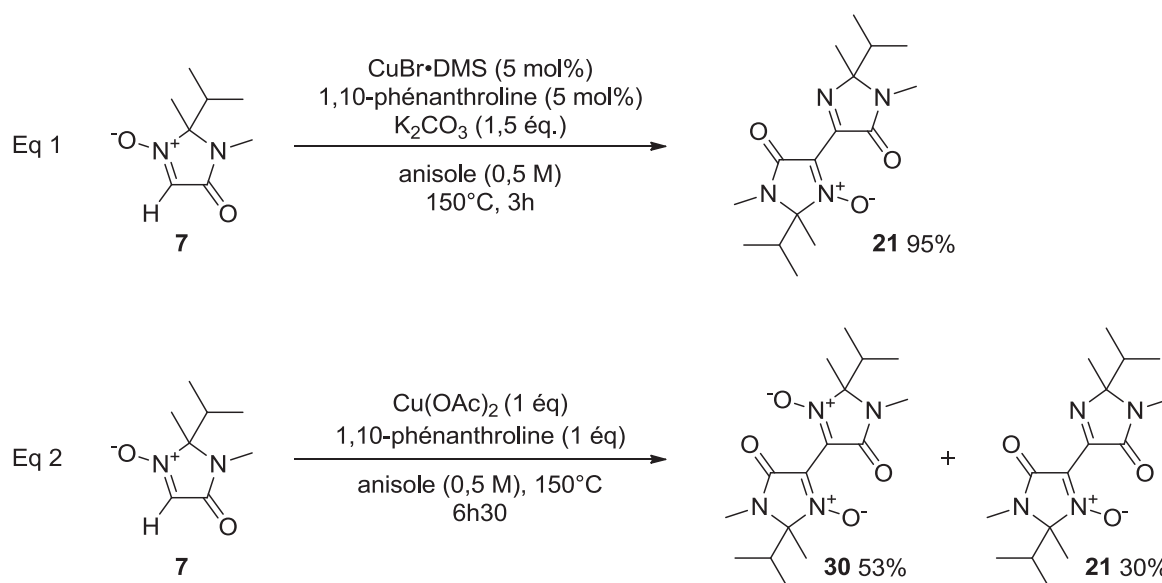


Schéma 105 Essais d'autocondensation au cuivre.

En utilisant les conditions B mais sans l'halogénure d'aryle ni le palladium, nous obtenons le produit d'autocondensation **21** quantitativement (Schéma 105, Eq 1). Nous avons alors tenté de remplacer le couple cuivre/base par une quantité stœchiométrique de diacétate de cuivre qui associe les deux fonctions. Nous avons obtenu un mélange de dimère de nitrone **30** et de produit d'autocondensation **21**. Ce mélange est dû au fait que le cuivre utilisé est au degré d'oxydation II, et permet alors d'oxyder l'hydroxylamine intermédiaire avant qu'elle ne

se déshydrate (Schéma 105, Eq 2). Ces essais montrent bien que le cuivre associé à une base peut métaller la nitroène dans l'anisole.

Nous pouvons alors imaginer un mécanisme à deux centres métalliques²¹⁰: le palladium qui effectue l'addition oxydante sur l'halogénure d'aryle, et le cuivre qui métalle la nitroène. Peut alors se produire une transmétallation du cuivre vers le palladium. Bellina-Rossi¹⁷³ puis Fairlamb^{211,212} proposent d'ailleurs un mécanisme similaire pour des arylations d'imidazole catalysées au palladium dans lesquelles ils ajoutent une quantité stœchiométrique de cuivre.

Nous proposons le mécanisme suivant pour les Conditions B (Schéma 106).

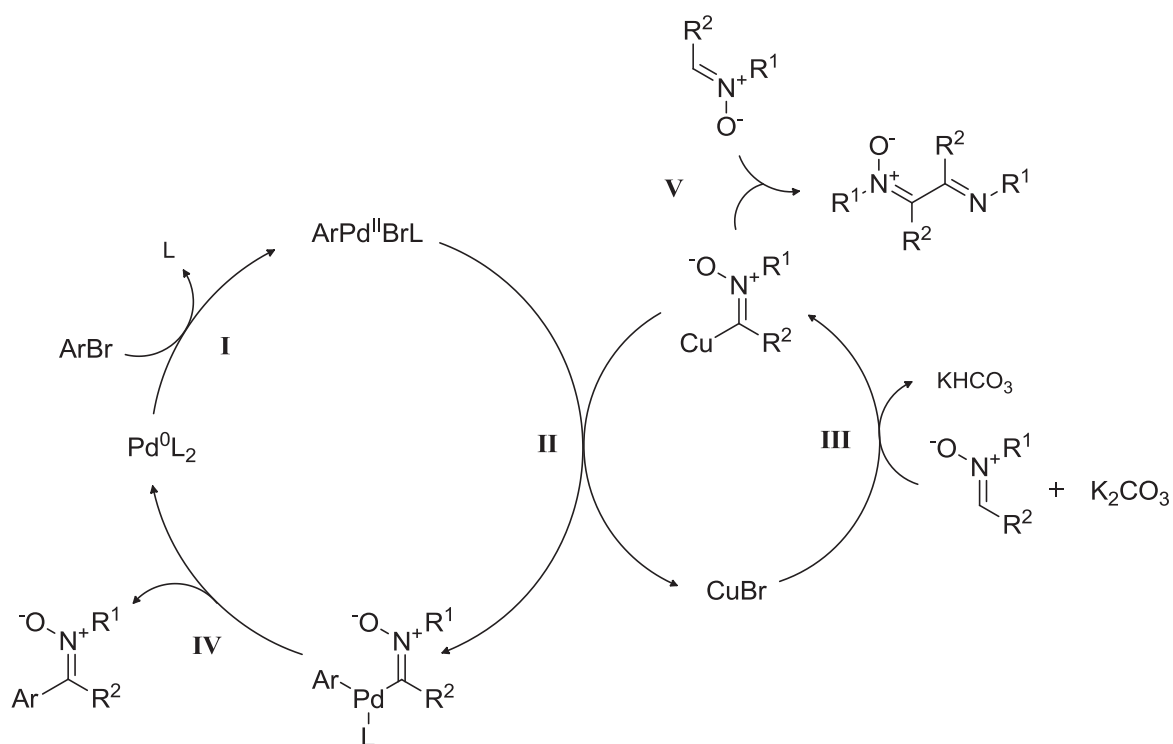


Schéma 106 Mécanisme proposé pour les Conditions B.

Partie 2 : Mécanisme

Nous aurions donc une métallation de la nitroène par le cuivre (Schéma 106, **III**), qui serait suivie par une transmétallation avec l'arylpalladium (Schéma 106, **II**) issu de l'addition oxydante (Schéma 106, **I**). Enfin, l'élimination réductrice donnerait le produit souhaité (Schéma 106, **IV**). Si le cycle au palladium n'était pas assez rapide, par exemple avec les chlorures d'aryle lorsque l'on emploie la TPP, alors la réaction secondaire d'addition nucléophile se produirait (Schéma 106, **V**).

5. Conclusion et perspectives de la 2^{ème} partie

Nous avons montré durant cette étude sur l'arylation de nitrones cycliques²¹³ l'intérêt de deux additifs que sont l'acide pivalique et les sels de cuivre, ainsi que l'utilité d'effectuer des réactions à plus haute température. Ces deux paramètres ont permis d'obtenir des réactions rapides et propres avec de très bons rendements pour un large spectre d'halogénures d'aryle. Il serait alors intéressant d'avoir une étude plus systématique sur l'impact de tels additifs dans des systèmes catalytiques utilisés pour l'arylation directe d'arènes.

Une progression logique de cette réaction serait de réaliser un couplage C-H/C-H catalysé au palladium.²¹⁴ Dans ce type de réaction un oxydant est nécessaire pour réoxyder le catalyseur et ainsi boucler le cycle catalytique. La plupart du temps, les auteurs proposent du diacétate de cuivre, comme dans cet exemple de You,²¹⁵ mais cela pourrait entraîner l'autocondensation de la nitrone. Cependant d'autres oxydants sont utilisés, comme le Na₂S₂O₈, ce qui pourrait éventuellement remédier au problème.

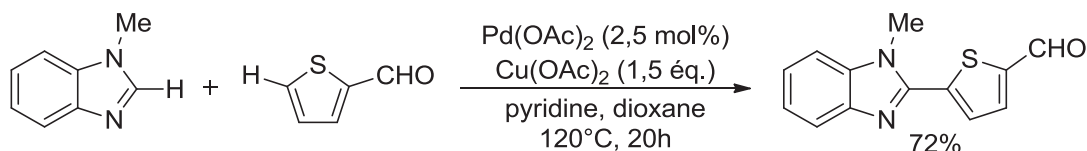


Schéma 107 Couplage oxydant catalysée au palladium (You, 2010).

Les arylnitrones obtenues ont permis par des transformations ultérieures, de préparer plusieurs composés d'intérêt. Tout d'abord, les arylations sur MiPNO nous ont donné accès à des arylglycines α -substituées après une addition nucléophile totalement diastéréosélective (Schéma 108).²¹³

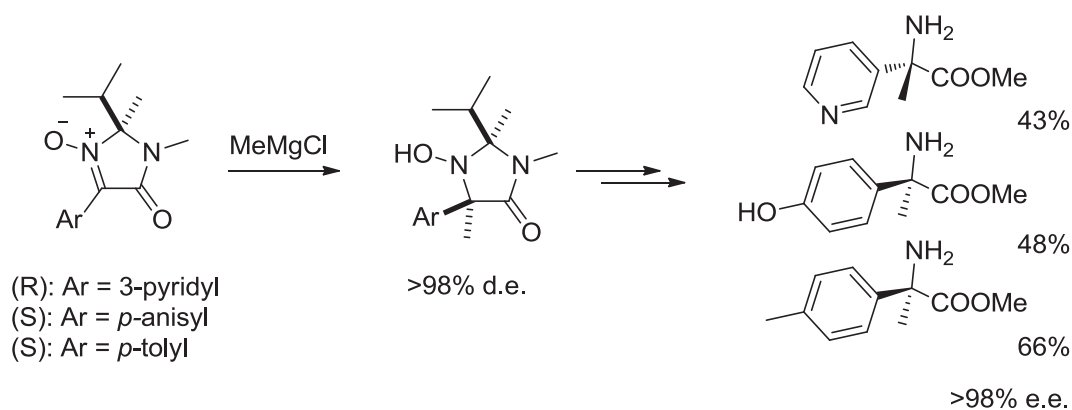


Schéma 108 Synthèse d'arylglycines α -substituées à partir d'aryl-MiPNO.

Cette séquence, arylation/addition nucléophile, peut aussi nous permettre d'obtenir un intermédiaire intéressant vers un produit naturel : la (-)-Fumimycine (Schéma 109).²¹⁶⁻²¹⁹

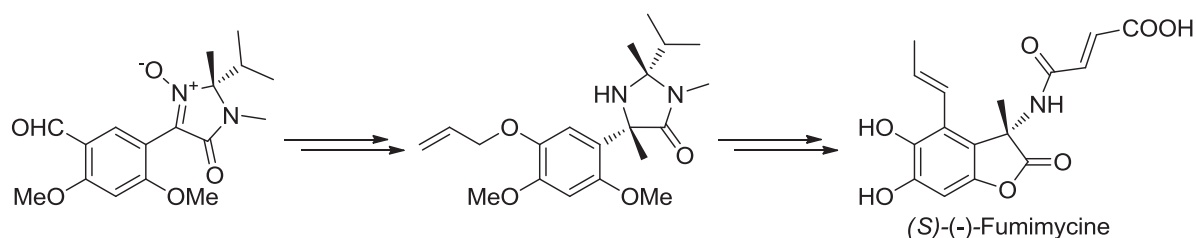


Schéma 109 Etape de la synthèse de la (S)-(-)-Fumimycine.

Cette méthode d'obtention d'hydroxylamine quaternaire donne accès, après oxydation, à des nitroxydes stables.²²⁰ La molécule étant chirale, nous pouvons envisager d'effectuer de l'oxydation énantiosélective. Ceci fait d'ailleurs l'objet d'une thèse au laboratoire.

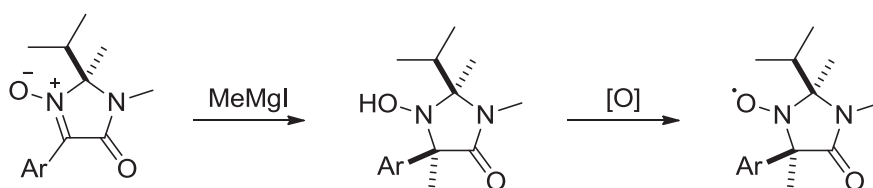


Schéma 110 Accès à des nitroxydes stables.

Enfin, la possibilité de greffer plusieurs nitrones sur un noyau aromatique peut nous permettre de concevoir différents ligands de type pincer ou PyBox.²²¹⁻²²³ Nous avons en effet réussi à réduire une pyridine bis-nitronne par du NaBH₄ de façon quantitative (Schéma 111). Cependant les produits sous forme de nitronne peuvent également être intéressants comme ligands.²²⁴

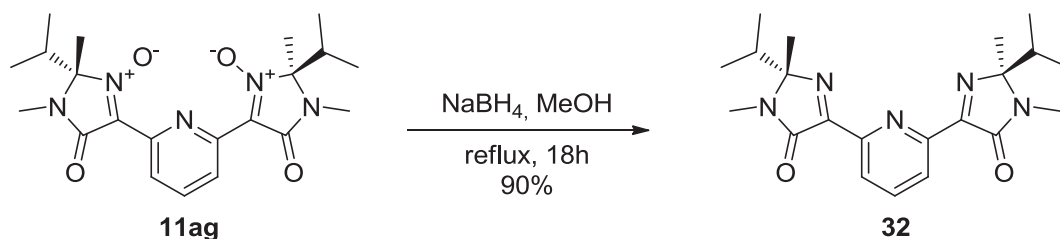


Schéma 111 Réduction par NaBH_4 d'une bis-nitrone pyridine.

De même, les sous-produits obtenus par addition de la nitrone sur elle-même, sont au final des ligands potentiels, qui peuvent également être méthylés (Schéma 112).

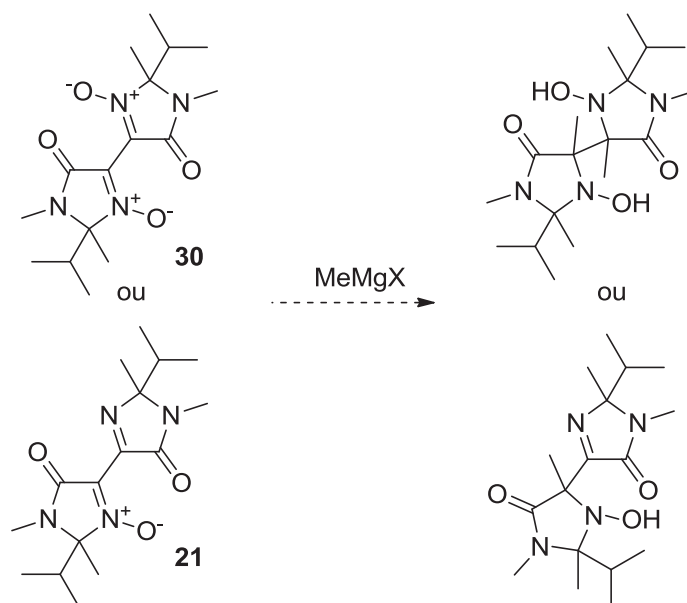


Schéma 112 Possibilité de transformation de 30 ou 21.

Un exemple d'utilisation de tels ligands est la réduction asymétrique par transfert de proton, avec une catalyse au ruthénium.²²⁴ Mais une multitude d'autres applications sont possibles.

Experimental part

1. General procedures

Non-aqueous reactions were performed under a positive pressure of N₂ in oven-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents.

Anisole was washed with 10% aqueous NaOH, water, dried over magnesium sulfate, distilled, stored and handled under a N₂ atmosphere. HPLC Grade THF, Et₂O, toluene and CH₂Cl₂ were dried and purified in a solvent purification system. Palladium sources were stored in a desiccator and were weighed out in air.

All reagent-grade chemicals were purchased from either Acros or Aldrich chemical companies and used without purification unless otherwise stated.

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F254). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with an appropriate staining solution (KMnO₄, ninhydrine for amines, basic TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) for hydroxylamines).

Product purification by dry column vacuum chromatography²²⁵ were performed using Macherey Nagel Silica Gel 60 (0,015-0,04 mm) and gradient elution: cyclohexane/ethyl acetate (10:0 to 0:10), then ethyl acetate/ethanol (10:0 to 9:1).

Microwave irradiation experiments were conducted in a CEM Discover S-Class apparatus (single mode technology)..

Melting points (Mp) were determined in capillary tubes with a Büchi B-540 apparatus and are given uncorrected.

Experimental part

Optical rotations $[\alpha]$ were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter, the corresponding concentration is given in g per 100 cm³.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet iS10 spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) and the data are reported as absorption maxima in cm⁻¹.

GC analyses were performed on a Shimadzu C17 apparatus equipped with a flame ionization detector and a BPX1 column (15 m × 0.25 mm, SGE; 2.5 min at 150 °C, then 150 to 250 °C at 15 °C per min; He).

Unless otherwise stated, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (101 MHz), ¹¹B NMR (128 MHz) and ¹⁹F NMR (282 MHz) spectra were recorded on a Varian 400MR spectrometer in CDCl₃ (δ_C 77.2 ppm; standard for ¹H spectra: tetramethylsilane δ_H 0.0 ppm). Data for ¹H NMR are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hept = heptuplet, m = multiplet), coupling constant J (Hz) and integration. Data for ¹³C NMR are reported in terms of chemical shifts (ppm), and multiplicity (as above) followed by coupling constant (Hz) for fluorine-containing compounds. Note that the ¹³C NMR signals of the boron bound carbon atoms are very broad and remain undetected.

Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Daltonics Esquire 3000 Plus ion-trap spectrometer (ESI) or a Thermo Fischer Scientific Polaris Q spectrometer, using ammonia/isobutene - 63:37 for chemical ionization. High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris. Experimental errors for HRMS data are estimated between 1 and 2 ppm. Elemental analysis were performed at the Service d'Analyse Elémentaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

2.Part 1

Preparation of MPBH: under a well-ventilated fume hood (H_2 evolution), a 100-mL flask equipped with a Claisen distillation head was charged with 320 mg of 10 % Pd/C and anhydrous dioxane (10 mL). The flask was flushed with nitrogen and freshly distilled 2-methyl-2,4-pentanediol (50 mmol, 6.4 g) in dioxane (10 mL) was added. A solution of *N,N*-diethylaniline-borane (60 mmol, 9.78 g) in dioxane (10 mL) was added at 20°C over 30 min. The reaction mixture was stirred for an additional 30 min at 20°C. Low pressure distillation gave neat MPBH (4.8 g, 75%, b.p. 45 °C / 35 Torr).

General procedure for the borylation of bromoarene with Pd₂(dba)₃ and CyJohnPhos: an oven-dried Schlenk vessel (or a 10-mL microwaves vial) equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with 2-bromonaphthalene (0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.3 mg, 0.5 %) and CyJohnPhos (3.5 mg, 2 %) and placed under an atmosphere of nitrogen. Anhydrous toluene (1 mL), triethylamine (152 mg, 1.5 mmol), MPBH (as mentioned in Table: 0.6, 0.75 or 1.5 mmol) and tetradecane (as an internal standard) were introduced with a syringe. The reaction mixture was then heated at the indicated temperature for the indicated time. When microwaves were used the reaction mixture was hydrolysed after this time and analyzed by GC (relative response factors of the components were determined from mixtures of pure samples). Reactions performed in an oil bath at atmospheric pressure were monitored by repeated analysis of small aliquots.

4,4,6-trimethyl-2-naphthalen-2-yl-[1,3,2]dioxaborinane 1a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.38 (dq, *J* = 11.8, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 13.7, 2.9 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 134.8 (x2), 132.99, 130.14, 128.68, 127.67, 129.5 (very broad, C-B), 126.62, 126.39, 125.44, 71.16, 65.14, 46.15, 31.38, 28.27, 23.30. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 27.10; IR (neat, cm⁻¹): 3053, 2972, 2932, 2911, 1630, 1598, 1503, 861, 823, 765, 746, 685; LRMS (EI, 70eV) 255 (26), 254 (100), 253 (28).

Experimental part

Products **3a**³⁷ and **3b**⁴³ have been previously described and were prepared according to general procedure for the borylation of bromoarene with Pd₂(dba)₃ and CyJohnPhos.

Preparation of 2-isopropoxy-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane (MPBOⁱPr) 4: a 500 mL Erlenmeyer flask equipped with a magnetic stirrer was charged with boric acid (25 g, 0.40 mol) and 2-methylpentan-2,4-diol (48 g, 0.40 mol). Pentane was then added (q.s. 250 mL) and the heterogeneous reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solid was filtered and dried under reduced pressure, then transferred into a 250 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer. Isopropanol (100 g) was added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction flask was equipped with a Cadiot distillation system and water was removed azeotropically with isopropanol (2 × 100 g) under atmospheric pressure. The residue was finally distilled under reduced pressure to afford MPBOⁱPr as a colorless liquid (41 g, 0.22 mol, 55% yield). MPBOⁱPr can be stored for months under exclusion of air and moisture. Bp: 92°C, 24 Torr (litt.⁵⁵ 47°C, 0.6 Torr). IR: 2972, 2933, 2908, 1304, 1126. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.34 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dq, *J* = 11.7, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 13.9, 2.8 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 13.9, 11.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 71.6, 65.5, 64.9, 45.9, 31.2, 27.8, 24.4, 24.3, 23.1. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 17.8.

General procedure for borylation via magnesium-iodine exchange: a dry and nitrogen-flushed 10 mL flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with iodoaryl (1 mmol) and MPBOⁱPr **4** (353 mg, 1.9 mmol). THF was then added (2 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C (water-ice bath), and ⁱPrMgCl•LiCl (0.85 mL, 1.3M in THF, 1.1 mmol) was added portionwise over 5 min. At the end of addition, the conversion was verified by GC analysis of a hydrolyzed reaction aliquot. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL), diluted with ethyl acetate (30 mL) and the two phases were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL). The combined aqueous phases were extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a thin pad of silica gel (Macherey Nagel Silica Gel 60M (230-400 mesh), eluent DCM) to afford the desired product **1**.

Experimental part

Compounds **1c,d,n**⁶² and **1o**⁶⁰ have been previously described and were prepared according to general procedure for borylation via magnesium-iodine exchange.

methyl 2-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzoate 1e: The title compound was prepared according to general procedure starting from methyl 2-iodobenzoate (262 mg, 1 mmol): yellow oil (236 mg, 89%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 7.9, 5.4, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dq, *J* = 12.3, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.85 (dd, *J* = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 13.7, 11.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.69, 132.89, 131.84, 131.54, 128.78, 128.19, 71.44, 65.39, 52.00, 45.81, 31.23, 27.82, 23.12. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 28.2. IR: 3057, 3016, 3973, 1716, 1598, 1566, 1391, 1301, 1166. LRMS (CI) *m/z*: 262.9 ([M+H]⁺, 100).

2-(4-iodophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 1g: The title compound was prepared according to general procedure starting from 1,4-diiodobenzene (1.65 g, 5 mmol), MPBO^{*i*}Pr (1.02 g, 5.5 mmol), ¹PrMgCl•LiCl (4.4 mL, 1.3M in THF, 5.5 mmol): yellow oil (1.66 g, quantitative). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 4.30 (dq, *J* = 12.3, 6.2, 2.9 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 136.61, 135.57, 97.75, 71.22, 65.13, 46.00, 31.29, 28.21, 23.22. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 26.83. IR: 3069, 3037, 2972, 1583, 1399, 1301, 1163. LRMS (EI) *m/z*: 329.0 (29), 330.0 (100), 331.0 (14).

2-(2-iodophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 1h: The title compound was prepared according to general procedure starting from 1,2-diiodobenzene (330 mg, 1 mmol): yellow oil (270 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.4, 1.7, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.8, 1.7, 1H), 4.37 (dq, *J* = 11.9, 6.2, 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.8, 3.0, 1H), 1.65 (dd, *J* = 13.8, 11.9, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 134.8, 130.9, 127.1, 100.2, 72.2, 65.9, 46.2, 31.2, 28.3, 23.2. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 26.9. IR: 3062, 2973, 2932, 1584, 1553, 1395, 1304, 1166. LRMS (EI) *m/z*: 329.0 (34), 330.0 (100), 331.0 (15).

Experimental part

2-(2-bromophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 1i: The title compound was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-bromobenzene (283 mg, 1 mmol): yellow oil (204 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, *J* = 7.3, 1.8, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.1, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.3, 1.1, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.5, 1.8, 1H), 4.36 (dq, *J* = 11.8, 6.2, 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.9, 3.0, 1H), 1.63 (dd, *J* = 13.9, 11.8, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 135.1, 132.6, 130.8, 127.3, 126.4, 72.0, 65.8, 46.0, 31.2, 28.2, 23.2. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 27.0. IR: 3063, 3048, 2974, 2932, 1588, 1557, 1396, 1305, 1167. LRMS (EI) *m/z*: 281.1 (28), 282.0 (100), 283.0 (35), 284.0 (94), 285.0 (18).

2-(2-chlorophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 1j: The title compound was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-chlorobenzene (241 mg, 1 mmol): yellow oil (182 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (dd, *J* = 7.2, 1.9, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.8, 1.3, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.8, 1.9, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.2, 1.3, 1H), 4.35 (dq, *J* = 11.8, 6.2, 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.9, 3.0, 1H), 1.61 (dd, *J* = 13.9, 11.8, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 138.7, 135.3, 130.8, 129.4, 125.8, 71.9, 65.7, 46.0, 31.2, 28.2, 23.2. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 26.9. IR: 3063, 2974, 1592, 1561, 1395, 1305, 1167. LRMS (EI) *m/z*: 236.2 (3), 237.1 (25), 238.1 (100), 239.1 (19), 240.1 (46), 241.1 (4).

4,4,6-trimethyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane 1k: *2.5 g scale preparation:* The title compound was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-trifluoromethylbenzene (2.72 g, 10 mmol), MPBOiPr (2.06g, 11 mmol), ⁱPrMgCl•LiCl (8.7 mL, 1.3M in THF, 11 mmol): yellow oil (quantitative).

25 g scale preparation: A dry and nitrogen-flushed 250 mL three-neck round bottom flask equipped with a magnetic stirrer, a thermometer, a 250 mL pressure-equalizing dropping funnel and a septum was charged with 2-iodobenzotrifluoride (24.7 g, 91 mmol) and MPBOⁱPr **4** (18.9 g, 102 mmol). THF was then added (100 mL). ⁱPrMgCl•LiCl (prepared according to ref. ⁹, 130 mL, 0.8M in THF, 104 mmol) was charged in the dropping funnel. The reaction mixture was cooled to -10°C (NaCl-ice bath), ⁱPrMgCl•LiCl was added portionwise over 27 min. The internal temperature remained under +1°C. The dropping funnel was charged with a saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL) that was added to the reaction

Experimental part

mixture in two portions; the temperature raised up to +15°C and a solid precipitated. The mixture was diluted with 50 mL water (dissolution of the solid) and transferred into a 500 mL separating funnel. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (150 mL). The combined organic phases were then washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL) and a saturated aqueous NaCl solution (40 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, affording **1k** as a yellow oil (24.7 g, quantitative).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.57 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 2H), 4.37 (dq, *J* = 11.8, 6.2 and 3.0, 1H), 1.88 (dd, *J* = 13.9 and 3.0, 1H), 1.65 (dd, *J* = 13.9 and 11.8, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 133.6, 133.0 (q, ²*J* = 31.0, C_q), 130.8, 129.0, 125.4 (q, ³*J* = 4.8, CH), 124.9 (q, ¹*J* = 273.5, C_q), 72.0, 65.9, 46.0, 31.1, 27.9, 23.1. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 27.8. ¹⁹F NMR δ -59.2. IR: 3063, 3028, 2976, 1401, 1316, 1159. LRMS (EI) *m/z*: 172.1 (28), 173.1 (100), 174.1 (8), 271.2 (3), 272.2 (9), 273.2 (1).

2-bromo-5-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine 1l: The title compound was prepared according to general procedure starting from 5-iodo-2-bromopyridine (284 mg, 1 mmol): yellow oil (260 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9 and 1.7, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9, 1H), 4.28 (dq, *J* = 10.8, 6.2 and 3.0, 1H), 1.82 (dd, *J* = 14.4 and 3.0, 1H), 1.53 (dd, *J* = 14.4 and 10.8, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 155.5, 144.5, 143.9, 127.3, 71.8, 65.5, 46.0, 31.2, 28.2, 23.1. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 26.4. IR: 3044, 2973, 1575, 1548, 1403, 1299, 1164. LRMS (EI) *m/z*: 282.0 (25), 283.0 (100), 284.0 (25), 285.0 (92), 286.0 (15).

4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane 3k: The title compound was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-trifluoromethylbenzene (281 mg, 1 mmol), PinBO^tPr (335 mg, 1.8 mmol): yellow oil (250 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.69 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 1.37 (s, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 134.9, 134.0 (q, ²J = 31.4, C_q), 130.9, 130.1, 125.4 (q, ³J = 5.0, CH), 124.6 (q, ¹J = 273.4, C_q), 84.6, 24.8. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ 31.2. ¹⁹F NMR (376 MHz) δ -59.7. IR: 3063, 2981, 1354, 1316, 1140. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 295.0 (100, [M+Na]⁺).

3. Part 2

3.1 Nitrones

PBN **12** (*N*-tert-Butyl- α -phenylnitrone), PNO **27** (pyridine *N*-oxyde) and DMPO **15** (2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole 1-oxide) are commercially available. Nitrone **25** was given by S. Py (SERCO) and is described in ref.^{226,227}

Racemic and enantiopure MiPNO **7** (2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) was prepared according to ref.⁸⁹ Tamura's nitrone **13** was prepared according to ref.²²⁸ 3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide **14** was prepared according to ref.²²⁹ (*Z*)-*N*-(2-hydroxybenzylidene)methanamine oxide **20** was prepared according to ref.²³⁰

(*Z*)-*N*-benzylidene-1-phenylmethanamine oxide **10**, (*Z*)-*N*-(2-ethoxy-2-oxoethylidene)-1-phenylmethanamine oxide **18**, (*Z*)-*N*-(2-ethoxy-2-oxoethylidene)-2-methylpropan-2-amine oxide **23** and (*Z*)-*N*-(2-ethoxy-2-oxoethylidene)methanamine oxide **24** were prepared according to ref.^{231,232}

3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide 17.^{233,234} The title compound was synthesized starting from 2-methyl-1-phenylpropan-2-amine,²³⁵ with slight modifications from the literature protocols.^{233,234} A 250 mL flask was charged with 2-methyl-1-phenylpropan-2-amine (8.4 g, 50 mmol) and dichloromethane (50 mL). To the solution was

Experimental part

added Et₃N (12 mL, 86 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (11.5 g, 60 mmol). The solution was stirred overnight at rt. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution (50 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution (50 mL), then with brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 4-methyl-*N*-(2-methyl-1-phenylpropan-2-yl)benzenesulfonamide (13.5 g, 90%). In a 250 mL flask were introduced the crude sulfonamide (13.5 g, 45 mmol), dimethoxymethane (100 mL) and BF₃•OEt₂ (25 mL). The solution was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with water (100 mL), diluted with dichloromethane (50 mL) and the two phases were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 50 mL), then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was recrystallized from ethanol to afford 3,3-dimethyl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (4.7 g, 33%). In a 250 mL three-necked flask equipped with an ammonia condenser was added the *N*-tosyl amine (4.7 g, 15 mmol). The flask and condenser were cooled to -50 °C and ammonia (50 mL) was condensed to obtain a suspension of the *N*-tosyl amine in ammonia. Lithium (740 mg, 105 mmol) was then added to the suspension to obtain a dark blue solution. The cold bath was removed so that the flask temperature rose to -33 °C (reflux of ammonia), the condenser being maintained at -50 °C. The solid *N*-tosyl amine was consumed. When the solution turned yellow with solid still present, fresh lithium was added until total consumption of the *N*-tosyl amine. The condenser was removed and ammonia was evaporated by flushing the flask with nitrogen. Dichloromethane (30 mL) and ice (30 g) were added. The mixture was stirred for 20 min. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 70 mL) and dichloromethane (50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2.5 g, quant.). In a 250 mL flask, the crude amine (2.5 g, 15 mmol) was dissolved in methanol (50 mL) and water (50 mL). An aqueous solution of Na₂WO₄ (500 mg, 1.5 mmol in 5 mL water) was added. Hydrogen peroxide (4.2 mL, 45 mmol) was added dropwise. The reaction was followed by TLC. After completion, MnO₂ (200 mg) was added cautiously to the reaction mixture. The suspension was then filtered over Celite and methanol was removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 40 mL). The crude product was purified over silica gel to yield nitrone **17** (1.2 g, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 132.7, 129.9, 129.1, 128.4, 127.6, 127.4, 124.7, 66.9, 41.8, 24.7.

3.2 Direct arylation of nitrones

3.2.1 General procedures

3.2.1.1 First study

General procedure for first optimisation (refer to Table 10-13): A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO **7** (170 mg, 1 mmol), bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol), palladium source, ligand and base (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N₂, and solvent was added to obtain a 0.3 or 0.5 M solution (as mentioned). The Schlenk flask was plunged into a preheated oil bath, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy of small aliquots. When microwaves were used the reaction was heated for the indicated time and analyzed by ¹H NMR. If the product **11n** was isolated, the crude solution was purified over silica gel to obtain the aryl nitron.

General procedure for conditions 1 (refer to Table 14, 16): A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with nitron (1 equiv.), bromoarene (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), pivalic acid (20 mol%) and K₂CO₃ (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N₂, and NMP was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150°C preheated oil bath, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy of small aliquots. The crude solution was purified over silica gel to obtain the aryl nitron.

General procedure for conditions 2 (refer to Table 15, 17): A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with nitron (1 equiv.), bromoarene (1.1 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mol%), CuBr•DMS (7 mol %), 1,10-phenanthroline (10 mol %) and K₂CO₃ (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N₂, and NMP was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150°C preheated oil bath, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy of small aliquots. The crude solution was purified over silica gel to obtain the aryl nitron.

General procedure for evaluating the influence of water (refer to Table 18): A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO **7** (170 mg, 1 mmol), bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), CuBr•DMS (7 mol %), 1,10-

Experimental part

phenanthroline (10 mol %) and K_2CO_3 (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N_2 , and distilled NMP was added to obtain a 0.5 M solution. Then degazed water was added to the solution. The Schlenk flask was plunged into a 150°C preheated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots.

General procedure for copper (II) source test (refer to Table 19): A 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere was charged with MiPNO 7 (170 mg, 1 mmol), bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mol%), copper, 1,10-phenanthroline and K_2CO_3 (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N_2 , and distilled NMP was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150°C preheated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots.

3.2.1.2 Second study

General procedure for second optimisation (refer to Table 21, 23): A 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere was charged with MiPNO 7 (170 mg, 1 mmol), bromotoluene (188 mg, 1.2 mmol), palladium source, ligand, additive and K_2CO_3 (27 mg, 1.5 mmol). The flask was evacuated, purged with N_2 , and anisol was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150°C preheated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots.

General procedure for precomplexation test (refer to Table 22): A 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere was charged with palladium source, ligand, and K_2CO_3 (27 mg, 1.5 mmol). The flask was evacuated, purged with N_2 , and anisol was added to obtain a 0.5 M solution. After 10 min at 20°C, MiPNO 7 (170 mg, 1 mmol), bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol) and pivalic acid (20 mg, 20 mol%) were added to the solution. The Schlenk flask was plunged into a preheated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots.

General procedure A (Conditions A, refer to Figure 14, 15, 21; Table 25, 28, 29 and Scheme 93): A 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere was charged with nitron, aryl bromide (1.1 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (1 mol %, *i.e.* 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %),

Experimental part

pivalic acid (0.2 equiv) and K_2CO_3 (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N_2 , and anisole was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots. After completion, the crude solution was purified over silica gel to obtain the arylnitron.

General procedure B (Conditions B, refer to Figure 19 and Table 26, 28, 29): A 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere was charged with nitron, aryl bromide (1.1 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (1 mol %, *i.e.* 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %), $CuBr \cdot DMS$ (5 mol %), 1,10-phenanthroline (5 mol %) and K_2CO_3 (1.5 equiv). The flask was evacuated, purged with N_2 , and anisole was added to obtain a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C heated oil bath, and the reaction was monitored by 1H NMR spectroscopy of small aliquots. After completion, the crude solution was purified over silica gel to obtain the arylnitron.

3.2.2 Arylnitrones

In alphanumeric order of compounds number.

2-isopropyl-1,2-dimethyl-4-(naphthalen-2-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11a. The title compound was prepared according to general procedure for conditions 1 starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 2-bromonaphthalene (227 mg, 1.1 mmol); 1 h; yellow crystals (207 mg, 70%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 8.9$, 1.6, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.52 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.46 (qq, $J = 7.0$, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.3, 134.3, 132.90, 130.8, 129.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 126.4, 123.9, 123.6, 91.3, 35.2, 26.7, 21.7, 16.5, 15.7.

2-isopropyl-4-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11c. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (290 mg, 1.1 mmol); 1 h; white solid (260 mg, 85%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 96-97 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.88 (d, $J = 8.2$, 2H),

Experimental part

8.12 (d, $J = 8.2$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (qq, $J = 7.1, 6.7$, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 162.7, 131.5, 129.8, 129.3, 127.2, 91.7, 52.2, 35.1, 26.6, 21.5, 16.2, 15.5 (one quaternary C remained undetected). IR: 2945, 2883, 1718, 1699, 1549, 1364, 1280, 1110, 859. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.15; H, 6.63; N, 9.21. Found: C, 63.30; H, 6.83; N, 9.30.

2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(p-tolyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole-3-oxide 11n.

The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol); 1 h; colorless crystals (242 mg, 92%). Mp: 75-76 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.48-2.35 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 163.1, 141.3, 130.6, 129.0, 127.5, 123.2, 90.8, 35.0, 26.5, 21.7, 21.5, 16.3, 15.6. IR : 3370, 3079, 2971, 2879, 1690, 1556, 1356, 826. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Found: C, 69.58; H, 7.58; N 10.83.

(+)-**11n** (1.30 g, quant.) was obtained from (*S*)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) as a yellow solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +91.6$ (c 1.87, CHCl_3).

2-isopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole

3-oxide 11o. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 2-bromoanisole (208 mg, 1.1 mmol); 18 h; white solid (245 mg, 89%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 107-108 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.04 (td, $J = 7.5, 0.9$, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.40 (qq, $J = 7.1, 6.8$, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.9, 158.3, 132.9, 131.9, 130.8, 120.6, 113.9, 111.8, 92.0, 55.9, 34.7, 26.6, 21.5, 16.2, 15.4. IR: 3066, 2965, 2841, 1690, 1564, 1361, 1282, 753. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Found: C, 64.95; H, 7.36; N, 10.15.

2-isopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole

3-oxide 11q. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoanisole (248 mg, 1.1 mmol); 1.5 h; yellow oil (267 mg, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (d, $J = 9.2$, 2H), 6.98 (d, $J = 9.2$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (qq, $J = 7.2, 6.8$, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.02 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.96

Experimental part

(d, $J = 6.8$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.2, 161.3, 130.2, 129.4, 118.8, 113.6, 90.5, 55.3, 34.9, 26.5, 21.4, 16.3, 15.6. IR: 3085, 2968, 2838, 1695, 1604, 1557, 1506, 1356, 1252, 1180, 1028, 837.

(+)-**11q** (1.31 g, 95%) was obtained starting from (*S*)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) as a yellow solid. Mp: 122-123 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +93.5$ (c 1.5, CHCl_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Found: C, 65.14; H, 7.40; N, 9.97.

4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11r. The title compound was prepared according to general procedure for conditions 1 starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromobiphenyl (256 mg, 1.1 mmol); 1 h; yellow crystals (293 mg, 91%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.90 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.41 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.45 (qq, $J = 7.0$, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$, 3H).

2-isopropyl-1,2-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11s. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromonitrobenzene (223 mg, 1.1 mmol); 1 h; colorless crystals (245 mg, 89%). Mp: 155-156 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (d, $J = 9.3$, 2H), 8.30 (d, $J = 9.3$, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.43 (qq, $J = 7.1$, 6.8, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.1$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 148.2, 131.6, 128.1, 123.4, 92.2, 35.2, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3110, 2989, 2970, 1703, 1544, 1506, 1338, 1110, 863. HRMS (ESI⁺) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ 314.11113; found 314.11087. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference No. CCDC 871602.

4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11t. The title compound was prepared according to general procedure B starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (225 mg, 1.1 mmol); 0.75 h; yellow solid (285 mg, 99%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 158-159 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (d, $J = 9.3$, 2H), 6.73 (d, $J = 9.3$, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.42 (qq, $J = 7.2$, 6.8, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz,

Experimental part

CDCl₃): δ 163.6, 151.6, 130.6, 129.0, 114.0, 111.0, 89.8, 40.0, 34.9, 26.5, 21.4, 16.4, 15.6. IR: 3370, 3085, 2968, 2923, 1693, 1603, 1521, 1357, 1303, 1216, 947, 824. Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₂: C, 66.42; H, 8.02; N, 14.53. Found: C, 66.29; H, 7.87; N, 14.43.

2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11u. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and bromo-3,4,5-trimethoxybenzene (271 mg, 1.1 mmol); 1 h; yellow crystals (230 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.36 (qq, $J = 7.0$, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 7.2$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$, 3H).

2-isopropyl-4-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11v. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and methyl 2-bromobenzoate (240 mg, 1.1 mmol); 1 h; white solid (281 mg, 92%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 97-98 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (dd, $J = 7.8$, 1.1, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.8$, 1.0, 1H), 7.61 (td, $J = 7.6$, 1.4, 1H), 7.52 (td, $J = 7.7$, 1.3, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.43 (qq, $J = 7.2$, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 7.2$, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 162.3, 133.7, 131.7, 131.6, 130.2, 130.1, 130.1, 124.4, 92.0, 52.5, 34.62, 26.6, 21.4, 16.3, 15.6. IR: 3375, 3072, 2975, 2939, 1728, 1697, 1560, 1361, 1255, 1127, 774. Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₄: C, 63.15; H, 6.63; N, 9.21. Found: C, 63.52; H, 6.60; N, 9.20.

4-(5-formyl-2,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11w. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 5-bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde (273 mg, 1.1 mmol); 2.7 h; white solid (227 mg, 68%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 289-290 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.38 (qq, $J = 7.1$, 6.8, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 187.5, 165.2, 164.4, 162.6, 132.7, 131.8, 118.7, 107.2, 95.0, 92.1, 56.2, 55.9, 34.7, 26.7, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3123, 2977, 2853, 1699, 1670, 1607, 1570, 1359, 1283, 1022, 821. Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₅: C, 61.07; H, 6.64; N, 8.38. Found: C, 60.92; H, 6.86; N, 8.25.

Experimental part

The same reaction was run according to general procedure B starting from MiPNO (0,853 g, 5 mmol) and 5-bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde (1,228 g, 5 mmol); 1 h; white solide (1,534 g, 90%).

2-isopropyl-1,2-dimethyl-4-(4-methyl-3-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11x. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromo-2-nitrotoluene (238 mg, 1.1 mmol); 2 h; white solid (300 mg, 98%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 106-107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.95 (dd, *J* = 8.2, 1.7, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 149.3, 135.7, 132.6, 131.0, 128.7, 125.0, 123.1, 91.8, 35.0, 26.5, 21.5, 20.5, 16.2, 15.5. IR: 3113, 2978, 2882, 1702, 1566, 1514, 1343, 1154, 843. Anal. Calcd for C₁₅H₁₉N₃O₄: C, 59.01; H, 6.28; N, 13.77. Found: C, 59.36; H, 6.57; N, 13.96.

(R)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11y. The title compound was prepared according to general procedure A starting from (*R*)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) and 3-bromopyridine (869 mg, 5.5 mmol); 2 h; yellow oil (1.05 g, 85%). [α]_D²⁵ -85.5 (c 0.93, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (d, *J* = 1.6, 1H), 9.08 (dd, *J* = 8.2, 1.6, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.9, 1.6, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2, 4.9, 0.7, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.6, 151.2, 148.6, 134.2, 128.9, 123.2, 122.8, 92.0, 35.2, 26.7, 21.7, 16.3, 15.6. IR: 3378, 3092, 2978, 2877, 1697, 1553, 1378, 1364, 1287, 1113, 809, 703. HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇N₃O₂Na⁺ 270.12130; found 270.12137.

2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-4-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11z. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromopyridine (213 mg, 1.1 mmol); 1 h; white solid (249 mg, quant.). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 127-128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (dd, *J* = 4.7, 1.6, 2H), 8.63 (dd, *J* = 4.7, 1.7, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 150.3, 132.6, 120.2,

Experimental part

92.3, 35.1, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3110, 2970, 2939, 1696, 1555, 1399, 1365, 1319, 992, 829. HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₈N₃O₂⁺ 248.13935; found 248.13934.

4-(anthracen-9-yl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11aa. The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 9-bromoanthracene (283 mg, 1.1 mmol); 3 h; yellow crystals (240 mg, 70%). Mp: 243-244 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.56 (qq, *J* = 7.0, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.24 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 134.6, 131.5, 131.4, 131.2, 131.0, 130.0, 129.3, 129.1, 127.1, 127.0, 125.4, 125.4, 125.1, 124.7, 117.6, 93.1, 34.5, 26.8, 22.8, 16.6, 16.0. IR: 3047, 3025, 2971, 2870, 1691, 1557, 1366, 741. Anal. Calcd for C₂₂H₂₂N₂O₂: C, 76.28; H, 6.41; N, 8.09. Found: C, 76.36; H, 6.46; N, 8.28.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(1,2-phenylene)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) 11ab. The title compound was prepared according to general procedure A starting from (*S*)-MiPNO (189 mg, 1.11 mmol) and 1,2-dibromobenzene (132 mg, 0.56 mmol); 2 h; yellow solid (183 mg, 79%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 224-226 °C. [α]_D²⁵ +293 (c 0.99, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04-7.97 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.31 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.00 (d, *J* = 7.1, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.8, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.1, 134.7, 130.2, 129.9, 123.9, 91.6, 34.8, 26.8, 21.8, 16.3, 15.5. IR: 3082, 2974, 2876, 1694, 1571, 1571, 1430, 1356, 1223, 1123, 789. Anal. Calcd for C₂₂H₃₀N₄O₄: C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52. Found: C, 64.00; H, 7.49; N, 13.18.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(1,3-phenylene)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) 11ac. The title compound was prepared according to general procedure A starting from (*S*)-MiPNO (476 mg, 2.8 mmol) and 1,3-dibromobenzene (340 mg, 1.4 mmol); 0.5 h; white solid (497 mg, 86%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 159-162 °C. [α]_D²⁵ +174 (c 1.17, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.33 (t, *J* = 1.6, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.1, 1.7, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.1, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.44 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.1, 6H), 0.97 (d, *J* = 6.8, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 130.0, 129.4, 128.2, 126.5, 126.1, 91.3, 35.0, 26.6, 21.6, 16.3, 15.6. IR: 3101, 3082, 2977, 2885, 1694, 1548, 1354, 1279, 1040, 808, 691. Anal. Calcd for C₂₂H₃₀N₄O₄: C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52. Found: C, 63.82; H, 7.65; N, 13.56.

2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11ad. The title compound was prepared according to general procedure B starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 2-bromopyridine (174 mg, 1.1 mmol); 1.5 h; orange oil (238 mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, *J* = 4.8, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.9, 1.8, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 0.7, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 150.1, 145.4, 136.2, 131.0, 124.5, 124.4, 92.1, 35.0, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3573, 3060, 2968, 2879, 1698, 1549, 1361, 1283, 789. HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇N₃O₂Na⁺ 270.12130; found 270.12116.

4-(4-aminophenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 11ae. The title compound was prepared according to general procedure B starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoaniline (190 mg, 1.1 mmol); 1 h; brown solid (200 mg, 77%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 146-147 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (d, *J* = 8.0, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.7, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 130.5, 129.3, 116.3, 114.0, 90.0, 34.9, 26.5, 21.4, 16.3, 15.6 (one quaternary C remained undetected). IR: 3453, 3344, 3217, 2974, 2879, 1683, 1627, 1601, 1558, 1508, 1353, 1294, 1187, 838. Anal. Calcd for C₁₄H₁₉N₃O₂: C, 64.35; H, 7.33; N, 16.08. Found: C, 64.43; H, 7.49; N, 15.92.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(pyridine-2,6-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) 11ag. The title compound was prepared according to general procedure B starting from (*S*)-MiPNO (175 mg, 1.1 mmol) and 2,6-dibromopyridine (120 mg, 0.5 mmol); 1 h; white solid (175 mg, 84%). Mp: 218-219 °C. [α]_D²⁵ +119 (c 1.97, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.9, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.37 (qq, *J* = 7.0, 6.7, 2H), 1.66 (s, 6H), 0.98 (d, *J* = 7.0, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.7, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.5, 145.9, 136.6, 130.8, 124.8, 92.1, 35.1, 26.6, 21.5, 16.4, 15.7. IR: 3069, 2960, 2933, 1710, 1566, 1357, 1229, 812. Anal. Calcd for C₂₁H₂₉N₅O₄·1/3H₂O: C, 59.84; H, 7.09; N, 16.62. Found: C, 60.00; H, 7.05; N, 16.39.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(thiophene-2,5-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) 11ah. The title compound was prepared according to general

Experimental part

procedure B starting from (*S*)-MiPNO (196 mg, 1.1 mmol) and 2,5-dibromothiophene (121 mg, 0.5 mmol); 1 h; the crude product was filtered over celite and 7r was recrystallized from ethyl acetate; orange crystals (160 mg, 76%). Same experiment with general procedure A: 52% after 19h. Mp: 203-204 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +120$ (c 1.03, CDCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.97 (d, $J = 7.1$, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 161.5, 129.3, 129.3, 128.5, 91.0, 35.0, 26.4, 21.4, 16.1, 15.5. IR: 3113, 3094, 2971, 2939, 1703, 1560, 1427, 1353, 1236, 1126, 1045, 907, 821. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 57.13; H, 6.72; N, 13.33. Found: C, 57.12; H, 6.65; N, 13.47.

5-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide 16c.

The title compound was prepared according to general procedure A (run performed with 5 mol % Pd/ PPh_3) starting from DMPO (56 mg, 0.5 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (124 mg, 0.6 mmol); 1 h; white solid (113 mg, 90%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 102-103 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (d, $J = 8.0$, 2H), 8.09 (d, $J = 8.0$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.3$, 2H), 2.15 (t, $J = 7.3$, 2H), 1.50 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 136.8, 133.7, 130.7, 129.6, 126.8, 76.3, 52.2, 31.9, 26.7, 25.6. IR: 3094, 2984, 2949, 1714, 1534, 1364, 1274, 1102, 1016, 855, 767. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$: C, 66.39; H, 7.03; N, 5.53. Found: C, 66.36; H, 6.93; N, 5.54.

5-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide 16e.

The title compound was prepared according to general procedure A starting from DMPO (56 mg, 0.50 mmol) and methyl 2-bromobenzoate (113 mg, 0.55 mmol); 1.5 h; yellow oil (97 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.54 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 7.1$, 2H), 2.18 (t, $J = 7.1$, 2H), 1.47 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 139.0, 131.4, 131.4, 130.2, 129.8, 129.2, 128.5, 74.4, 52.5, 32.8, 28.4, 25.2. IR: 3063, 2974, 2949, 1723, 1558, 1362, 1290, 113, 916, 722. HRMS (ESI^+) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$ 270.11006; found 270.11003.

5-(4-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide 16q. The title compound was prepared according to general procedure A starting from DMPO (56 mg, 0.50 mmol) and 4-bromoanisole (100 mg, 0.55 mmol); 1 h; white solid (93 mg, 85%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 122-

Experimental part

123 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.2, 2H), 1.48 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 137.4, 129.1, 122.8, 113.7, 75.18, 55.3, 31.9, 26.8, 25.6. IR: 3091, 2974, 2838, 1601, 1545, 1509, 1367, 1239, 1024, 831. Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₂: C, 71.21; H, 7.82; N, 6.39. Found: C, 71.33; H, 8.08; N, 6.47. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference No. CCDC 871603.

5-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide 16aa. The title compound was prepared according to general procedure A starting from DMPO (48 mg, 0.42 mmol) and 9-bromoanthracene (148 mg, 0.55 mmol); 1.5 h; orange crystals (115 mg, 95%). Mp: 160-161 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.57-7.41 (m, 4H), 3.12 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2, 2H), 1.73 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 139.0, 131.5, 129.4, 129.1, 128.9, 126.8, 125.4, 124.6, 124.5, 74.8, 33.6, 30.5, 25.9. IR: 3047, 2967, 2866, 1576, 1361, 1238, 1179, 888, 786, 731. Anal. Calcd for C₂₀H₁₉NO: C, 83.02; H, 6.62; N, 4.85. Found: C, 82.82; H, 6.68; N, 4.89.

4-((4-formyl-3-methoxyphenoxy)methyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 22. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.38 (qq, *J* = 7.0, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 187.5, 165.2, 164.4, 162.6, 132.7, 131.8, 118.7, 107.2, 95.0, 92.1, 56.2, 55.9, 34.7, 26.7, 21.6, 16.2, 15.5. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 335.2 (100, [M+H]⁺), 357.2 (15, [M+Na]⁺).

1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide 26c. The title compound was prepared according to general procedure A starting from **17** (85 mg, 0.50 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (118 mg, 0.55 mmol); 2 h; colorless crystals (117 mg, 76%). Mp: 128-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.10 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.52 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 166.7, 140.1, 136.9, 130.8, 130.3, 130.3, 130.1, 129.5, 128.7, 127.7, 127.1, 125.9, 67.4, 52.2, 41.8, 24.6. IR: 3183, 3050, 2974, 2889, 1711, 1660, 1481, 1363, 1278, 1177, 1110, 761. HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₉NO₃Na⁺ 332.12571; found 332.12533.

3,3-dimethyl-1-(p-tolyl)-3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide 26n. The title compound was prepared according to general procedure A starting from **17** (175 mg, 1.0 mmol) and 4-bromotoluene (187 mg, 1.1 mmol); 1.5 h; white solid (195 mg, 74%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 110-111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 7.2, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 140.9, 138.7, 130.9, 130.7, 130.0, 129.1, 128.9, 128.3, 127.5, 126.9, 126.4, 66.9, 41.9, 24.7, 21.5. IR: 3050, 3031, 3005, 2972, 2939, 1479, 1235. Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 81.26; H, 7.20; N, 4.95. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference No. CCDC 871604.

3,3-dimethyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide 26u. The title compound was prepared according to general procedure A starting from **17** (175 mg, 1.0 mmol) and 1-bromo-3,4,5-trimethoxybenzene (272 mg, 1.1 mmol); 1.5 h; orange oil (330 mg, 97%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.12 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7.6, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.52 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 153.2, 140.9, 138.5, 130.9, 130.6, 128.5, 127.6, 127.4, 127.0, 126.5, 107.4, 67.2, 60.9, 56.3, 41.9, 24.7. IR: 3063, 2965, 2933, 2834, 1584, 1451, 1410, 1355, 1233, 1120, 1002, 761. HRMS (ESI⁺) *m/z*: calcd for C₂₀H₂₃NO₄Na⁺ 364.15193; found 364.15189.

3.3 Mechanism

3.3.1 KIE

Preparation of deuterated MiPNO. 4-deutero-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide d-7. In a CEM Discover® 10 mL vial, racemic MiPNO **1** (0.543 g, 3.2 mmol) was dissolved in 1 mL *d*₆-acetone. The sealed vial was heated at 140 °C for 30 min under microwave irradiation in a CEM Discover® S-class apparatus (external surface sensor, max. power 140 W, 2 min to reach set temperature, max. pressure 6 bar), then the solvent was evaporated to yield 0.545 g of pure **d-7** (pale yellow solid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.00 (s, 3H), 2.31 (hept, *J* = 7.0, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.55, 124.48 (t, *J* = 33), 93.88, 34.16,

Experimental part

26.19, 21.27, 15.89, 15.25. IR: 2972, 2803, 2300 (ν_{C-D}), 1701, 1542, 1265. HRMS (ESI⁺) m/z : calcd for C₈H₁₄DN₂O₂⁺ 172.11908; found 172.11918.

Kinetic Isotope Effect experiments. Two identical 10 mL cylindrical vials were loaded with MiPNO **7** (resp *d*-MiPNO *d-7*) (85 mg, 0.50 mmol), 4-bromotoluene (369 mg, 2.16 mmol) and K₂CO₃ (105 mg, 0.75 mmol), and placed under an N₂ atmosphere. In a separate flask under N₂, PdCl₂(TPP)₂ (7 mg, 0.01 mmol) and PivOH (20 mg, 0.20 mmol) were dissolved in 4 mL anisole. 2 mL of this solution were introduced in each reaction flask. Both flasks were immediately brought to 150°C in a pre-heated bath and the reaction was monitored by ¹H NMR of small samples.

3.3.2 LDA metallation

2,2'-diisopropyl-1,1',2,2'-tetramethyl-5,5'-dioxo-2,2',5,5'-tetrahydro-1H,1'H-[4,4'-biimidazole] 3-oxide 21. A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO **7** (340 mg, 2 mmol). The flask was evacuated, purged with N₂, and THF was added to obtain a 0.25 M solution. The Schlenk flask was cooled to -60°C, and a solution of LDA in THF (1 mmol, 0.7 M, freshly prepared) was added dropwise, and stirred further 10 min after the end of addition. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), diluted with ethyl acetate (5 mL) and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to obtain **21** as a white solid (153 mg, 95%, *ca.* 1:1 mixture of diastereomers). Mp: 201-202 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 1H), 1.76 and 1.72 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.21 and 1.19 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.11-1.05 (m, 6H), 0.65 and 0.64 (d, $J = 6.8$, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.8, 127.8, 94.1, 91.2, 35.0, 34.5, 26.6, 26.1, 22.0, 21.5, 17.6, 16.1, 15.5, 15.3. IR: 2970, 2939, 1698, 1557, 1434, 1381, 1256, 1119, 1082, 1051, 931, 711. Anal. Calcd for C₁₆H₂₆N₄O₃: C, 59.61; H, 8.13; N, 17.38. Found: C, 59.29; H, 7.98; N, 17.28.

4-((4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 28. A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO **7** (170 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (190 mg, 1.5 mmol). The flask was

Experimental part

evacuated, purged with N₂, and THF was added to obtain a 0.25 M solution. The Schlenk flask was cooled to -60°C, and a solution of LDA in THF (1 mmol, 0,7 M, freshly prepared) was added dropwise, and stirred further 10 min after the end of addition. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), diluted with ethyl acetate (5 mL) and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to obtain **28** as a white solid (159 mg, 54%, *ca.* 1:1 mixture of diastereomers). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (dd, *J* = 8.6, 5.4, 4H), 7.03 (t, *J* = 8.7, 4H), 5.81 (dd, *J* = 10.1, 4.5, 2H), 5.47 (d, *J* = 10.4, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.2, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 3.9, 6H), 0.92 – 0.78 (m, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 163.9, 162.0, 161.6, 161.5, 136.0, 135.4, 135.4, 135.2, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 115.7, 115.6, 115.5, 115.4, 92.3, 92.2, 67.5, 67.3, 60.3, 34.6, 34.5, 26.4, 26.4, 21.1, 21.0, 20.9, 15.9, 15.9, 15.1, 14.2. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 277.0 (100, [M+H-H₂O]⁺), 295.1 (15, [M+H]⁺).

4-(hydroxydiphenylmethyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide 29. A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO 7 (170 mg, 1 mmol) and benzophenone (181 mg, 1 mmol). The flask was evacuated, purged with N₂, and THF was added to obtain a 0.25 M solution. The Schlenk flask was cooled to -60°C, and a solution of LDA in THF (1 mmol, 0,7 M, freshly prepared) was added dropwise, and stirred further 10 min after the end of addition. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), diluted with ethyl acetate (5 mL) and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to obtain **29** as a white solid (187 mg, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.28 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 2.29 (qq, *J* = 7.0, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.92 (dd, *J* = 16.3, 7.0, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.0, 141.6, 141.4, 139.2, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 127.3, 127.2, 91.8, 78.6, 60.4, 34.6, 26.5, 21.7, 16.1, 15.4. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 335.1 (33, [M+H-H₂O]⁺), 375.1 (100, [M+Na]⁺).

2,2'-diisopropyl-1,1',2,2'-tetramethyl-5,5'-dioxo-2,2',5,5'-tetrahydro-1H,1'H-[4,4'-biimidazole] 3,3'-dioxide 30. A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with MiPNO 7 (170 mg, 1 mmol). The flask was evacuated, purged with N₂, and THF was added to obtain a 0.25 M solution. The Schlenk flask was cooled to -60°C, and a solution of LDA in

Experimental part

THF (1,2 mmol, 0,7 M, freshly prepared) was added dropwise. A solution of I₂ (1,2 mmol) in THF (0,5 M) was added. The solution was stirred further 10 min after the end of addition. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), diluted with ethyl acetate (5 mL) and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified over silica gel to obtain **30** as a white solid (70 mg, 42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.04 (s, 6H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.08 – 0.96 (m, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 160.3, 94.3, 94.2, 35.0, 34.8, 26.6, 26.6, 21.5, 21.5, 16.1, 16.0, 15.4, 15.4. LRMS (ESI⁺) *m/z*: 339.2 (100, [M+H]⁺), 361.2 (33, [M+Na]⁺).

3.3.3 Other products

2-isopropyl-1,2-dimethyl-1H-imidazol-5(2H)-one 31, already described in ref.⁹⁴

(2R,2'R)-4,4'-(pyridine-2,6-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-1H-imidazol-5(2H)-one) 32. A 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere was charged with **11ag** (41 mg, 0,1 mmol). The flask was evacuated, purged with N₂, and methanol (1 mL) was added. NaBH₄ (38 mg, 1 mmol) was then added. After 3 days, the reaction mixture was quenched with water (3 mL), extracted with ethyl acetate (10 mL) and the two phases were separated. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain **32** as white solid (34 mg, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.9, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.22 (td, *J* = 13.7, 6.9, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.9, 5H), 0.63 (d, *J* = 6.8, 4H). LRMS (ESI⁺) *m/z*: 384.1 (17, [M+H]⁺), 406.0 (100, [M+Na]⁺).

3.3.4 Calculations (Figure 27)

Ab initio calculations. They were performed using the same functional and basis set than Gorelsky and Fagnou in order to have comparable data and accordingly a fruitful discussion. Density functional theory (DFT) calculations were performed using the Gaussian 03 program.²³⁶ The structures of all species were optimized at the B3LYP exchange-correlation (XC) level^{237,238} using the mixed double/triple- ζ basis set (DZVP²³⁹ on Pd and TZVP²⁴⁰ on all other atoms). Tight SCF convergence criteria (10⁻⁸ au) were used for all

Experimental part

calculations. Harmonic frequency calculations with the analytic evaluation of force gradients were used to determine the nature of the stationary points *i.e.* minima and transition states. See Supplementary Information for detailed results.

Références bibliographiques

- (1) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- (2) Bethel, P. A.; Campbell, A. D.; Goldberg, F. W.; Kemmitt, P. D.; Lamont, G. M.; Suleman, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5434–5444.
- (3) Hall, D. G. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis and medicine*; WILEY-VCH: Weinheim, 2005.
- (4) Seaman, W.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 711–723.
- (5) Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415–4425.
- (6) Hawkins, V. F.; Wilkinson, M. C.; Whiting, M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1265–1268.
- (7) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.
- (8) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- (9) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- (10) Leermann, T.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4479–4481.
- (11) Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316–1319.
- (12) Brown, H. C.; Srebnik, M.; Cole, T. E. *Organometallics* **1986**, *5*, 2300–2303.
- (13) Kristensen, J.; Lysén, M.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435–1437.
- (14) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- (15) Dick, G. R.; Woerly, E. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2667–2672.
- (16) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
- (17) Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.
- (18) Pereira, S.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909–910.
- (19) Lysén, M.; Hansen, H. M.; Begtrup, M.; Kristensen, J. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2518–2520.
- (20) Baron, O.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133–3135.
- (21) Darses, S.; Genet, J.-P. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *2003*, 4313–4327.
- (22) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- (23) Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973–980.
- (24) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- (25) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385–9388.
- (26) Mancilla, T.; Contreras, R.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *307*, 1–6.
- (27) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468.
- (28) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085.
- (29) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.
- (30) Dick, G. R.; Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2314–2317.
- (31) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- (32) Ishiyama, T.; Chen, H. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; Chichester, UK, 2006.

- (33) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667–11673.
- (34) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459.
- (35) Ramachandran, P. V.; Chandra, J. S. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; Chichester, UK, 2005.
- (36) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2010**, *29*, 1849–1857.
- (37) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168.
- (38) Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271.
- (39) Krämer, C.; Zeitler, K.; Müller, T. J. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8619–8624.
- (40) Broutin, P.-E.; Čerňa, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419–4422.
- (41) Murata, M.; Sambommatsu, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synlett* **2006**, 1867–1870.
- (42) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363.
- (43) Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589–5591.
- (44) Murata, M.; Sambommatsu, T.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Heterocycles* **2010**, *80*, 213–218.
- (45) Murata, M.; Oda, T.; Sogabe, Y.; Tone, H.; Namikoshi, T.; Watanabe, S. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 962–963.
- (46) Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261–263.
- (47) Rosen, B. M.; Huang, C.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597–2600.
- (48) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.
- (49) Hurst, T. E.; Macklin, T. K.; Becker, M.; Hartmann, E.; Kügel, W.; Parisienne-La Salle, J.-C.; Batsanov, A. S.; Marder, T. B.; Snieckus, V. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8155–8161.
- (50) Murata, M.; Odajima, H.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1980–1982.
- (51) Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4879–4882.
- (52) Moldoveanu, C.; Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Corcoran, P.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4974–4977.
- (53) Moldoveanu, C.; Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Leowanawat, P.; Resmerita, A.-M.; Liu, C.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5438–5452.
- (54) Chavant, P. Y.; PraveenGanesh, N. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; Chichester, UK, 2009.
- (55) Mehrotra, R. C.; Srivastava, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1032–1034.
- (56) Woods, W. G.; Bengelsdorf, I. S.; Hunter, D. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2766–2768.
- (57) Woods, W. G.; Strong, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4667–4671.
- (58) Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4435–4439.
- (59) Fish, R. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 158–159.
- (60) Murata, M.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2007**, *2007*, 351–354.
- (61) PraveenGanesh, N.; d' Hond, S.; Chavant, P. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4510–4514.
- (62) PraveenGanesh, N.; Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4690–4696.
- (63) PraveenGanesh, N. Préparation et réactivité d'esters boroniques fonctionnalisés issus de 4,4,6-triméthyl-1,3,2-dioxaborinane, thèse de l'Université Joseph Fourier: Grenoble, 2008.
- (64) Myslinska, M.; Heise, G. L.; Walsh, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2937–2941.
- (65) Suzuki, A. *Proc. Jpn. Acad.* **2004**, *80*, 359–371.
- (66) Altemöller, M.; Podlech, J.; Fenske, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1678–1684.

- (67) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081–3089.
- (68) So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2795–2798.
- (69) Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359–364.
- (70) Rose, S. H.; Shore, S. G. *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 744–748.
- (71) Pasto, D. J.; Balasubramanian, V.; Wojtkowski, P. W. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 594–598.
- (72) Hadebe, S. W.; Robinson, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4898–4904.
- (73) PraveenGanesh, N.; Demory, E.; Gamon, C.; Blandin, V.; Chavant, P. *Synlett* **2010**, 2403–2406.
- (74) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 202–204.
- (75) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3502–3505.
- (76) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2760–2764.
- (77) Tang, W.; Sarvestani, M.; Wei, X.; Nummy, L. J.; Patel, N.; Narayanan, B.; Byrne, D.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1426–1430.
- (78) Reeves, J. T.; Sarvestani, M.; Song, J. J.; Tan, Z.; Nummy, L. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1258–1262.
- (79) Stewart, G. W.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Cowden, C. J.; Davies, A. J.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Hamilton, S. E.; Katz, J. D.; Keen, S. P.; Mullens, P. R.; Scott, J. P.; Wallace, D. J.; Wise, C. S. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 849–858.
- (80) Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1588–1594.
- (81) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394–5397.
- (82) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054–2055.
- (83) Collibee, S. E.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4453–4455.
- (84) Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610–1611.
- (85) Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445–2454.
- (86) Bethel, P. A.; Campbell, A. D.; Goldberg, F. W.; Kemmitt, P. D.; Lamont, G. M.; Suleman, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5434–5444.
- (87) Demory, E.; Blandin, V.; Einhorn, J.; Chavant, P. Y. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 710–716.
- (88) Thiverny, M.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 864.
- (89) Thiverny, M.; Demory, E.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *Tetrahedron: Asym.* **2011**, *22*, 1266–1273.
- (90) Janzen, E. G.; Zhang, Y.-K.; Haire, D. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 711–720.
- (91) Janzen, E. G.; Zhang, Y.-K.; Haire, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3738–3743.
- (92) Schleiss, J.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 577–580.
- (93) Thiverny, M.; Farran, D.; Philouze, C.; Blandin, V.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron: Asym.* **2011**, *22*, 1274–1281.
- (94) Thiverny, M. 1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-ones : des intermédiaires et des cibles, thèse de l'Université de Grenoble: Grenoble, 2010.
- (95) Pandya, S. U.; Garçon, C.; Chavant, P. Y.; Py, S.; Vallée, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1806–1807.
- (96) Pandya, S. U.; Pinet, S.; Chavant, P. Y.; Vallée, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3621–3627.

- (97) PraveenGanesh, N.; de Candia, C.; Memboeuf, A.; Lendvay, G.; Gimbert, Y.; Chavant, P. Y. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2447–2454.
- (98) Oi, S.; Moro, M.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 1621–1622.
- (99) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6641–6647.
- (100) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279–3281.
- (101) Partyka, D. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529–1595.
- (102) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; El-Sayed, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4766–4770.
- (103) Takahashi, G.; Shirakawa, E.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 1459–1461.
- (104) Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4153–4155.
- (105) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169–196.
- (106) Yamamoto, T.; Iizuka, M.; Takenaka, H.; Ohta, T.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1325–1332.
- (107) Lin, S.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9757–9760.
- (108) Xing, C.-H.; Liu, T.-P.; Zheng, J. R.; Ng, J.; Esposito, M.; Hu, Q.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4953–4957.
- (109) Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343–350.
- (110) Zheng, H.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 943–945.
- (111) Fujita, M.; Nagano, T.; Schneider, U.; Hamada, T.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2914–2915.
- (112) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6822–6824.
- (113) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288–4291.
- (114) Demir, A. S.; Findik, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6196–6201.
- (115) Guchhait, S.; Kashyap, M.; Saraf, S. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1166–1170.
- (116) Demir, A. S.; Findik, H.; Saygili, N.; Tuna Subasi, N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1308–1312.
- (117) Mai, W.; Yuan, J.; Li, Z.; Sun, G.; Qu, L. *Synlett* **2012**, *2012*, 145–149.
- (118) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- (119) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- (120) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.
- (121) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- (122) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- (123) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- (124) Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- (125) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (126) Ames, D. E.; Bull, D. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383–387.
- (127) Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235.
- (128) Harayama, T. *Heterocycles* **2005**, *65*, 697–713.
- (129) Bringmann, G.; Ochse, M.; Götz, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069–2077.
- (130) Ohta, A.; Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327–2333.
- (131) Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477–1480.
- (132) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493–2500.
- (133) Yotphan, S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1511–1514.
- (134) Ackermann, L.; Barfüsser, S.; Kornhaass, C.; Kapdi, A. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3082–3085.

- (135) Ohta, A.; Yasuo, A.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1951–1958.
- (136) Satoh, T.; Kokubo, K.; Miura, M.; Nomura, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 4431–4436.
- (137) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.
- (138) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573–8577.
- (139) Dong, J. J.; Roger, J.; Verrier, C.; Martin, T.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2053–2063.
- (140) Chiong, H. A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449–1451.
- (141) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1737–1740.
- (142) Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733–1736.
- (143) Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185–15192.
- (144) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296–3300.
- (145) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Gitis, D.; Baidossi, M.; Ponde, D. E.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1809–1812.
- (146) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020–18021.
- (147) Andersson, H.; Banchelin, T. S.-L.; Das, S.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3384–3386.
- (148) Abramovitch, R. A.; Shinkai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5265–5267.
- (149) Matsuoka, T.; Harano, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6451–6458.
- (150) Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4689–4691.
- (151) Loska, R.; Małkosza, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2577–2589.
- (152) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193.
- (153) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826.
- (154) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466–5492.
- (155) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
- (156) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291–3306.
- (157) Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180–8189.
- (158) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564.
- (159) Yokooji, A.; Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5685–5689.
- (160) René, O.; Fagnou, K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2116–2120.
- (161) Beydoun, K.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 526–534.
- (162) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590.
- (163) Fournier, J.; Joucla, L.; David, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3221–3230.
- (164) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450–14463.
- (165) Besselièvre, F.; Lebrequier, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Synthesis* **2009**, *20*, 3511–3518.
- (166) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8138–8142.

Références bibliographiques

- (167) Besselièvre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278–3280.
- (168) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186–9187.
- (169) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.
- (170) Liégault, B.; Lapointe, D.; Caron, L.; Vlassova, A.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826–1834.
- (171) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- (172) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584–1601.
- (173) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 693–703.
- (174) Huang, Z.-Z.; Yan, X.-M.; Mao, X.-R. *Heterocycles* **2011**, *83*, 1371–1376.
- (175) Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781–7786.
- (176) Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155–3164.
- (177) Rossy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Synthesis* **2011**, *44*, 37–41.
- (178) Felpin, F.-X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575–8578.
- (179) Lamazzi, C.; Dreau, A.; Bufferne, C.; Flouzat, C.; Carlier, P.; ter Halle, R.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4502–4505.
- (180) Nouira, I.; Kostakis, I. K.; Dubouilh, C.; Chosson, E.; Iannelli, M.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7033–7036.
- (181) Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232–6235.
- (182) Zhao, D.; Wang, W.; Lian, S.; Yang, F.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337–1340.
- (183) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276–3277.
- (184) Tamura, O.; Mita, N.; Imai, Y.; Nishimura, T.; Kiyotani, T.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Morita, N.; Okamoto, I.; Takeya, T.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12227–12236.
- (185) Gonda, Z.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822–11826.
- (186) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586–5587.
- (187) Dyker, G. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079–1081.
- (188) Zhao, J.; Yue, D.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5288–5295.
- (189) Hitce, J.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792–799.
- (190) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166.
- (191) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- (192) Fors, B. P.; Davis, N. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5766–5768.
- (193) Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075.
- (194) Zhao, H.; Wang, R.; Chen, P.; Gregg, B. T.; Hsia, M. M.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1872–1875.
- (195) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072.
- (196) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- (197) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021–6029.
- (198) Rodriguez, A.; Moran, W. *Synthesis* **2009**, *2009*, 650–654.
- (199) Sánchez, R. S.; Zhuravlev, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824–5825.

- (200) Dugan, L. L.; Lin, T. S.; He, Y. Y.; Hsu, C. Y.; Choi, D. W. *Free Radic. Res.* **1995**, *23*, 27–32.
- (201) Voinov, M. A.; Grigor'ev, I. A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 297–305.
- (202) Voinov, M. A.; Shevelev, T. G.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Pervukhina, N. V.; Burdukov, A. B.; Grigor'ev, I. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 1607–1615.
- (203) Grigor'ev, I. A. *Arkivoc* **2009**, *4*, 136–154.
- (204) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923–2926.
- (205) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067.
- (206) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880–6886.
- (207) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658–668.
- (208) Gorelsky, S. I. *Organometallics* **2012**, *31*, 4631–4634.
- (209) Tan, Y.; Barrios-Landeros, F.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3683–3686.
- (210) Pérez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 1864–1884.
- (211) De Ornellas, S.; E. Storr, T.; J. Williams, T.; G. Baumann, C.; J.S. Fairlamb, I. *Current Organic Synthesis* **2011**, *8*, 79–101.
- (212) Storr, T. E.; Baumann, C. G.; Thatcher, R. J.; De Ornellas, S.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810–5821.
- (213) Demory, E.; Farran, D.; Baptiste, B.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7901–7912.
- (214) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- (215) Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822–1824.
- (216) Kwon, Y.-J.; Sohn, M.-J.; Zheng, C.-J.; Kim, W.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2449–2451.
- (217) Hartmann, C. E.; Gross, P. J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5059–5062.
- (218) Gross, P. J.; Furche, F.; Nieger, M.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9215–9217.
- (219) Gross, P. J.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12660–12667.
- (220) Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- (221) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–2232.
- (222) Nishiyama, H. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1133–1141.
- (223) Selander, N.; J. Szabó, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048–2076.
- (224) Zhang, Y.; Li, X.; Hong, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1779–1783.
- (225) Pedersen, D. S.; Rosenbohm, C. *Synthesis* **2001**, *2001*, 2431–2434.
- (226) Pillard, C.; Desvergnès, V.; Py, S. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6209–6213.
- (227) Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93–100.
- (228) Tamura, O.; Gotanda, K.; Yoshino, J.; Morita, Y.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Mita, N.; Yamashita, M.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544–8551.
- (229) Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736–1744.
- (230) Ali, S. A.; Hassan, A.; Wazeer, M. I. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1479–1483.
- (231) Inouye, Y.; Takaya, K.; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3541–3542.
- (232) Nguyen, T.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Synthesis* **2009**, *2009*, 3174,3176.

Références bibliographiques

- (233) Bernotas, R. C.; Thomas, C. E.; Carr, A. A.; Nieduzak, T. R.; Adams, G.; Ohlweiler, D. F.; Hay, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1105–1110.
- (234) Watson, T. J. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 406–407.
- (235) Hoenke, C.; Bouyssou, T.; Tautermann, C. S.; Rudolf, K.; Schnapp, A.; Konetzki, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6640–6644.
- (236) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; *et al.*; *Gaussian 03, Revision B.04.*; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- (237) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- (238) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- (239) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560–571.
- (240) Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.

Annexes

Efficient Borylation of Reactive Aryl Halides with MPBH (4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinane)

Nageswaran PraveenGanesh, Emilien Demory, Christine Gamon, Véronique Blandin, Pierre Y. Chavant*

Département de Chimie Moléculaire, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier,

BP 53, 38041 Grenoble Cedex 09, France

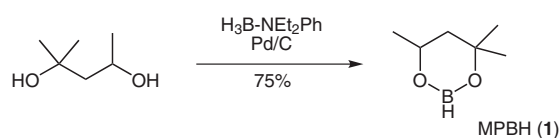
Fax +33(4)76635983; E-mail: Pierre-Yves.Chavant@ujf-grenoble.fr

Received 27 April 2010

Abstract: The combination of 4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane, a particularly stable and inexpensive borylation reagent, and Buchwald's palladium catalyst provides a simple, fast, cost-effective borylation of electron-rich, reactive iodides, bromides, and triflates to produce stable, easily purified boronic esters.

Key words: boron, palladium, catalysis, arylboronic, Suzuki

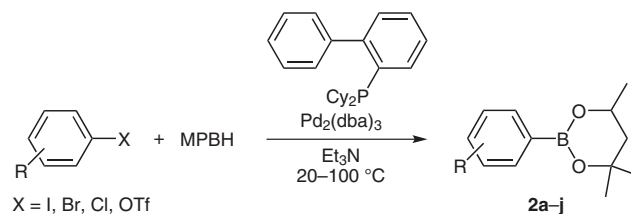
The increasing number of applications of the Suzuki–Miyaura coupling prompts the design of efficient and cost-effective methods for the preparation of the arylboronic precursors. Among these, the borylation of aryl halides or triflates with pinacolborane¹ (PinBH) is an excellent alternate to the more classical addition of organometallics to trialkoxyborane. Murata's team² and ours³ proposed the replacement of PinBH in this reaction by the easily accessible, much less expensive, and more conveniently prepared MPBH [4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane⁴ (**1**)]. In addition, Billingsley and Buchwald¹¹ completed in 2008 the original study of Baudoin et al.^{1c} on the very positive role of bulky phosphine ligands in the borylation with PinBH. We wondered if the advantages of both implementations could be combined to provide a convenient and cost-effective access to aryl boronic esters from aryl halides; we discuss herein the advantages and limitations of this system.



Scheme 1 Preparation of MPBH **1**. Reagents and conditions: dioxane, 20 °C, 30 min.

MPBH is a particularly stable dioxaborinane,⁴ readily accessible from hexyleneglycol and borane. We described earlier^{2,3} convenient preparations using BH₃–DMS or B₂H₆ generated from NaBH₄ and MeSO₃H. We considered the use of *N,N*-diethylaniline-borane, a safe⁵ source of borane for large-scale applications, but the reaction of hexylene glycol with this reagent was sluggish. Pd/C is

known⁶ to accelerate the decomplexation and solvolysis of amine-boranes in methanol. In an analogous manner (Scheme 1), we found that reacting *N,N*-diethylaniline-borane and hexyleneglycol in the presence of Pd/C (5% by weight of 10% Pd/C reagent) resulted in the complete consumption of the diol in 30 min at room temperature. Distillation of the reaction mixture in vacuo provided neat MPBH in 75% yield.^{7,8}



Scheme 2 Borylation of aryl halides and triflates

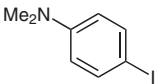
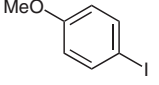
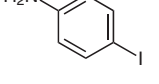
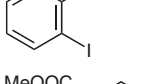
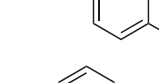
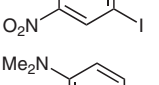
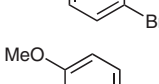
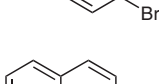
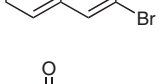
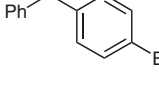
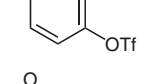
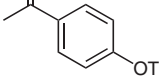
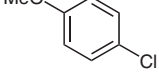
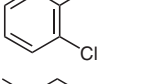
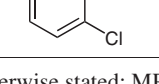
Then we studied the palladium-catalyzed borylation of various aryl halides and triflates with MPBH and a catalyst prepared from Pd₂(dba)₃ and CyJohnPhos⁹ according to Baudoin's procedure^{1c} (Scheme 2, Table 1).¹⁰ In preliminary experiments, we found that toluene and dioxane were equally suitable solvents.

With PinBH, a dramatic feature of this catalyst system compared to others^{1–3} is the extreme rapidity of the process, when applied to electron-rich aryl iodides¹¹ or bromides.¹² The same is true with MPBH. This high reactivity allows complete conversion of reactive aryl iodides and bromides (entries 1–4, 7, 8) between 20–40 °C within a few hours. To our knowledge, operating at 20 °C has not been described for this reaction yet.¹³

The process remained efficient at low levels of catalyst: the boronate ester was produced from *p*-bromo-*N,N*-dimethylaniline in 90% yield in six hours at 20 °C when 0.3 mol% Pd was used (10 mmol run, entry 7).

When less reactive iodides were used, some hydrodehalogenation was observed. This side reaction is always met in analogous borylation with PinBH and is favored by electron-withdrawing substituents on the aryl ring. In the present work as well as in the literature,¹ it is the only side reaction: the homocoupling product was never observed. We indicate whenever available the ArB(OR)₂/ArH ratio, but low-boiling arenes were seldom accurately measurable. Note that all reactions of Table 1 were run to complete conversion of the starting material. Thus, lower

Table 1 Borylation of Various Aryl Halides and Triflates with MPBH Catalyzed by Pd/CyJohnPhos^{a,10}

Entry	Substrate	Conditions	ArB(OR) ₂ /ArH ^b	Product yield (%) ^c
1		Pd (3 mol%), 20 °C, <0.5 h	>99:1	2a 90
2		Pd (1 mol%), 20 °C, 1 h	>95:5	2b 91
3		Pd (0.5 mol%), 20 °C, 0.5 h	>97:3	2c 79
4		Pd (1 mol%), 20 °C, 3 h	>97:3	2d 88
5		Pd (1 mol%), 80 °C, 3 h	70:30	2e 69
6		Pd (1 mol%), 40 °C, 16 h	n.d. ^d	2f 60
7		Pd (0.3 mol%), 20 °C, 6 h	>99:1	2a 90 ^e
8		Pd (0.5 mol%), 40 °C, 6 h	>95:5	2b 81
9		MPBH (3 equiv), Pd (1 mol%), 100 °C, toluene, ^f 30 h	30:70	2g –
10		PinBH (3 equiv), Pd (1 mol%), 100 °C, toluene, ^f 15 h	92:8	3g –
11		MPBH, Pd (1 mol%), 150 °C, toluene, ^f 15 min ^g	29:71	2h –
12		PinBH, Pd (1 mol%), 150 °C, toluene, ^f 15 min ^g	70:30	3h 70 ⁱⁱ
13		Pd (1 mol%), 80 °C, 6 h	n.d.	2i 82
14		Pd (1 mol%), 80 °C, 16 h	n.d.	2j 73
15		Pd (1 mol%), 100 °C, 16 h	>95:5	2b 90
16		Pd (2 mol%), 80 °C, 16 h	51:49	2k 45
17		Pd (1 mol%), 80 °C, 24 h	n.d.	2i 62

^a Unless otherwise stated: MPBH (1.5 equiv), Et₃N (3 equiv), Pd [as Pd₂(dba)₃], CyJohnPhos (2 equiv per Pd), in dioxane.

^b Measured by GC, except entries 3 and 4: ¹H NMR.

^c Isolated yields after chromatography.

^d n.d.: not determined.

^e 10 mmol bromide.

^f Run in toluene.

^g Sealed vessel, microwaves heating.

isolated yields reflect a higher level of hydrodehalogenation. With the reactive substrates of entries 1–4, 7, and 8, the reduced product was below detection. In all cases, it was found to be less present than with the PdCl₂(TPP)₂ catalyst in our former work.³ It can be concluded that in the case of reactive, electron-rich aryl iodides and bromides, MPBH is a cost-effective substitute to pinacolborane in a fast and efficient palladium-catalyzed borylation.

Disappointingly, with less reactive aryl halides, a clear-cut difference in reactivity between PinBH and MPBH appeared, with MPBH favoring the unwanted hydrodehalogenation. The difference remained limited with electron-depleted iodides (entries 5 and 6). Entry 5 (69% yield) should be compared with Masuda's^{1b} result: borylation of ethyl 4-iodobenzoate with PinBH in the presence of PdCl₂dppf yielded 79% ArPin (hydrodehalogenated product 17%). More dramatic differences appeared with electron-depleted bromides, for which hydrodehalogenation became deleterious (entries 9–12). In the same conditions, PinBH was much more efficient (compare entries 9 and 10, 11 and 12).

The borylation of chlorides was practically limited to the most reactive, electron-rich ones (entries 15–17).¹⁴ Remarkably, aryl triflates^{1b,15} were borylated efficiently (entries 13 and 14). The extent of the hydrodehalogenation seemed less dependent of the electron-donating (entry 13) or electron-withdrawing nature of the substituents (entry 14, compare also with entry 11).

So far, all reported optimizations of this reaction were carried out with electron-rich substrates.^{1–3} We decided to check the influence of reaction parameters on the borylation/hydrodehalogenation ratio when the substrate was electron withdrawn; 2-bromonaphthalene was our model of such an 'unreactive' substrate.¹⁶ Reactions were monitored by GC with an internal standard. Although we could not increase the yield in boronic ester **2g** above 50%, some interesting trends became apparent. Higher temperatures favored borylation over hydrodehalogenation (37% yield in **2g** at 80 °C, 50% at 150 °C), making this reaction a good candidate for closed-vessel, microwaves-heated conditions. Nevertheless, at identical temperatures, microwave heating did not lead to significantly faster reaction than conventional heating. With 2-bromonaphthalene and MPBH, other ligand systems (dppf,^{1a,b} dpePhos,^{1f} excess TPP,³ *N*-(dicyclohexylphosphino)-2-(2'-tolyl)indole¹⁷ or di-*tert*-butylbipyridyl) led to slower reactions and increased hydrodehalogenation.

Monitoring the course of the reaction showed that the borylation/hydrodehalogenation ratio is lower at early stages of the reaction. Examples have been reported with PinBH¹⁸ where prolonged heating of the reaction mixtures caused an increase of the hydrodehalogenation. In the present conditions, both reactions are concurrent. Prolonged heating after the end of the conversion of the bromide never caused any significant loss of borylated product. A larger excess of MPBH (3 equiv) slightly fa-

vored hydrodehalogenation and best results were obtained with only 1.5 equivalents dialkoxyborane.

Our hypothesis is that MPBH is more prone than PinBH to some disproportionation¹⁹ under the reaction conditions, releasing small amounts of BH₃ that would favor Pd-catalyzed reduction of the substrate. Indeed, replacing MPBH by BH₃–Et₃N caused extensive hydrodehalogenation.

In conclusion, the combination of MPBH, a particularly stable and inexpensive reagent, and Buchwald's palladium catalyst provides a simple, very fast, cost-effective borylation of reactive, electron-rich aryl iodides, bromides, and triflates, to produce stable, easily purified boronic esters, that can be readily used as such in Suzuki couplings.^{1,2}

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>.

Acknowledgment

We gratefully thank the Université J. Fourier and the CNRS for financial support.

References and Notes

- (1) (a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458. (b) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164. (c) Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268. (d) Melaimi, M.; Mathey, F.; Le Floch, P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 197. (e) Doux, M.; Mezailles, N.; Melaimi, M.; Ricard, L.; Le Floch, P. *Chem. Commun.* **2002**, 1566. (f) Broutin, P. E.; Cerna, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419. (g) Murata, M.; Sambommatsu, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synlett* **2006**, 1867. (h) Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359. (i) Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589. Mechanism: (j) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2010**, *29*, 1849. (k) Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2009**, 3987. For borylation with aminoborane reagent, see: (l) Euzenat, L.; Horhant, D.; Ribourdouille, Y.; Duriez, C.; Alcaraz, G.; Vaultier, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2280. For a related Cu-catalyzed borylation, see: (m) Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261. For a related Ni-catalyzed borylation with in situ prepared 5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane, see: (n) Rosen, B. M.; Huang, C.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597. (o) Moldoveanu, C.; Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Corcoran, P.; Rosen, B. M.; Percec, V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4974. (p) Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Moldoveanu, C.; Resmerita, A.-M.; Corcoran, P.; Hoang, L. M.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 1800. (q) Morgan, A. B.; Jurs, J. L.; Tour, J. M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *76*, 1257. Arene C–H borylation has been recently reviewed: (r) Mkhald, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
- (2) Murata, M.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2007**, 351.
- (3) PraveenGanesh, N.; Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4690.

- (4) (a) Chavant, P. Y.; PraveenGanesh, N. In *Electronic Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley and Sons: New York, **2008**. (b) Woods, W. G.; Strong, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4667. (c) Fish, R. H.; Newsom, H. C. FR 1536699, **1968**. (d) Fish, R. H.; Newsom, H. C. US 19670427, **1968**. (e) Kono, H.; Ito, K.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1975**, 1095. (f) Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878. (g) PraveenGanesh, N.; d'Hondt, S.; Chavant, P. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4510.
- (5) Wilkinson, H. S.; Tanoury, G. J.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 146.
- (6) (a) Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dube, P.; Negri, J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 465. (b) Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dube, P.; Brenek, S. J.; Negri, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2285.
- (7) **Preparation of MPBH**
Under a well-ventilated fume hood (H₂ evolution), a 100 mL flask equipped with a Claisen distillation head was charged with 10% Pd/C (320 mg) and anhydrous dioxane (10 mL). The flask was flushed with nitrogen and freshly distilled 2-methyl-2,4-pentanediol (50 mmol, 6.4 g) in dioxane (10 mL) was added. A solution of *N,N*-diethylaniline-borane (60 mmol, 9.78 g) in dioxane (10 mL) was added at 20 °C over 30 min. The reaction mixture was stirred for an additional 30 min at 20 °C. Low pressure distillation gave neat MPBH (4.8 g, 75%, bp 45 °C/0.05 bar).
- (8) Our attempts to use *N,N*-diethylaniline as the base in subsequent borylations failed.
- (9) [1,1'-Biphenyl]-2-yl-dicyclohexylphosphine: Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- (10) **Typical Procedure for the Borylation**
An oven-dried Schlenk vessel (or a 10 mL microwave vial) was charged with Pd₂(dba)₃ (2.3 mg, 2.5 μmol, described as 0.5% in Table 1) and CyJohnPhos (3.5 mg, 10 μmol, always 2 equiv/Pd) and placed under an atmosphere of Argon. Anhydrous dioxane (0.6 mL), the aryl halide (0.5 mmol), Et₃N (152 mg, 1.5 mmol) and MPBH (96 mg, 0.75 mmol) were introduced (solid aryl halides were added along with the other solid reagents). The reaction mixture was then heated at the indicated temperature until the aryl halide has been completely consumed as determined by gas chromatography. The reaction was allowed to cool to r.t., and filtered through a short pad of Celite (eluent Et₂O). The eluate was concentrated and the crude material purified by flash chromatography on silica gel. Products **2a-j**^{2,3}, **3g**^{1b} and **3h**¹ⁱ have been previously described.
4,4,6-Trimethyl-2-naphthalen-2-yl[1,3,2]dioxaborinane (2g)
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (s, 1 H), 7.89–7.85 (m, 2 H), 7.82–7.76 (m, 2 H), 7.48–7.40 (m, 2 H), 4.38 (dq, *J* = 11.8, 6.2, 2.9 Hz, 1 H), 1.87 (dd, *J* = 13.7, 2.9 Hz, 1 H), 1.62 (dd, *J* = 13.7, 11.8 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 134.8 (2×), 132.99, 130.14, 128.68, 127.67, 129.5 (v br, CB), 126.62, 126.39, 125.44, 71.16, 65.14, 46.15, 31.38, 28.27, 23.30 ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 27.10. IR (neat): 3053, 2972, 2932, 2911, 1630, 1598, 1503, 861, 823, 765, 746, 685 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 255 (26), 254 (100), 253 (28).
- (11) (a) Baudoin, O.; Decor, A.; Cesario, M.; Gueritte, F. *Synlett* **2003**, 2009. (b) Joncour, A.; Decor, A.; Thoret, S.; Chiaroni, A.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4149. (c) Poriel, C.; Lachia, M.; Wilson, C.; Davies, J. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2978.
- (12) (a) Combs, A.; Zhu, W.; Crawley, M.; Glass, B.; Polam, P.; Sparks, R. B.; Modi, D.; Takvorian, A.; McLaughlin, E.; Yue, E.; Wasserman, Z.; Bower, M.; Wei, M.; Rupar, M.; Ala, P. J.; Reid, B. M.; Ellis, D.; Gonneville, L.; Emm, T.; Taylor, N.; Yeleswaram, S.; Li, Y.; Wynn, R.; Burn, T. C.; Hollis, G.; Liu, P. C. C.; Metcalf, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3774. (b) Mentzel, U. V.; Tanner, D.; Tonder, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5807.
- (13) For related room-temperature Suzuki couplings, see: (a) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158. (b) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359.
- (14) Very recently, Murata et al. borylated aryl chlorides with both PinBH and MPBH in the presence of excess Bu₄Ni: Murata, M.; Sambommatsu, T.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Heterocycles* **2010**, *80*, 213.
- (15) (a) Wakim, S.; Bouchard, J.; Simard, M.; Drolet, N.; Tao, Y.; Leclerc, M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4386. (b) Ahmed, V.; Liu, Y.; Silvestro, C.; Taylor, S. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8564. (c) Tam, V. K.; Liu, Q.; Tor, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2684.
- (16) See Supporting Information for a detailed table of these experiments.
- (17) So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2795.
- (18) (a) Altemoeller, M.; Podlech, J.; Fenske, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1678. (b) Suzuki, A. *Proc. Jpn. Acad.* **2004**, *80*, 359.
- (19) The disproportionation of dialkoxyboranes yields trialkoxyboranes and BH₃. See: (a) Rose, S. H.; Shore, S. G. *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 744. (b) Pasto, D. J.; Balasubramanian, V.; Wojtkowski, P. W. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 594. The reaction is influenced by phosphines and/or metal species: (c) Hadebe, S. W.; Robinson, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4898; and references cited therein.

Supporting Information

Efficient borylation of reactive aryl halides with MPBH (4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane).

DOI:

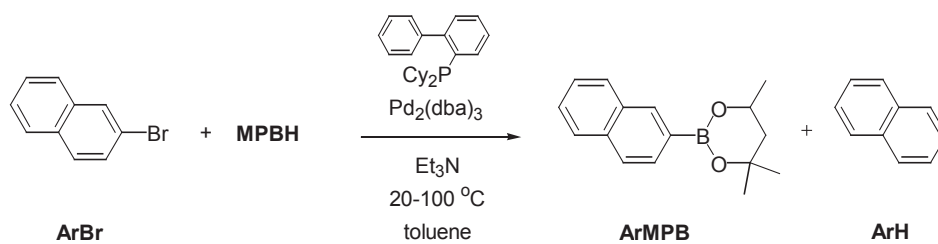
Nageswaran PraveenGanesh, Emilien Demory, Christine Gamon, Véronique Blandin, Pierre Y. Chavant*

This article describes our study on borylation of aryl halides and triflates with 4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane (**MPBH**), a stable and easily available reagent. The combination of MPBH and Buchwald's palladium catalyst provides a simple, fast, cost-effective borylation of electron-rich, reactive aryl iodides, bromides, and triflates, to produce stable, easily purified boronic esters.

In the course of this work we found that the desired borylation can be hampered by a concurrent hydrodehalogenation of the substrate. We studied the influence of various parameters on the extent of this side-reaction in the case of 2-bromonaphthalene as the model. The results of this study are summarized in the table below.

Standard procedure for the borylation of 2-bromonaphthalene

An oven-dried Schlenk vessel (or a 10-mL microwaves vial) was charged with 2-bromonaphthalene (0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.3 mg, 0.5 %) and CyJohnPhos (3.5 mg, 2 %) and placed under an atmosphere of Argon. Anhydrous toluene (1 mL), triethylamine (152 mg, 1.5 mmol), MPBH (96 mg, 0.75 mmol) and tetradecane (as an internal standard) were introduced with a syringe. The reaction mixture was then heated at the indicated temperature for the indicated time. When microwaves were used the reaction was hydrolysed after this time and analyzed by GC (relative response factors of the components were determined from mixtures of pure samples). Reactions performed in an oil bath at atmospheric pressure were monitored by repeated analysis of small aliquots.



Scheme: Borylation of 2-bromonaphthalene

Table. Borylation of 2-bromonaphthalene with MPBH					
Standard conditions: 2-bromonaphthalene, MPBH 1.5 eq., Et ₃ N 3 eq., Pd (as Pd ₂ (dba) ₃) 1 mol%, CyJohnPhos 2 mol%, toluene (2 mL/mmol ArBr)					
Entry	temp.	time	deviation from standard conditions	conversion	Ar-MPB:Ar-H
18	40°C (thermal)	16 hrs	3 eq. MPBH	99	38:62
19	80°C (thermal)	6 hrs	–	100	37:63
20	110°C (thermal)	20 min	3 eq. MPBH	100	35:65
21	110°C (thermal)	30 min	–	49	39:61
22	110°C (μW)	30 min	–	55	42:58
23	110°C (thermal)	16 hrs	–	100	44:56
24	150°C (μW)	5 min	–	100	45:50:50-55 ¹
25	180°C (μW)	5 min	–	100	50:50
26	150°C (μW)	5 hrs	0,1mol% Pd, 0.2 mol% ligand	82	49:51
27	150°C (μW)	30 min	1 eq Et ₃ N	78	49:51
28	150°C (μW)	5 min	1.2 eq. MPBH	87	47:53
29	150°C (μW)	15 min	1.2 eq. MPBH	98	44:56
30	150°C (μW)	30 min	1.2 eq. MPBH, dioxane	95	43:57
31	150°C (μW)	30 min	Pd as Pd(AcO) ₂	100	48:52
32	150°C (μW)	30 min	2 mol% <i>N</i> -(dicyclohexylphosphino) -2-(2'-tolyl)indole	84	46:54
33	150°C (μW)	30 min	1mol% DPEphos	55	43:57
34	150°C (μW)	60 min	1mol% dppf	100	39:61
35	150°C (μW)	30 min	2 mol% TPP	100	33:67
36	110°C (thermal)	110 min	3 eq. MPBH, 4 mol% TPP, dioxane	100	21:79
37	150°C (μW)	30 min	1mol% dtbpy ²	61	13:87
38	150°C (μW)	30 min	Pd/C, no ligand	65	3:97

¹ run repeated thrice.

² 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl

Typical microwaves experiment: heating profiles

The profiles below (entry 31) are typical. This reaction was performed on a 0.5 mmol scale in a 10 mL vessel; solvent was toluene.

CEM DISCOVER apparatus,

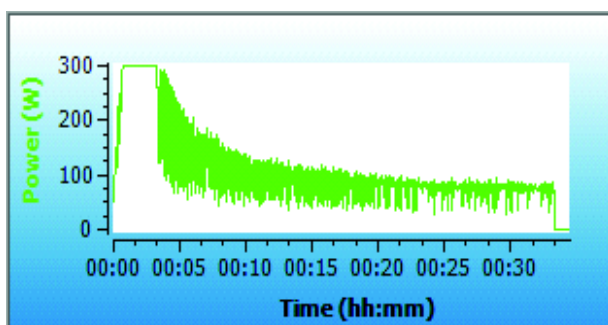
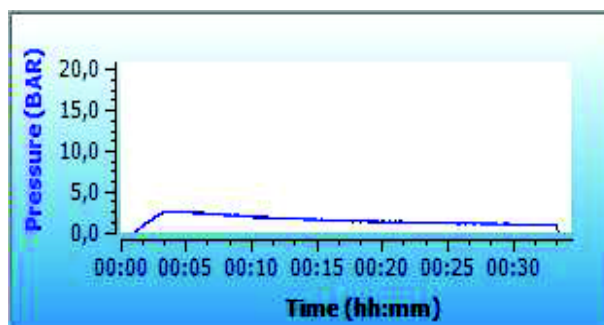
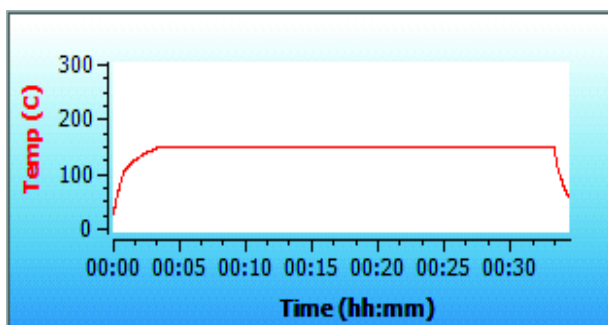
Method Parameters

Prestirring(mm:ss): 00:15

Type:Dynamic

Stage	Temp(C)	Time(mm:ss)	Pressure(BAR)	Power(W)	PowerMAX	Stirring
1	150	30:00	17,0	300	No	Low

Graphs



Method Summary

Reaction started:	30/10/2009 11:12:40
Temperature setpoint reached:	30/10/2009 11:16:00
Reaction cooling started:	30/10/2009 11:46:01
Cooling/Reaction ended:	30/10/2009 11:47:07

Reaction Completed Successfully!

Maximum temperature:	151 C
Maximum pressure:	3 BAR
Time to obtain setpoint:	03:20 mm:ss
Time at setpoint:	30:01 mm:ss
Time cooling:	01:06 mm:ss



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy

Inexpensive, multigram-scale preparation of an enantiopure cyclic nitronone via resolution at the hydroxylamine stage

Maryse Thiverny, Emilien Demory, Benoit Baptiste, Christian Philouze, Pierre Y. Chavant*, Véronique Blandin*

Département de Chimie Moléculaire, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP-53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2011

Accepted 5 July 2011

Available online 17 August 2011

ABSTRACT

The reduction of the chiral, racemic nitronone MiPNO provides a secondary hydroxylamine. Its O-acylation with *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid anhydride gives two diastereomers, that can be easily separated by selective dissolution in orthogonal solvents. The recovery of the enantiopure nitronone is then carried out in a single step. The process allows the straightforward isolation of (*R*) and (*S*)-MiPNO in 57% and 38% yield, respectively, from *rac*-MiPNO.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

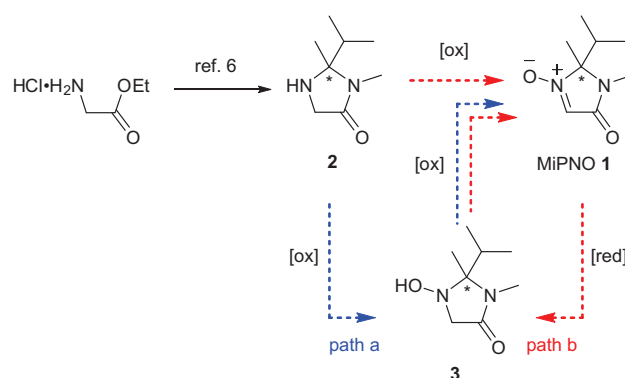
Enantiopure cyclic aldonitronones are generally derived from the chiral pool, especially sugars.¹ Their preparation, with varying degrees of success, via resolution of the corresponding cyclic secondary amine,² or via a kinetic resolution step at the hydroxylamine³ or the nitronone⁴ stage has also been reported in the literature.⁵ We are currently developing the applications of the chiral cyclic aldonitronone **1** (2-isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one, aka MiPNO,⁶ Scheme 1), which exhibits a high degree of facial differentiation in cycloaddition⁶ and nucleophilic addition⁷ reactions. We therefore needed an efficient, multigram-scale preparation of enantiopure MiPNO. The following requirements were set: efficient recovery of both enantiomers, inexpensive reagents, no chromatographic separation, and easy handling of solid compounds. Herein, we report our investigation, which led to resolution at the hydroxylamine stage via the formation of covalent diastereomers. This case turned out to be a rare example of diastereomer separation by selective dissolution.

2. Results and discussion

2.1. Preparation of hydroxylamine **3**

The preparation of racemic MiPNO **1** (Scheme 1) started from glycine ethyl ester hydrochloride. The previously described⁶ pathway to the intermediate imidazolidinone **2** was slightly improved⁸ upon allowing an inexpensive molar scale preparation. The secondary amine **2** was then oxidized into **1**. Considering the literature precedent on a related structure,⁹ we first envisaged

the resolution of amine **2** through classical diastereomeric salt formation. As we could not obtain satisfactory results, we rapidly favored the optical resolution of the corresponding hydroxylamine **3** (Scheme 1) via O-acylation with a chiral carboxylic acid. We have previously shown¹⁰ that we were able to take advantage of the high nucleophilicity of the hydroxylamine oxygen atom¹¹ in such a derivatization. The enantiopure hydroxylamine is then oxidized into enantiopure MiPNO. Compound **3** can a priori be obtained either by oxidation of **2** (path a) or reduction of **1** (path b); the chemoselectivity of the reaction was crucial for preparative purposes.



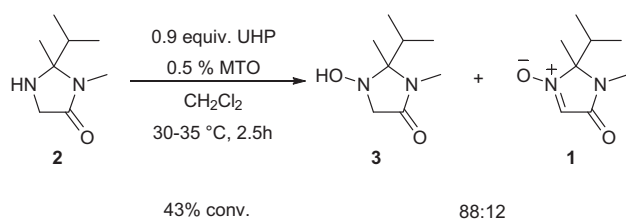
Scheme 1. General scheme for the preparation of MiPNO **1** and hydroxylamine **3**.

The direct oxidation of secondary amines into hydroxylamines is generally difficult because the hydroxylamine is usually overoxidized to the nitronone. Selective oxidation into a hydroxylamine has been reported using dilute solutions of dimethyldioxirane.¹² A surface-mediated reaction with oxone over silica gel¹³ and a sodium tungstate-catalysed oxidation involving urea–hydrogen peroxide complex (UHP)¹⁴ in diethyl ether¹⁵ have also been described.

* Corresponding authors. Tel.: +33 476514803; fax: +33 476635983.

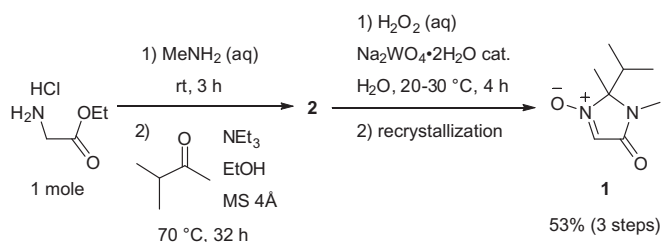
E-mail addresses: Pierre-Yves.Chavant@ujf-grenoble.fr (P.Y. Chavant), Veronique.Blandin@ujf-grenoble.fr (V. Blandin).

Previous work on the oxidation of related imidazolidinones in our group¹⁶ showed that: (i) selective oxidation with 1 equiv *m*-chloro perbenzoic acid¹⁷ was possible, but separation of the benzoic by-product was troublesome; and (ii) the use of UHP with methyltrioxorhenium (MTO) as a catalyst, in dichloromethane,¹⁸ led to the hydroxylamines in good yields. We thus investigated the UHP/MTO system for the oxidation of amine **2** into hydroxylamine **3**. The reaction with **2** was much slower than in the case of the isomeric imidazolidinone studied previously,^{16b} therefore the oxidation was performed at 30–35 °C (Scheme 2). Unfortunately, even at 43% conversion of the amine, nitrone **1** was present. Longer reaction times allowed complete conversion of the amine into a mixture of **3** and **1** but the hydroxylamine and the nitrone could not be efficiently separated on a large scale.



Scheme 2. Selectivity in the oxidation of imidazolidinone **2**.

We then explored a two-step procedure: the preparation of racemic MiPNO **1** and its selective reduction into hydroxylamine **3** (Scheme 1). We previously performed⁶ the oxidation of imidazolidinone **2** into the nitrone on a 200 mmol scale with solid UHP, using the inexpensive precatalyst $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ¹⁹ in methanol. On a larger scale, the poor solubility of Na_2WO_4 in methanol made control of the exothermic reaction difficult, and whenever the reaction temperature went above 50 °C, a large amount of by-product was formed.²⁰ This was solved by performing the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$ oxidation in water, as adapted from Murahashi's procedure.²¹ The reaction was best run between 20 and 30 °C using 5 mol % catalyst; heat evolution was thus slow and easily controlled. The conversion of imidazolidinone **2** into the nitrone was complete within 4 h and MiPNO **1** was conveniently purified by recrystallization from ethyl acetate/cyclohexane (Scheme 3). The overall yield in recrystallized MiPNO, from glycine ethyl ester hydrochloride (three steps) is typically 53%.



Scheme 3. Improved preparation of racemic MiPNO **1**.

Table 1

Conditions for the reduction of MiPNO **1** into hydroxylamine **3**

Entry	[H]	Equiv	Solvent	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conv. (%)	3 : 4 Ratio ^a	Isolated yield in 3 ^b (%)
1	NaBH_4	3.0	MeOH	0–20	1.5	100	70:30	nd ^c
2	$\text{BH}_3 \cdot \text{Py}$	1.5	THF	50 ^d	16	0	—	—
3	$\text{BH}_3 \cdot \text{TEA}$	1.5	THF	40 ^d	5	0	—	—
4	$\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$	1.3	THF	20	0.3	100	100:0	Quant.
5	$\text{BH}_3 \cdot \text{DEAN}$	1.5	THF	20	4	100	100:0	nd ^c
6	NaBH_4	2.0	THF	20	1.5	100	100:0	Quant.
7	LiBH_4	2.0	THF	20	4.5	100	100:0	83

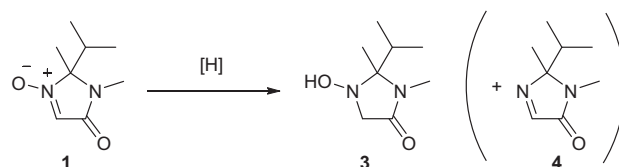
^a Determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the crude material.

^b Crude product.

^c Not determined.

^d No reaction occurred at 20 °C.

The reduction of nitrone **1** was next investigated using various conditions (Scheme 4 and Table 1). The reduction of nitrones into hydroxylamines is generally performed using sodium cyanoborohydride in acidic media²² or sodium borohydride,²³ both in alcoholic solvents. In the case of nitrone **1**, reduction with sodium borohydride in methanol (MeOH) was accompanied by dehydration into imine **4** (entry 1). No reaction occurred using borane–pyridine or borane–triethylamine complexes in tetrahydrofuran (THF) at 40–50 °C (entries 2 and 3). On the other hand, the more reactive borane–dimethylsulfide complex was efficient at room temperature and hydroxylamine **3** was obtained selectively (entry 4). Although the crude product was very clean, we verified that the hydroxylamine was chromatography-stable and **3** could be recovered in 84% yield. Diethylanilineborane ($\text{BH}_3 \cdot \text{DEAN}$), a more convenient source of borane for large scale synthesis,²⁴ was also efficient (entry 5) however the elimination of *N,N*-diethylaniline required an elevated temperature, causing degradation of hydroxylamine **3**. Finally, the reduction of **1** with sodium borohydride or lithium borohydride in THF at 20 °C cleanly afforded hydroxylamine **3** as the sole product (entries 6 and 7). We chose to continue with inexpensive sodium borohydride in THF; the reaction was performed up to a 0.3 mol scale, leading in quantitative yield to the crude hydroxylamine **3** which could be used in the following step without further purification.



Scheme 4. Reduction of MiPNO **1** into hydroxylamine **3**.

2.2. Resolution of (±)-**3** via the Moc-L-Phe-OH ester

In order to rapidly obtain milligrams of MiPNO in enantiopure form, we first selected the *N*-protected L-amino acid Moc-Phe-OH (*N*-methoxycarbonyl-L-phenylalanine) as a chiral derivatizing agent providing the chromatographically separable diastereomers **5**.⁶ One diastereomer **5a** led to crystals appropriate for X-ray diffraction analysis, giving access to the relative (*S,R*) configuration of the two stereogenic centres and, accordingly, to the (*R*) stereochemistry of the imidazolidinone moiety.⁶

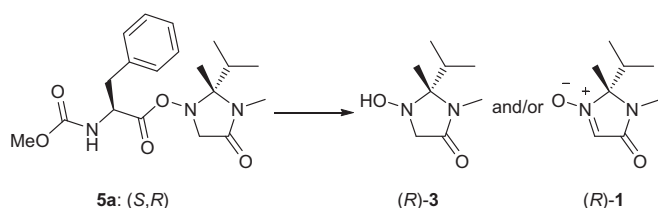
For the release of the hydroxylamine (Scheme 5 and Table 2), the conditions previously used in our group,^{10a} using LiOH as the nucleophile, were unsuccessful due to the acidity of the imidazolidinone ring proton (entry 1): imine **4** was formed in a large amount. We anticipated that a more suitable nucleophilicity versus basicity ratio could be met with aqueous hydrogen peroxide in the presence of sodium hydrogen carbonate.²⁵ Furthermore, we expected that the bicarbonate-activated peroxide²⁶ would oxidize the evolved hydroxylamine to the expected nitrone **1**. The conver-

Table 2
Conditions for the removal of Moc-L-Phe-OH

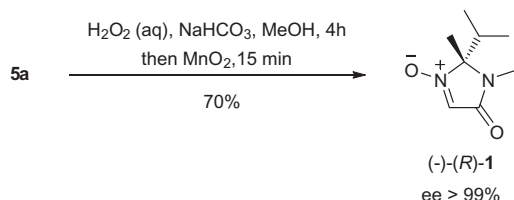
Entry	Reactant	Equiv	Solvent	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	(R)-3:(R)-1 ratio ^a
1	LiOH	2	MeOH/THF	0	1	100	100:0 ^b
2	H ₂ O ₂ (aq)/NaHCO ₃	10	THF/H ₂ O	20	6.5	34	100:0
3	H ₂ O ₂ (aq)/NaHCO ₃	10	MeOH/H ₂ O	20	4	100	nd ^c
4	H ₂ O ₂ (aq)/NaHCO ₃	10	MeOH/H ₂ O	20	7	100	14:86
5	H ₂ O ₂ (aq)/NaHCO ₃	10	MeOH/H ₂ O	20	24	100	0:100

^a Determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the crude material.^b A 56:44 mixture of **3** and **4**, respectively, was obtained.^c Not determined.

sion of **5a** was slow in THF (entry 2). In methanol no starting material remained after 4 h. The hydroxylamine obtained was slowly oxidized in situ into (–)-(R)-MiPNO (entries 3–5), but this reaction was too sluggish to be practically useful.

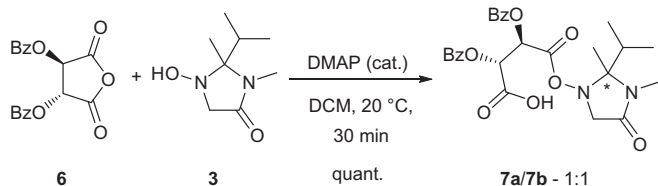
**Scheme 5.** Resolution via the Moc-L-Phe-OH ester: desired products from removal of the resolving agent.

Finally, we chose to combine the rapid liberation of hydroxylamine (**R**)-**3** with basic aqueous hydrogen peroxide and the efficiency of manganese dioxide-mediated oxidation of hydroxylamines into nitrones²⁷ by simply adding excess MnO₂ in the reaction mixture as soon as the first step was complete (Scheme 6). The enantiomeric excess of (–)-(R)-MiPNO was above 99% as determined by chiral HPLC analysis.⁶

**Scheme 6.** Resolution via the Moc-L-Phe-OH ester: one-pot removal of the resolving agent and oxidation.

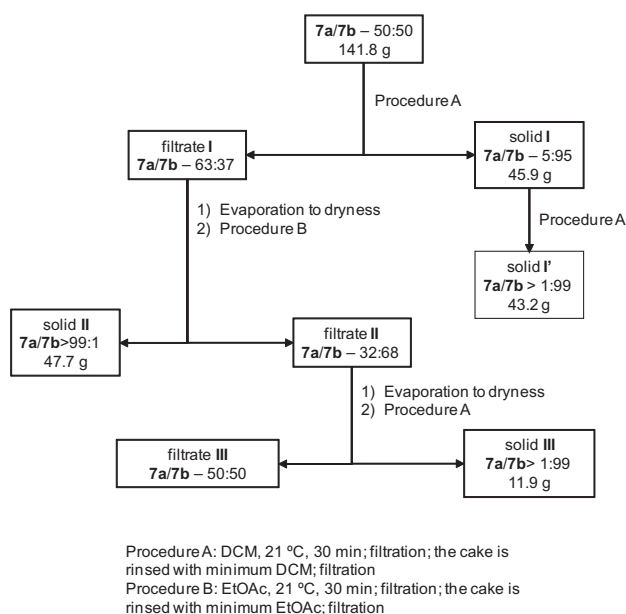
2.3. Resolution of (±)-**3** via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester

In order to perform the resolution on a larger scale, a resolving agent that would give solid diastereomers with different solubilities was sought. A screen of candidates led to the selection of *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid anhydride **6**.²⁸ The reaction of **6** with the racemic hydroxylamine **3** in dichloromethane (DCM) in the presence of a catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) gave a 1:1 mixture of diastereomers **7** in quantitative yield (Scheme 7).

**Scheme 7.** Resolution via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester: diastereomer formation.

Attempts to perform fractional crystallization from different solvents came up against the relative insolubility of either diastereomer. Starting from a 1:1 mixture, a solid enriched in one diastereomer (**7a/7b**–ca. 9:1)²⁹ remained in boiling toluene or in a boiling 2:1 mixture of cyclohexane and ethyl acetate. This led us to attempt selective dissolution: we investigated the trituration of the 1:1 mixture of **7a** and **7b** in various solvents, and found an outstanding couple of orthogonal solvents. Indeed, after trituration at room temperature, solid **7a** was preferentially recovered in the case of ethyl acetate (**7a/7b**–ca. 9:1) and solid **7b** in the case of dichloromethane (**7a/7b**–ca. 1:9). Solubility measurements on isolated compounds proved that **7a** was six times more soluble than **7b** in dichloromethane, whereas **7b** was five times more soluble than **7a** in ethyl acetate.³⁰

Thus, with these orthogonal solvents in hand, we developed a diastereomer separation by selective dissolution. The optimized process is illustrated in Chart 1 on a 0.3 mol scale. The amounts of solvents were adjusted to the theoretical minimum required to dissolve the more soluble diastereomer. The 1:1 mixture of diastereomers **7a/7b** was first trituated in dichloromethane at room temperature for 30 min, then filtered. The resulting solid **I** already presented an excellent enrichment in **7b**. After a second treatment with dichloromethane, diastereopure **7b** was isolated (solid **I'**, 30% of the initial mass). Filtrate **I** was concentrated to yield a solid that was enriched in **7a**. This solid was trituated in ethyl acetate to selectively dissolve the minor diastereomer **7b**. The remaining solid **II** (33% of the initial mass) was diastereopure **7a**. Filtrate **II** was concentrated to a solid, and another trituration in dichloromethane

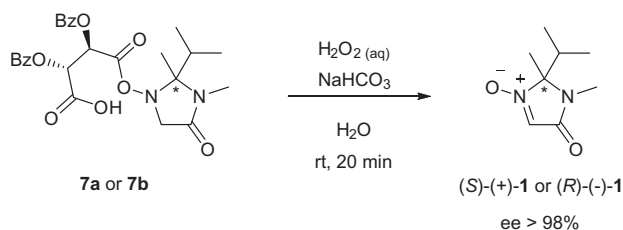
**Chart 1.** Resolution via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester: flow diagram of the separation process.

led to a second batch of diastereopure **7b** (solid **III**). Filtrate **III** was concentrated, but the accumulation of protic impurities along the process hindered the crystallization of the remaining mixture of isomers, and only a small amount of **7b** was recovered by classical recrystallization from ethyl acetate.

These four triturations are sufficient to recover diastereopure **7a** in 67% yield and diastereopure **7b** in 77% yield.

To the best of our knowledge, separation of diastereomers by selective dissolution has rarely been reported.³¹ Remarkably, the reversal of solubilities observed in the case of **7a/7b** allows the isolation of almost equal, large amounts of each diastereopure compound from a single³² and inexpensive resolving agent.

Another advantage of esters **7a, b** compared to the Moc-L-Phe-OH derivative is their solubility in basic water caused by the free carboxylic acid. Thus, when **7a, b** was added to an equimolar mixture of H₂O₂ and NaHCO₃ in water (10-fold excess), dissolution was followed by a fast and clean liberation of the hydroxylamine. Moreover, under these conditions the hydroxylamine is also rapidly oxidized into nitrone MiPNO **1**. After catalytic decomposition of the excess peroxide by addition of the minimum amount of MnO₂, and repeated extractions in ethyl acetate, enantiopure MiPNO **1** was recovered in 57–74% yield (Scheme 8). The recycling of the resolving agent **6** was also possible.³⁰



Scheme 8. Resolution via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester: removal of the resolving agent.

Diastereomer **7a** led to (+)-MiPNO and **7b** to (–)-MiPNO. The absolute configurations of each enantiomer were first assigned on the basis of our previous results with **5a** leading to (*R*)-(–)-MiPNO. In the case of **7b**, crystals suitable for X-ray diffraction analysis could be obtained. The relative configuration of **7b** was thus established and confirmed the (*R*) stereochemistry for the imidazolidinone moiety in **7b**. On the other hand, all crystals obtained from compound **7a** led to low-quality X-ray diffraction patterns, preventing unit cell determination and structure elucidation.

Thus, the resolution via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester led to (*R*)- and (*S*)-MiPNO in 57% and 38% yield, respectively, starting from (*rac*)-MiPNO.

2.4. Crystal structures of racemic and enantiopure MiPNO 1

We noticed strong discrepancies between enantiopure MiPNO and its racemic counterpart with regards to their physical properties. The melting point of (*R*)- or (*S*)-**1** is 47 °C lower than that of *rac*-**1** (67 vs 114 °C). Compound *rac*-**1** is much less soluble in diethyl ether and THF. It is even possible to recover enantiopure **1** from a 90% ee sample by simple dissolution.³³

To gain insight into these differences, a crystallographic analysis of (*R*)-MiPNO was conducted and the results obtained for the racemate³⁴ were re-examined, especially regarding the hydrogen-bonding network in the crystal. The crystal packings proved to be different. Thus, in the case of (*R*)-**1**, four distinct orientations of the molecules can be found in the cell unit, each being either donor or acceptor in a C–H...O interaction (Fig. 1).³⁵ The hydrogen-bond donor is an aldonitrone CH group and the acceptor a nitrone oxygen atom (d(D–H) 0.95 Å, d(H...A) 2.27 Å, d(D...A) 3.20 Å; angle

(DHA) 162.1°). On the other hand, the crystal structure of *rac*-**1** is composed of heterochiral dimers, with two hydrogen bonds between the (*R*)- and (*S*)-enantiomers, both linking the aldonitrone hydrogen of one enantiomer with the nitrone oxygen of its antipode (Fig. 2,³⁵ d(D–H) 0.95 Å, d(H...A) 2.37 Å, d(D...A) 3.27 Å; angle (DHA) 158.2°).

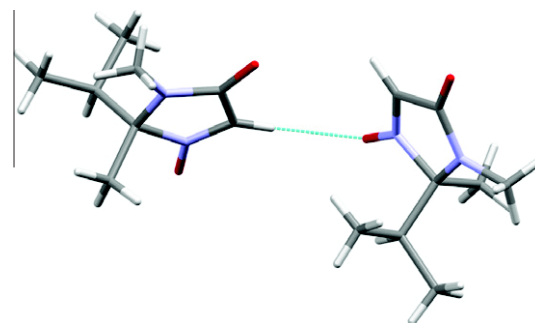


Figure 1. Crystal structure of (*R*)-**1**. The dashed line represents the hydrogen bonds.

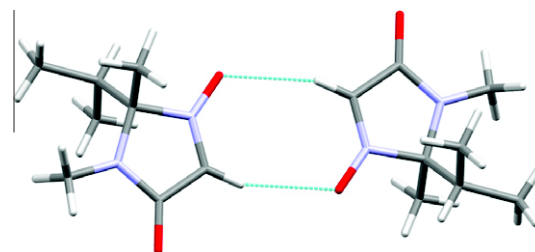


Figure 2. Crystal structure of (*rac*)-MiPNO. The dashed lines represent the hydrogen bonds.

We previously encountered such a double, head-to-tail H-bonding arrangement, in the crystals of the closely related nitrone 4-methyl-3-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene 1-oxide **8** (Fig. 3).³⁶ The same pattern was also reported in a nitronyl-nitroxide.³⁷ Interrogation of the CSD database produced seven other occurrences.³⁸ If the N⁺–O[–] motif is known to be a powerful hydrogen-bond acceptor³⁹ and the nitrones have been used as hydrogen-bonding templates for supramolecular assembly,⁴⁰ the hydrogen-bond donor ability of the aldonitrone C–H motif has rarely been documented. An analogy with aromatic amine *N*-oxides can however be proposed, as their self association in dimers or networks via C–H...O interactions has been described.^{41,42}

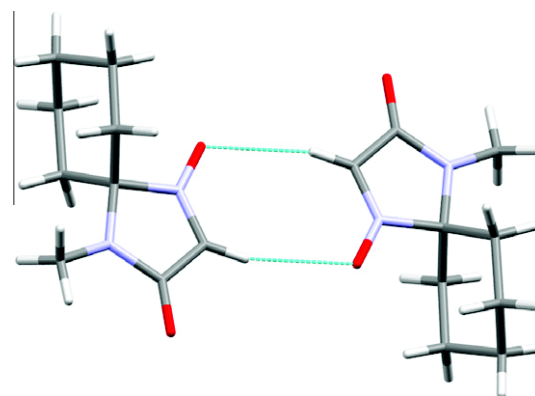


Figure 3. Crystal structure of 4-methyl-3-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene 1-oxide. The dashed lines represent the hydrogen bonds.

3. Conclusion

We have shown here that the acylation of a secondary hydroxylamine with a chiral carboxylic acid provides a straightforward access to the enantiopure nitron **1**. The hydroxylamine is best prepared by the reduction of the racemic nitron; recovery of the enantiopure nitron from the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester is effected in a single step. Therefore, both enantiomers of MiPNO, a new chiral glycine synthon, are easily available in enantiopure form on a multigram-scale, from a single, inexpensive resolving agent. Furthermore, the examination of the crystal structures of (*R*)- and (*rac*)-**1** led us to point out interesting properties of cyclic aldonitrones as hydrogen-bond donors and acceptors.

4. Experimental

4.1. General

Non-aqueous reactions were performed under a positive pressure of dry nitrogen in oven-dried glassware equipped with a magnetic stirrer bar. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents. Tetrahydrofuran was distilled over sodium benzophenone ketyl. Technical grade ethanol, methanol, dichloromethane (stabilized with amylene) and ethyl acetate were purchased from Carlo Erba reagents and used without further purification. All reagent-grade chemicals were purchased from either Acros or Aldrich chemical companies and used without purification unless otherwise stated. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with an appropriate staining solution (KMnO₄, basic TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) for hydroxylamines). Product purification by filtration over silica gel was performed using Macherey Nagel Silica Gel 60 M (230–400 mesh). Melting points (mp) were determined in capillary tubes with a Büchi B-540 apparatus (heating rate 5 °C/min) and are given uncorrected. Optical rotations [α] were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter, the corresponding concentration is given in g per 100 cm³. Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet 'Magna 550' spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) or a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer from a thin film; data are reported in reciprocal centimetres (cm⁻¹). 1D and 2D NMR spectra were recorded on either a Bruker Advance 300 or Advance 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm using internal references or TMS as external reference for CDCl₃. Multiplicities are declared as follows: s (singlet), d (doublet), hept (heptuplet), m (multiplet), qq (quadruplet of quadruplet). Coupling constants (*J*) are given in Hertz. Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Daltonics Esquire 3000 Plus ion-trap spectrometer (ESI) or a Thermo Fischer Scientific Polaris Q spectrometer, using ammonia/isobutene–63:37 for chemical ionization. High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSE, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris. Experimental errors for HRMS data are estimated between 1 and 2 ppm. Elemental analysis were performed at the Service d'Analyse Élémentaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

Compounds **1**, **2**, **3**, **5a** were previously described in the literature.⁶

4.2. Preparation of *rac*-2-isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one (MiPNO, **1**) on a 75 g scale

In a 1-L flask under magnetic stirring, methylamine (40% in water, 300 mL, 3.5 mol) was added to solid glycine ethyl ester

hydrochloride (200.7 g, 1.438 mol). Endothermic dissolution was followed by a gentle exothermic reaction. The solution was kept at room temperature for 3 h, then concentrated under reduced pressure at 40 °C. Ethanol (200 mL) was added and evaporation resumed; this step was repeated four times, leaving the amino amide hydrochloride as a syrup (230 g, theo. 179 g). To this crude material were added ethanol (120 mL), 3-methyl-2-butanone (230 mL, 2.16 mol), triethylamine (201 mL, 1.44 mol) and activated 4 Å molecular sieves (beads, 380 g). The flask was fitted with a reflux condenser and heated at 70 °C for 32 h without stirring. The sieves were separated by filtration of the hot mixture. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and precipitation took place. The crude white slurry was taken up in ethyl acetate (800 mL), the solid triethylamine hydrochloride was filtered off and the filtrate concentrated under reduced pressure to yield 177.7 g (theo. 154.7 g) of crude **2** as an orange oil.

In a 1-L flask fitted with a reflux condenser, a thermometer and a 250-mL dropping funnel, were introduced 99.5 g of crude **2**. A solution of Na₂WO₄·2H₂O (10.23 g, 31 mmol) in 20 mL water was added; the temperature rose from 18 to 24 °C. The flask was placed in an ice-salt bath, and H₂O₂ (217 g of 30% solution in water, 1.9 mol) was added dropwise over 45 min, so that the pot temperature was kept below 30 °C. At the end of the addition, the ice bath was replaced by a water bath (18 °C) and stirring was continued. The reaction was moderately exothermic for the first 3 h and a precipitate formed. After 5 h, filtration of the reaction mixture produced 82.8 g of crude nitron **1**. The water phase was placed in a 1-L Erlenmeyer flask with magnetic stirring, cooled with an ice bath and treated with MnO₂ (3.5 g) to decompose the excess H₂O₂. After the end of the intense frothing, the water phase was filtered on paper, and then extracted with 5 × 200 mL ethyl acetate. The solid nitron was dissolved in the gathered organic phases, and the solution was washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, and concentrated to a pale yellow solid (78.6 g). Recrystallization in ethyl acetate (75 mL)/cyclohexane (200 mL) yielded pure **1** (pale yellow crystals, 72.51 g, 0.427 mol) in 53% yield from glycine ethyl ester hydrochloride.

4.3. Preparation of *rac*-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one **3** by the reduction of MiPNO with BH₃·DMS

In a 25-mL flask under a nitrogen atmosphere, nitron *rac*-**1** (317 mg, 1.86 mmol) was dissolved in anhydrous THF (5 mL). A commercial solution of borane dimethylsulfide complex in THF (2 M, 1.21 mL, 2.42 mmol) was slowly added and the mixture was stirred for 20 min at room temperature (20 °C). The reaction mixture was stirred with methanol (10 mL) until the end of dihydrogen evolution and concentrated under reduced pressure. This operation was repeated three times to give pure **3** (320 mg, 1.86 mmol, quantitative yield) as a pale yellow oil. Further purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate–30:70) yielded a colourless oil (269 mg, 1.56 mmol, 84% yield).

4.4. Characterization data for *rac*-2-isopropyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-imidazol-4-one **4**

Yellow oil; *R*_f 0.29 (ethyl acetate); IR (thin film): 2972, 2929, 2881, 1697, 1599, 1428; δ _H (400 MHz; CDCl₃) 7.80 (1H, s), 2.84 (3H, s), 2.05 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz), 1.40 (3H, s), 1.11 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.48 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); δ _C (100 MHz; CDCl₃) 163.1, 159.7, 91.9, 33.8, 25.6, 22.1, 17.6, 15.3; LRMS (DCI) *m/z*: 155.3 (100, (M+H)⁺), 183.4 (28, (M+C₂H₅)⁺), 195.3 (8, (M+C₃H₅)⁺); HRMS (ESI⁺) *m/z*: found, 177.09945 (M+Na); C₈H₁₄N₂ONa requires 177.09983.

4.5. Resolution via the *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid monoester

4.5.1. Synthesis of *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric anhydride **6**⁴³

A mixture of L-tartaric acid (150.09 g, 1.00 mol) and benzoyl chloride (405 mL, 3.49 mol) was heated for 2 h at 125 °C in the presence of a catalytic amount of DMAP (100 mg) (Caution! The apparatus should be equipped with a hydrogen chloride trap). The solid residue was triturated two times in diethyl ether at room temperature, and then dried under vacuum over P₂O₅ to give *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric anhydride **6** as a white solid (282 g, 829 mmol, 83%). Mp: 191.1–191.2 °C; $[\alpha]_D^{25} = +147$ (c 1.07, acetone). Lit.⁴⁴ mp: 188–189 °C; $[\alpha]_D^{25} = +153$ (c 1.07, acetone).

4.5.2. Derivatization of hydroxylamine **3**: synthesis of (2*R*,3*R*)-2,3-bis-benzoyloxy-succinic acid mono-((*S*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl) ester **7a** and (2*R*,3*R*)-2,3-bis-benzoyloxy-succinic acid mono-((*R*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl) ester **7b**

In a 1-L round-bottomed flask under vigorous magnetic stirring, crude hydroxylamine **3** (47.74 g, 277 mmol) was dissolved in dichloromethane (380 mL). Next, DMAP (130 mg, 1.16 mmol) was added, followed by anhydride **6** (94.32 g, 277 mmol). The reaction was almost athermic, the anhydride dissolved and precipitation took place. After 30 min, the reaction mixture was concentrated.

4.5.3. Separation of diastereomers **7a** and **7b**

The solid was transferred to a 2-L Erlenmeyer flask, suspended in 1.5 L dichloromethane and stirred at 21 °C (room temperature) for 30 min. The remaining solid was filtered and the cake was rinsed with 100 mL dichloromethane. Filtration yielded 45.9 g of a white solid (solid **I**, **7a/7b**–5:95 as determined by ¹H NMR), and filtrate **I**. Solid **I** (entire quantity) was stirred in dichloromethane (47 mL) for 30 min and filtration yielded diastereopure **7b** as a white solid (solid **I**, 43.2 g, **7a/7b** > 1:99). The filtrate was added to filtrate **I**.

Filtrate **I** (entire quantity) was concentrated under reduced pressure to yield 98.1 g of a 63:37 mixture of diastereomers **7a/7b** which was triturated in ethyl acetate (1 L) for 30 min at 21 °C. The remaining solid was filtered and the cake was rinsed with 50 mL ethyl acetate. Filtration yielded 47.7 g of diastereopure **7a** as a white solid (solid **II**, **7a/7b** > 99:1), and filtrate **II**.

Filtrate **II** (entire quantity) was concentrated under reduced pressure to yield 51.1 g of a 32:68 mixture of diastereomers **7a/7b** which was triturated in dichloromethane (340 mL) for 30 min at 21 °C. The remaining solid was filtered and the cake was rinsed with 20 mL dichloromethane. Filtration yielded 11.9 g of diastereopure **7b** as a white solid (solid **III**, **7a/7b** > 1:99), and filtrate **III**.

Filtrate **III** (entire quantity) was concentrated under reduced pressure to yield 39.07 g of a 50:50 mixture of diastereomers **7a/7b**. The addition of ethyl acetate (25 mL), overnight standing at room temperature, and filtration yielded only 3.38 g of a 88:12 mixture of **7a/7b**, which was not processed further. After concentration, the filtrate did not crystallize.

Global yield of diastereopure **7a**: 67% (white solid, 47.7 g).

Global yield of diastereopure **7b**: 77% (white solid, 55.1 g).

Compound **7a**: mp: 146–150 °C (dec); $[\alpha]_D^{20} = -52.0$ (c 1.26, CHCl₃); *R*_f 0.55 (ethyl acetate/ethanol–50:50); IR (ATR): 3085, 2977, 2942, 2885, 1796, 1721, 1646, 1623, 1243, 1093, 726; δ_H (400 MHz; (CD₃)₂SO) 8.04–8.02 (4H, m), 7.76–7.73 (2H, m), 7.63–7.59 (4H, m), 6.01 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 5.97 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 3.93 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.32 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 2.69 (3H, s), 1.91 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz), 1.35 (3H, s), 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.77 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); δ_C (100 MHz; (CD₃)₂SO) 168.3, 166.9, 164.1, 164.5, 134.4, 134.2, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 88.9,

71.0, 70.7, 57.9, 34.8, 26.1, 17.2, 16.8, 15.5; LRMS (ESI⁺) *m/z*: 513 (21, (M+H)⁺), 535 (100, (M+Na)⁺), 1025 (6, (2 M+H)⁺), 1047 (12, (2 M+Na)⁺); Anal.: found, C61.26; H5.50; N5.73; C₂₆H₂₈N₂O₉ requires C60.94; H5.51; N5.47.

Compound **7b** mp: 140 °C (dec); $[\alpha]_D^{20} = -54.0$ (c 1.08, EtOH); *R*_f 0.55 (ethyl acetate/ethanol–50:50); IR (ATR): 3672, 3562, 3069, 3031, 2965, 2952, 2882, 1787, 1781, 1723, 1646, 1448, 1245, 1095, 712; δ_H (400 MHz; (CD₃)₂SO) 8.03–8.02 (4H, m), 7.74–7.73 (2H, m), 7.62–7.59 (4H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.02 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.61 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 2.64 (3H, s), 1.83 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz), 1.16 (3H, s), 0.73 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.68 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); δ_C (100 MHz; (CD₃)₂SO) 168.4, 166.7, 164.1, 164.6, 134.4, 134.2, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 88.6, 71.2, 70.8, 58.4, 34.8, 26.0, 17.0, 16.5, 16.0; LRMS (ESI⁺) *m/z*: 513 (21, (M+H)⁺), 535 (100, (M+Na)⁺), 1025 (6, (2M+H)⁺), 1047 (12, (2M+Na)⁺); Anal.: found, C60.60; H5.27; N5.53. C₂₆H₂₈N₂O₉ requires C60.94; H5.51; N5.47.

4.5.4. Solubility measurements

A saturated solution of **7a** (or **7b**) in the solvent at 18 °C (internal temperature; glassware placed in a thermostated water bath) was prepared and a precise volume of the supernatant was sampled and concentrated.

Solubility of **7a** in EtOAc: 7 mg/mL; in DCM: 41–48 mg/mL.

Solubility of **7b** in EtOAc: 32–33 mg/mL; in DCM: 8 mg/mL.

4.5.5. (*S*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one (*S*)-1 [(*S*)-MipNO]

In a 250-mL Erlenmeyer flask were introduced NaHCO₃ (14.0 g, 165 mmol), water (35 mL) and a 30% aqueous solution of hydrogen peroxide (18.7 g, 165 mmol). Under vigorous stirring, solid **7a** (8.52 g, 16.5 mmol) was added in one portion. Frothing and dissolution then took place. After 20 min stirring, MnO₂ (0.3 g) was added portion-wise (brisk frothing). After 5 min the water phase was extracted six times with 50 mL ethyl acetate. The gathered organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to yield (*S*)-**1** (1.65 g), that crystallized upon standing. The solid was stirred in 25 mL diethyl ether. The solution was filtered and concentrated to yield 1.61 g of (*S*)-**1** (>98% ee, 57% yield). An analytical sample of (*S*)-**1** was obtained by recrystallization from ethanol: mp: 67.0–67.1 °C; $[\alpha]_D^{25} = +16.5$ (c 2.0, EtOH).

4.5.6. Recovery of resolving agent **6**

The water layers from the liberation of (*S*)-**1** were acidified to pH 1 and extracted with 2 × 100 mL ethyl acetate; the gathered organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to yield *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid (6.45 g) as a thick oil. To a suspension of crude *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid (6.45 g, 18 mmol) in cyclohexane (100 mL) was added acetyl chloride (6.28 g, 80 mmol). The reaction mixture was stirred for 9 h at 50 °C and concentrated. The residue was taken up in Et₂O (40 mL) and the white solid was filtered off to yield *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric anhydride **6** (3.98 g, 11.7 mmol, 65%). The specific rotation was identical to that of the sample used for the resolution of MipNO.

4.5.7. (*R*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one (*R*)-1 [(*R*)-MipNO]

Compound (*R*)-**1** was prepared as described for (*S*)-**1** starting from **7b** (8.47 g). Yield: 74% (2.07 g, >98% ee). An analytical sample of (*R*)-**1** was obtained by recrystallization from ethanol: mp: 66.6–66.7 °C; $[\alpha]_D^{25} = -16.2$ (c 2.0, EtOH).

4.5.8. HPLC determination of the ee

The enantiomeric purity of **1** was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 × 100 mm, eluent acetonitrile/

water 70/30, 0.5 mL/min, retention time 5.9 min for (S)-MiPNO and 6.9 min for (R)-MiPNO.

4.6. X-Ray crystal structure determination

4.6.1. Diastereomer **7b**: (2*R*,3*R*)-2,3-bis-benzoyloxy-succinic acid mono-((*R*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl) ester

Data for the crystal structure of compound **7b** (recrystallized from ethanol) were collected on a Bruker AXS-Enraf-Nonius Kappa-CCD diffractometer working at the Mo-K α wavelength (0.71073 Å) using the program Collect.⁴⁵ The temperature was maintained at 200 K using a 700 series Cryostream cooling device. The unit cells determinations were performed using Dirax⁴⁶ and the data were integrated with EvalCCD.⁴⁷ C₂₆H₂₈N₂O₉, *M* = 512.50 g mol⁻¹, trigonal, P3₂, *a* = 12.439(1), *b* = 12.439(1), *c* = 14.846(4) Å, *V* = 1989.3(3) Å³, *Z* = 3, *Z'* = 1, *D_x* = 1.283 g cm⁻³. A total of 12690 reflections were measured and 2746 unique (*R*_{int} = 0.0718) were used in all calculations. The final *R* values were: *R*₁ = 0.0368 and *wR*₂ = 0.0768 for *I* > 2σ (*I*) and *R*₁ = 0.0505 and *wR*₂ = 0.0847 for all data. The structure was solved with one molecule in the asymmetric unit by the charge flipping algorithm implemented in the program Superflip⁴⁸ and refined by full-matrix least square methods using SHELXL⁴⁹ through Olex2 GUI software.⁵⁰ A twinning was discovered, with two twin domains in a 1:1 ratio, and taken into account after structure determination for subsequent refinement. The twin law was determined as the matrix (0 1 0/1 0 0/0 0 -1) and the twin scale factor was refined to a final value of 0.442. The space group discrimination between P31 and P32 was achieved according to the prior knowledge of compound configuration. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. All hydrogen atoms were positioned with idealized geometry using the riding model proposed in Shelx97 with C–H = 0.93 Å or 0.96 Å, and N–H = 0.86 Å, and with *U*_{iso}(H) = 1.2*U*_{eq}(C-aromatic) and 1.5*U*_{eq}(C-methyl). The data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (Reference No. CCDC 819651).

4.6.2. (R)-MiPNO **1**

Data for the crystal structure of compound (R)-**1** (recrystallized from ethanol) were collected on a Bruker AXS-Enraf-Nonius MACH3 diffractometer working at the Cu-K α wavelength (1.54178 Å) and at 296 K. C₈H₁₄N₂O₂, *M* = 170.21 g mol⁻¹, monoclinic, P2₁, *a* = 6.803(2), *b* = 11.399(4), *c* = 12.260(3) Å, β = 92.48(2)°, *V* = 949.8(5) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1.191 g cm⁻³. A total of 2042 reflections were collected; 2011 independent reflections (*R*_{int} = 0.0454). The structure was solved by direct methods with SIR92⁵¹ and refined against F by least square method implemented by TeXsan.⁵² C, N, and O atoms were refined anisotropically by the full matrix least-squares method. H atoms were set geometrically and recalculated before the last refinement cycle. There are two independent molecules in the asymmetric unit. The final *R* values obtained for 1767 reflections with *I* > 2σ (*I*) and 217 parameters are *R*₁ = 0.0615, *wR*₂ = 0.0844 and for all 2011 unique reflections *R*₁ = 0.0653, *wR*₂ = 0.0858. The data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (Reference No. CCDC 819649).

4.6.3. 4-Methyl-3-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-ene **1-oxide 8**

Data for the crystal structure of compound **8** were collected on a Bruker AXS-Enraf-Nonius CAD4 diffractometer working at the Cu-K α wavelength (1.54178 Å) and at 296 K. C₉H₁₄N₂O₂, *M* = 182.22, monoclinic, P2₁/a, *a* = 11.213(2), *b* = 9.824(3), *c* = 8.631(3) Å, β = 98.11(2)°, *V* = 941.3(4) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1.286 g cm⁻³. A total of 2195 reflections were collected; 1927 independent reflections (*R*_{int} = 0.0227). The structure was solved by direct methods with SIR92⁵¹ and refined against F by least square method implemented

by TeXsan.⁵² C, N, and O atoms were refined anisotropically by the full matrix least-squares method. H atoms were set geometrically and recalculated before the last refinement cycle. The final *R* values obtained for 1373 reflections with *I* > 2σ (*I*) and 119 parameters are *R*₁ = 0.0425, *wR*₂ = 0.0857 and for all 1927 unique reflections *R*₁ = 0.0763, *wR*₂ = 0.1365. The data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (Reference No. CCDC 823684).

Acknowledgements

We are grateful to the Université Joseph Fourier and the CNRS for financial support. We thank Lucille Garcia, Céline Plantevin and François Vibert for their support.

References

- Reviews: (a) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485–504; (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808–7821; Terpene derived nitrones: (c) Katagiri, N.; Okada, M.; Kaneko, C.; Furuya, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1801–1804; (d) Westermann, B.; Walter, A.; Florke, U.; Altenbach, H.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375–1378; (e) Wang, P.-F.; Gao, P.; Xu, P.-F. *Synlett* **2006**, 1095–1099; Phenylglycinol derived nitrones: (f) Tamura, O.; Gotanda, K.; Terashima, R.; Kikuchi, M.; Miyawaki, T.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861–1862; (g) Baldwin, S. W.; Young, B. G.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6819–6822.
- Baldwin, S. W.; Long, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1653–1656.
- Cicchi, S.; Cardona, F.; Brandi, A.; Corsi, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1989–1992.
- (a) Cardona, F.; Valenzan, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319–1323; (b) Cardona, F.; Lalli, D.; Faggi, C.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1999–2002; (c) Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Omura, S.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 2369–2371.
- See also the asymmetric synthesis of a ω -aldehyde hydroxylamine: Oppolzer, W.; Deering, J.; Tamura, O. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554–560.
- Thiverny, M.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 864–872. The stereochemistry of the cycloadducts was furthermore confirmed by X-ray diffraction analysis; the data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (Reference No. CCDC 819650).
- Thiverny, M.; Farran, D.; Philouze, C.; Blandin, V.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1274–1281.
- The less expensive aqueous methylamine solution (40% w/w) can be used instead of an ethanolic solution (see Section 4).
- Fitzi, R.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 345–346.
- First example of this resolution strategy: (a) Burchak, O. N.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021–3023; Independently, O-acylation of an enantioenriched hydroxylamine with (–)-camphoric acid chloride has been used to determine the stereochemistry of the major enantiomer (b) Serizawa, M.; Fujinami, S.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 921–931.
- (a) Palling, D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4869–4876; (b) Fina, J. O.; Edwards, N. J. *Int. J. Chem. Kinetics* **1973**, *5*, 1–26.
- Murray, R. W.; Singh, M. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3509–3522.
- Fields, J. D.; Kropp, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5937–5941.
- Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561–3562.
- Heydari, A.; Aslanzadeh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1223–1225.
- (a) Cantagrel, F.; Pinet, S.; Gimbert, Y.; Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694–2701; (b) Pernet-Poil-Chevrier, A.; Cantagrel, F.; Le Jeune, K.; Philouze, C.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1969–1974.
- Feenstra, R. W.; Stokkingreef, E. H. M.; Reichwein, A. M.; Lousberg, W. B. H.; Ottenheim, H. C. J.; Kamphuis, J.; Boesten, W. H. J.; Schoemaker, H. E.; Meijer, E. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1745–1756.
- When performed in methanol, the oxidation of amines with H₂O₂ or UHP and MTO as a catalyst leads to nitrones: (a) Goti, A.; Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025–6028; (b) Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099–8102; See also, on related compounds, ref. 2 and (c) Long, A.; Baldwin, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5343–5345.
- Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736–1744.
- Probably the hydroxamic acid (1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethylimidazolidine-4,5-dione) from the overoxidation: Murahashi, S.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1744–1749.
- Murahashi, S.-I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 265–268.
- See for instance: Maeda, H.; Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2314–2315.
- See for instance: Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954–4961.
- Wilkinson, H. S.; Tanoury, G. J.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 146–148.
- Zheng, Q. Y.; Darbie, L. G.; Cheng, X.; Murray, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2001–2004.
- Balagam, B.; Richardson, D. E. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173–1178.

27. Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503–6505.
28. Review: Synoradzki, L.; Bernaś, U.; Ruśkowski, P. *Org. Proc. Prep. Int.* **2008**, *40*, 163–200.
29. The ratio of **7a**/**7b** was determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the mixture in CD₃OD (complete dissolution).
30. See Section 4.
31. (a) Sheehan, J. C.; Whitney, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3863–3865; (b) Bender, D. R.; DeMarco, A. M.; McCauley, J. A. *Sep. Sci. Technol.* **1993**, *28*, 1169–1176; (c) Jiang, C. H.; Wen, Y.-S.; Liu, L.-K.; Hor, T. S. A.; Yan, Y. K. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *590*, 138–148.
32. Sakai, K.; Sakurai, R.; Yuzawa, A.; Hirayama, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3713–3718.
33. 1.51 g of a 90% ee sample of **1** was taken up in 7.7 g of diethyl ether and the remaining solid was filtered off. The filtrate yielded 1.25 g of **1** with >98% ee.
34. See Ref. 6; data deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (Reference No. CCDC 747517).
35. Images obtained using the Mercury software: Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; Van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466–470.
36. M. Thiverny, Ph.D. dissertation, Université de Grenoble, 2010.
37. Zakrassov, A.; Shteiman, V.; Sheynin, Y.; Botoshansky, M.; Kapon, M.; Kafory, M.; Del Sesto, R. E.; Miller, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1234–1245.
38. (a) Bardelang, D.; Rockenbauer, A.; Karoui, H.; Finet, J.-P.; Biskupska, I.; Banaszak, K.; Tordo, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2874–2884; (b) Han, Y.; Tuccio, B.; Lauricella, R.; Rockenbauer, A.; Zweier, J. L.; Villamena, F. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2533–2541; (c) Laus, G.; Schwarzler, A.; Bentivoglio, G.; Hummel, M.; Kahlenberg, V.; Wurst, K.; Kristeva, E.; Schutz, J.; Kopacka, H.; Kreutz, C.; Bonn, G.; Andriyko, Y.; Nauer, G.; Schottenberger, H. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2008**, *63*, 447–464; (d) De Ridder, D. J. A.; Schenk, H.; Dopp, D. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 1971–1973; (e) Frey, W.; Bierer, L.; Jager, V. Z. *Kristallogr. -New Cryst. Struct.* **2003**, *218*, 107–108; (f) Jasinski, M.; Mloston, G.; Mucha, P.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1765–1780; (g) Fujii, T.; Ogawa, K.; Saito, T.; Kobayashi, K.; Itaya, T.; Date, T.; Okamura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 53–62.
39. See for instance: Laurence, C.; Graton, J.; Berthelot, M.; Besseau, F.; Le Questel, J.-Y.; Luçon, M.; Ouvrard, C.; Planchat, A.; Renault, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4105–4123.
40. D'Souza, D. M.; Leigh, D. A.; Mottier, L.; Mullen, K. M.; Paolucci, F.; Teat, S. J.; Zhang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9465–9470.
41. See for instance: Bodige, S. G.; Rogers, R. D.; Blackstock, S. C. *Chem. Commun.* **1997**, 1669–1670.
42. The hydrogen bond acidity of pyridine *N*-oxides was recently pointed out by considering the value of Abraham descriptors for these compounds: Abraham, M. H.; Honcharove, L.; Rocco, S. A.; Acree, W. E., Jr.; De Fina, K. M. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 930–936.
43. Review: Synoradzki, L.; Ruśkowski, P.; Bernaś, U. *Org. Proc. Prep. Int.* **2005**, *37*, 37–63.
44. Yang, H.-J.; Chen, Y.-Z. *Org. Mass Spect.* **1992**, *27*, 736–740.
45. Nonius [or Hooft, R.W.W.] (1998). COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
46. Duisenberg, A. J. M. *J. Appl. Cryst.* **1992**, *25*, 92–96.
47. Duisenberg, A. J. M.; Kroon-Batenburg, L. M. J.; Schreurs, M. M. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 220–229.
48. Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790.
49. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.
50. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
51. Altomare, A.; Casciarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Cryst.* **1993**, *26*, 343–350.
52. Molecular Structure Corporation TeXsan. Single Crystal Structure Analysis Software. Version 1.7. MSC, 3200 Research Forest Drive, The Woodlands, TX 77381, USA. 1992–1997.

Noncryogenic Preparation of Functionalized Arylboronic Esters through a Magnesium–Iodine Exchange with in Situ Quench

Emilien Demory, Véronique Blandin, Jacques Einhorn, and Pierre Y. Chavant*

Département de Chimie Moléculaire, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 09, France.

 Supporting Information

ABSTRACT: Various functionalized aryl boronic esters derived from hexylene glycol and pinacol were prepared in excellent yields according to a simple, safe procedure. The metal–halogen exchange reaction between $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ and aryl iodides is performed at 0 °C in the presence of a cyclic borate ester (MPBO ^iPr or PinBO ^iPr); the organomagnesium intermediate is immediately trapped in situ so that no accumulation of hazardous reactive species can occur. The reaction is very selective, and particularly clean crude products are obtained. The scope of the procedure and the tuning of reaction parameters are investigated.

INTRODUCTION

Arylboronic acids and esters have found a prominent place in the synthetic chemist's toolbox, the latter being often preferred for convenience in their purification and characterization and for their ability to be observed via gas or liquid chromatography.¹ Despite the recent developments in transition metal-catalyzed borylation,^{1–4} the cheapest and most common way of synthesizing arylboronic acids and esters remains the reaction of an organolithium or organomagnesium intermediate with a trialkylborate at low temperature, typically –78 °C (Li) up to –10 °C (Mg).^{1,5} An attractive method in this context is the generation of the aryl Grignard reagent by metal–halogen exchange using reagents such as $^i\text{PrMgBr}$ or $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$.⁶ Compared to the historic Grignard synthesis from Mg⁰, this procedure, introduced by Knochel and Cahiez,⁷ allows the preparation of the reagent at milder temperatures (–40 °C to room temperature), which broadly enlarges the functional group compatibility: for instance, arylmagnesium halides bearing ester or nitrile substituents become accessible. The exchange reaction is generally completed within hours, and the organomagnesium species can then be reacted with an electrophile at temperatures below 0 °C, typically –30 to –10 °C in the case of a trialkylborate.⁸

The functionalized Grignard reagents are intrinsically unstable, even if they can be kept for several hours at low temperature.^{6a} Furthermore, with the expanding use of this magnesium–halogen method for the preparation of arylmagnesium reagents, some concerns have been raised regarding the stability of the reaction mixture. Process safety evaluation studies⁹ revealed that an exothermic decomposition of the solution is possible—even for phenylmagnesium chloride—and that onset temperatures as low as 55 °C can be found. The structure of the aromatic ring and the concentration of the solution have a strong influence on the severity of the event, fluorine substituents and concentrated media being detrimental. A solution to avoid the prolonged coexistence of the aryl Grignard reagent, reactive functional groups, and ^iPrX , the byproduct of the magnesium–halogen exchange, would be to directly trap the reactive species by the electrophile in situ. Such a procedure has proven efficient in some

cases with organolithium species and triisopropyl borate, but yields are still inadequate for challenging substrates such as ethyl *p*-bromobenzoate.¹⁰ Regarding the magnesium–halogen exchange reaction, scarce examples of in situ trapping with trialkylborates can be found, with varying degrees of success.¹¹

Among boronic acid derivatives, arylboronic hexylene glycol esters emerged as interesting compounds. Murata's team¹² and ours¹³ have shown that they exhibit excellent stability toward air, water, and chromatography,¹⁴ and undergo Suzuki–Miyaura reactions with aryl iodides, bromides, and triflates in excellent yields. Advantageously, hexylene glycol—a solvent—is much less expensive than pinacol.¹⁵ We thus wondered whether 2-isopropoxy-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane¹⁶ (MPBO ^iPr , **1**) could be an efficient in situ trapping agent for arylmagnesium species issuing from a magnesium–halogen exchange.

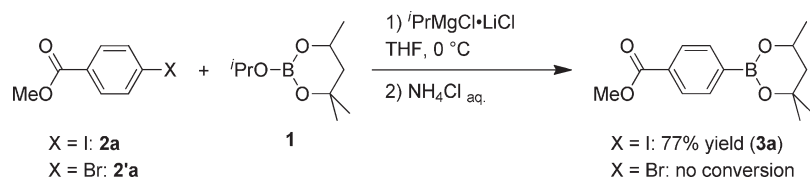
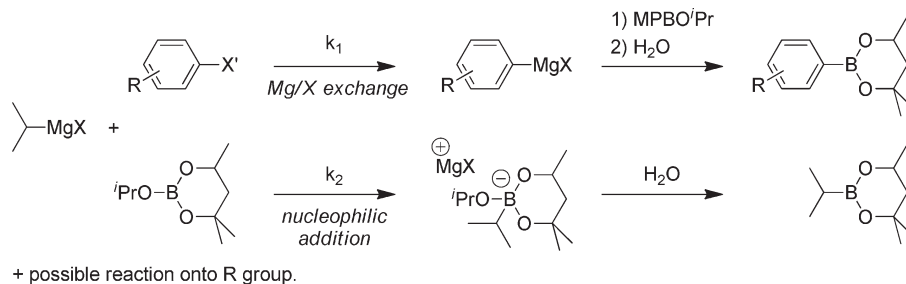
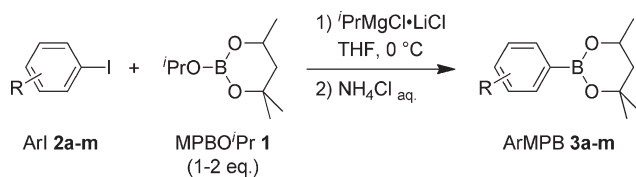
RESULTS AND DISCUSSION

Reagent **1** was easily prepared from boric acid, hexylene glycol, and isopropanol by azeotropic removal of water (see Experimental Section),¹⁷ and methyl 4-iodobenzoate **2a** was chosen as the first substrate. The magnesium–iodine exchange reaction was carried out with in situ quench, at 0 °C, through gradual addition of a THF solution of $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ to the mixture of **1** and **2a** in THF (Scheme 1).¹⁸ Monitoring the reaction by GC analysis showed that the transformation of **2a** into arylboronic ester **3a** was complete by the end of the addition. Hydrolysis of the reaction mixture led to a dramatically clean crude product¹⁹ and to the corresponding boronic ester in 77% isolated yield after a simple filtration over silica gel.

This first result was very promising, given the competitive reactions at stake (Scheme 2): magnesium–iodine exchange, nucleophilic addition of the organomagnesium species onto the electrophilic MPBO ^iPr ²⁰ or onto the carboxylic ester.^{6b} Once the exchange has occurred, the aryl Grignard reagent does not accumulate but instantaneously reacts with **1** to give the

Received: January 12, 2011

Published: March 14, 2011

Scheme 1. First result for the in situ borylation of methyl 4-halobenzoate with MPBOⁱPr through a magnesium–halide exchangeScheme 2. Competitive reactions for the in situ borylation with **1** through a magnesium–halide exchangeScheme 3. In situ borylation of aryl iodides with MPBOⁱPr in the presence of ⁱPrMgCl·LiCl

arylboronic ester. Indeed, we did not detect any methyl benzoate by GC analysis of hydrolyzed aliquots sampled during the addition of ⁱPrMgCl·LiCl. The selectivity in the case of **2a** can be partly explained by the presence of the electron-withdrawing substituent, known to strongly accelerate the magnesium–halogen exchange.²¹ However, the nature of the halogen is crucial. Indeed, in the case of aryl bromide **2'a**, the exchange proved too slow²² compared to the nucleophilic addition onto **1**, and methyl 4-bromobenzoate **2'a** was recovered unchanged when submitted to the protocol from Scheme 1.

We then investigated the nature of the aryl iodides that could undergo the magnesium–iodine exchange in the presence of MPBOⁱPr **1** (Scheme 3 and Table 1). The reaction proceeds smoothly with aryl iodides bearing electron-withdrawing reactive substituents such as ester and nitrile groups, leading to arylboronic hexylene glycol esters **3a–c** in high yields (Table 1, entries 1–3). The use of ⁱPrMgCl·LiCl was not suitable for a nitro group and led to a complex mixture. PhMgCl is known to allow magnesium–iodine exchange in the presence of an *o*-nitro group, but to react on a nitro group in meta- or para- position.²³ In the present system, the only reaction that takes place is between PhMgCl and MPBOⁱPr: a mixture of unreacted 1-iodo-3-nitrobenzene **2d** and phenylboronic ester was obtained (Table 1, entry 4).

Starting from diiodobenzenes, the monoborylated products **3e–f** are selectively obtained (Table 1, entries 5–6); traces

(~1%) of the diborylated compound were detected only in the case of the para-disubstituted **2e**, by ¹H NMR and GC analysis of the crude material.²⁴ The borylation of *o*-halo iodobenzene occurs at the iodine position, and no product resulting from aryne formation²⁵ could be detected (Table 1, entries 6–8). Running the reaction at lower temperature slightly improved the yield in arylboronic ester **3f** (Table 1, entry 6). The *o*-trifluoromethyl arylboronic ester **3i** was prepared in quantitative yield up to a 100 mmol scale using only a slight excess (10 mol %) of reagents (Table 1, entry 9). This excellent result is particularly interesting as the corresponding aryl Grignard reagent is reported to be prone to a highly exothermic decomposition.^{9b} The very clean crude product was engaged without further purification in a Suzuki–Miyaura coupling leading to biaryl **5** bearing electron-withdrawing substituents on both aryl rings in 80% unoptimised yield (Scheme 4).²⁶ 2-Pyridyl boronic acids are notoriously unstable, and ester derivatives are therefore attractive compounds;²⁷ we were thus pleased to obtain 6-bromopyridin-2-yl boronic ester **3j** in excellent yield (Table 1, entry 10).

Electron-donating substituents proved detrimental to the reaction: the slower rate of the magnesium–iodine exchange²⁸ (constant k_1 in Scheme 2) made the nucleophilic addition of the alkylmagnesium species onto **1** competitive. ⁱPrMgCl·LiCl was consumed to give MPBⁱPr and the conversion of aryl iodide **2** was therefore incomplete; no synthetically useful yield of arylboronic ester **3** could be obtained at 0 °C (Table 1, entries 11–13).

As we can see from the above results, the electronic nature of the aryl iodide plays an important part in the outcome of the borylation, by modifying the rate constant k_1 in Scheme 2. For a given aryl iodide, other parameters can favor the exchange reaction over the nucleophilic addition, by changing either the rate constants (k_1 , k_2) or the reaction rates. To test the influence of the reaction conditions, we chose 2-iodoanisole as a borderline substrate for which k_1 is close to k_2 ;²⁹ some aryl iodide remained unreacted, and we used the conversion of **2m** into arylboronic ester **3m** as a measure of effectiveness (Scheme 5 and Table 2).

Table 1. Borylation of aryl iodides **2** with MPBOⁱPr in the presence of ⁱPrMgCl·LiCl^a

Entry	Arylboronic ester ArMPB	Isolated yield (%)	Additional informations
1		79	5 mmol scale ^b
2		89	—
3		87	—
4		n.d. ^c	complex mixture
		0 ^d	PhMgCl; no conversion of 2d
5		87	—
		> 95	5 mmol scale ^b
6		82	—
		90	reaction run at -15 °C
7		86 ^e	—
8		76	—
9		> 95	10 mmol scale ^b
		> 95	100 mmol scale ^f
10		92	—
11		n.d. ^g	55% conversion of 2k
12		n.d. ^g	37% conversion of 2l
13		n.d. ^g	25% conversion of 2m

^a Reaction conditions, unless otherwise stated: ⁱPrMgCl·LiCl (1.1–1.2 equiv, 1.3 M in THF (addition rate: 0.2 mL/min)) was added at 0 °C to a solution of aryl iodide **2** (1 mmol) and MPBOⁱPr **1** (1.9 equiv) in THF ([ArI] = 0.5 M). ^b 1.1 equiv MPBOⁱPr, ⁱPrMgCl·LiCl (addition rate: 0.2–0.5 mL/min). ^c 1.1 equiv MPBOⁱPr; isolated yield not determined. ^d PhMgCl (1.7 M in THF, 1.1 equiv, addition rate: 0.2 mL/min) was employed; 1.5 equiv MPBOⁱPr. ^e 1.4 equiv ⁱPrMgCl·LiCl. ^f 1.1 equiv MPBOⁱPr, ⁱPrMgCl·LiCl (0.8 M in THF, addition rate: 4.8 mL/min). ^g Isolated yield not determined; conversion of **2** determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the crude product.

The conversion reached 25% when conditions from Table 1 were applied (Table 2, entry 1). Running the reaction at lower temperature was again beneficial (Table 2, entry 3). As stressed

by Knochel, LiCl accelerates the magnesium–halogen exchange (higher k_1);^{6b} we observed in our case that ⁱPrMgCl·LiCl significantly improved the conversion of **2m** into **3m** (compare Table 2, entries 1, 4, and 6). Decreasing the amount of MPBOⁱPr **1** (1.1 equiv vs 1.9 equiv) slows down the rate of the direct addition of ⁱPrMgCl·LiCl onto **1**. As a result, a better, albeit still low, conversion of the aryl iodide was achieved (compare Table 2, entries 2 vs 1 and 5 vs 4). More generally, decreasing the amount of MPBOⁱPr **1** has a practical consequence: crude materials even cleaner than usual are obtained and can be directly engaged in further transformation (Scheme 4).³⁰

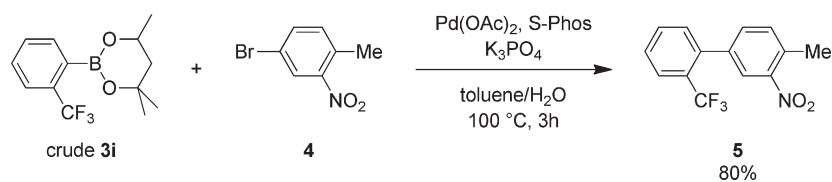
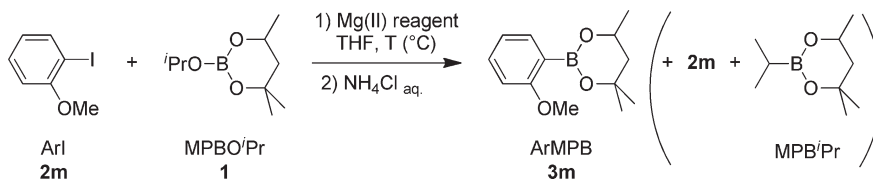
With the rate constant k_2 being directly correlated to the structure of the trapping agent, we wondered whether our procedure for the preparation of functionalized arylboronic esters could be applied to the corresponding pinacol derivative 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolane (PinBOⁱPr, **6**).³¹ Indeed, pinacol esters are the best-known arylboronic esters for Suzuki–Miyaura reactions.¹ We chose *o*-iodo trifluoromethylbenzene **2i** and *o*-iodo anisole **2m** as representative substrates (Scheme 6 and Table 3). In the case of the aryl iodide bearing an electron-withdrawing substituent, an excellent 93% yield in the pinacol ester **7i** was obtained (Table 3, entry 1). In the borderline case of substrate **2m**, PinBOⁱPr **6** gave better results than MPBOⁱPr **1**, whichever alkyl Grignard reagent was used (compare Table 3, entries 3 vs 2 and 5 vs 4). The extent of nucleophilic addition of the isopropylmagnesium species onto **6** is probably lessened by the increased steric hindrance around the boron atom compared to **1**. Finally, as seen in Table 2, the effect of the borate ester stoichiometry proved significant (compare Table 3, entries 6 vs 5).

CONCLUSION

Combining the generation, at 0 °C, of the aryl Grignard reagent by magnesium–iodine exchange with its in situ trapping by a cyclic borate ester proved to be a very simple, safe, and selective procedure for the preparation, in excellent yields and crude purity, of functionalized arylboronic esters from electron-deficient aryl iodides. Regarding arylboronic hexylene glycol esters, the present procedure is complementary to the Pd-catalyzed borylation of electron-rich aryl halides with 4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane (methyl pentanediol borane).^{12,13}

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Methods. THF was freshly distilled from sodium benzophenone ketyl. Reagents and solvents were purchased from commercial sources and were used as received. Alkylmagnesium reagents were titrated according to literature.³² GC analyses were performed on a Shimadzu C17 apparatus equipped with a flame ionization detector and a BPX1 column (15 m × 0.25 mm, SGE; 2.5 min at 150 °C, then 150 to 250 at 15 °C per min; He). Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet iS10 spectrometer using attenuated total reflection (ATR), and the data are reported as absorption maxima in cm⁻¹. Unless otherwise stated, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (101 MHz), ¹¹B NMR (128 MHz) and ¹⁹F NMR (282 MHz) spectra were recorded on a Varian 400MR spectrometer in CDCl₃ (δ_C 77.2 ppm; standard for ¹H spectra: tetramethylsilane δ_H 0.0 ppm). Data for ¹H NMR are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, hept = heptuplet, m = multiplet), coupling constant *J* (Hz) and integration. Data for ¹³C NMR are reported in terms of chemical

Scheme 4. Suzuki–Miyaura coupling of *o*-trifluoromethyl arylboronic ester **3i**Scheme 5. Borylation of 2-iodoanisole with MPBO^{*i*}PrTable 2. Influence of reaction conditions on the borylation of 2-iodoanisole **2m** with MPBO^{*i*}Pr^{*a*}

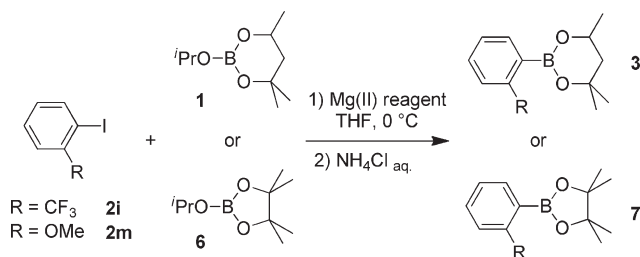
entry	MPBO ^{<i>i</i>} Pr (equiv)	Mg(II) reagent	T (°C)	conversion of 2m (%) ^{<i>b</i>}
1	1.9	^{<i>i</i>} PrMgCl · LiCl	0	25
2	1	^{<i>i</i>} PrMgCl · LiCl	0	30
3	1.9	^{<i>i</i>} PrMgCl · LiCl	−20	65
4	1.9	^{<i>i</i>} PrMgCl	0	11
5	1.1	^{<i>i</i>} PrMgCl	0	24
6	1.9	^{<i>i</i>} PrMgBr	0	10

^{*a*}Reaction conditions: aryl iodide **2m** (1 mmol), MPBO^{*i*}Pr, THF ([**2m**] = 0.5 M), T (°C), Mg(II) reagent (1.1–1.2 equiv, [^{*i*}PrMgCl · LiCl] = 1.3 M in THF (addition rate: 0.2 mL/min) or [^{*i*}PrMgCl] = 2 M in THF (addition rate: 0.1 mL/min) or [^{*i*}PrMgBr] = 0.9 M in THF (addition rate: 0.2 mL/min)). ^{*b*}Determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the crude product.

shifts (ppm), and multiplicity (as above) followed by coupling constant (Hz) for fluorine-containing compounds. Note that the ¹³C NMR signals of the boron-bound carbon atoms are very broad and remain undetected. Mass spectra (LRMS) were recorded on a ThermoFinnigan PolarisQ EI/CI ion-trap spectrometer (DCI: methane) or an Esquire 300 Plus Bruker Daltonics spectrometer (ESI). The isotopic distribution of the base peak is reported.

2-Isopropoxy-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane (MPBO^{*i*}Pr) 1. A 500 mL Erlenmeyer flask equipped with a magnetic stirrer was charged with boric acid (25 g, 0.40 mol) and 2-methylpentan-2,4-diol (48 g, 0.40 mol). Pentane was then added (q.s. 250 mL), and the heterogeneous reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solid was filtered and dried under reduce pressure, then transferred into a 250 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer. Isopropanol (100 g) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction flask was equipped with a Cadiot distillation system, and water was removed azeotropically with isopropanol (2 × 100 g) under atmospheric pressure. The residue was finally distilled under reduced pressure to afford MPBO^{*i*}Pr as a colorless liquid (41 g, 0.22 mol, 55% yield). MPBO^{*i*}Pr can be stored for months under exclusion of air and moisture. Bp: 92 °C, 24 Torr (lit.¹⁶ 47 °C, 0.6 Torr). IR: 2972 (CH),

Scheme 6. Influence of the trapping agent



2933 and 2908 (CH₃), 1304 and 1126 (B–O). ¹H NMR δ 4.34 (hept, *J* = 6.2, 1H), 4.23 (dq, *J* = 11.7, 6.2 and 2.8, 1H), 1.73 (dd, *J* = 13.9 and 2.8, 1H), 1.46 (dd, *J* = 13.9 and 11.7, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.2, 6H). ¹³C NMR δ 71.6 (C_q), 65.5 (CH), 64.9 (CH), 45.9 (CH₂), 31.2 (CH₃), 27.8 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.3 (CH₃), 23.1 (CH₃). ¹¹B NMR δ 17.8.

General Procedure for Borylation via Magnesium–Iodine Exchange. A dry and nitrogen-flushed 10-mL flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with iodoaryl **2** (1 mmol) and MPBO^{*i*}Pr **1** (353 mg, 1.9 mmol). THF was then added (2 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C (water–ice bath), and ^{*i*}PrMgCl · LiCl (0.85 mL, 1.3 M in THF, 1.1 mmol) was added portionwise over 5 min. At the end of addition, the conversion was verified by GC analysis of a hydrolyzed reaction aliquot. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL), diluted with ethyl acetate (30 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL). The combined aqueous phases were extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a thin pad of silica gel (Macherey Nagel silica gel 60 M (230–400 mesh), eluent DCM) to afford the desired product **3**. Compounds **3a,c**,^{13a} and **3m**^{12a} have been previously described.

Methyl-2-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane-2-yl)benzoate **3b.** **3b** was prepared according to general procedure starting

Table 3. Influence of the trapping agent^a

entry	ArI	borate ester	Nb. equiv borate ester	Mg(II) reagent	ArMPB	conversion of ArI (%) ^b
1	2i	6	1.8	ⁱ PrMgCl·LiCl	7i	100 (93) ^c
2	2m	1	1.8	ⁱ PrMgCl	3m	13
3	2m	6	1.8	ⁱ PrMgCl	7m	38
4	2m	1	2	ⁱ PrMgCl·LiCl	3m	25
5	2m	6	2	ⁱ PrMgCl·LiCl	7m	53
6	2m	6	1.5	ⁱ PrMgCl·LiCl	7m	71

^a Reaction conditions: aryl iodide (1 mmol), borate ester, THF ([ArI] = 0.5 M), 0 °C, Mg(II) reagent (1.1–1.2 equiv, [ⁱPrMgCl·LiCl] = 1.3 M in THF (addition rate: 0.2 mL/min) or [ⁱPrMgCl] = 2 M in THF (addition rate: 0.1 mL/min)). ^b Determined on the basis of the ¹H NMR spectrum of the crude product. ^c Isolated yield.

from methyl 2-iodobenzoate (262 mg, 1 mmol): yellow oil (236 mg, 89%). IR: 3057 and 3016 (CH ar.), 3973 (CH₃), 1716 (C=O), 1598 and 1566 (C=C ar.), 1391 (B–C), 1301 (B–O asym.), 1166 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.90 (dt, *J* = 7.9 and 0.8, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 7.9, 5.4 and 3.5, 1H), 4.38 (dq, *J* = 11.5, 6.2 and 3.2, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.85 (dd, *J* = 13.8 and 3.2, 1H), 1.76 (dd, *J* = 13.8 and 11.5, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR δ 168.7 (C_q), 132.9 (C_q), 131.8 (CH), 131.5 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 71.5 (C_q), 65.4 (CH), 52.0 (CH₃), 45.8 (CH₂), 31.2 (CH₃), 27.8 (CH₃), 23.1 (CH₃). ¹¹B NMR δ 28.2. LRMS (CI) *m/z*: 262.9 ([M + H]⁺, 100).

2-(4-Iodophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 3e. 3e was prepared according to general procedure starting from 1,4-diiodobenzene (1.65 g, 5 mmol), MPBOⁱPr (1.02 g, 5.5 mmol) and ⁱPrMgCl·LiCl (4.4 mL, 1.3 M in THF, 5.5 mmol): yellow oil (1.66 g, quantitative). IR: 3069 and 3037 (CH ar.), 2972 (CH₃), 1583 (C=C ar.), 1399 (B–C), 1301 (B–O asym.), 1163 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.66 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1, 2H), 4.30 (dq, *J* = 11.8, 6.2 and 2.9, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.8 and 2.9, 1H), 1.55 (dd, *J* = 13.8 and 11.8, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR δ 136.7 (CH), 135.7 (CH), 97.9 (C_q), 71.4 (C_q), 65.2 (CH), 46.1 (CH₂), 31.4 (CH₃), 28.3 (CH₃), 23.3 (CH₃). ¹¹B NMR δ 26.8. LRMS (EI) *m/z*: 329.0 (29), 330.0 (100), 331.0 (14).

2-(2-Iodophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 3f. 3f was prepared according to general procedure starting from 1,2-diiodobenzene (330 mg, 1 mmol): yellow oil (270 mg, 82%). IR: 3062 (CH ar.), 2973 and 2932 (CH₃), 1584 and 1553 (C=C ar.), 1395 (B–C), 1304 (B–O asym.), 1166 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.78 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.4 and 1.7, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.8 and 1.7, 1H), 4.37 (dq, *J* = 11.9, 6.2 and 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.8 and 3.0, 1H), 1.65 (dd, *J* = 13.8 and 11.9, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR δ 139.3 (CH), 134.8 (CH), 130.9 (CH), 127.1 (CH), 100.2 (C_q), 72.2 (C_q), 65.9 (CH), 46.2 (CH₂), 31.2 (CH₃), 28.3 (CH₃), 23.2 (CH₃). ¹¹B NMR δ 26.9. LRMS (EI) *m/z*: 329.0 (34), 330.0 (100), 331.0 (15).

2-(2-Bromophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 3g. 3g was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-bromobenzene (283 mg, 1 mmol): yellow oil (204 mg, 86%). IR: 3063 and 3048 (CH ar.), 2974 and 2932 (CH₃), 1588 and 1557 (C=C ar.), 1396 (B–C), 1305 (B–O asym.), 1167 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.52 (dd, *J* = 7.3 and 1.8, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5 and 1.1, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.3 and 1.1, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.5 and 1.8, 1H), 4.36 (dq, *J* = 11.8, 6.2 and 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.9 and 3.0, 1H), 1.63 (dd, *J* = 13.9 and 11.8, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR δ 135.1

(CH), 132.6 (CH), 130.8 (CH), 127.3 (C_q), 126.4 (CH), 72.0 (C_q), 65.8 (CH), 46.0 (CH₂), 31.2 (CH₃), 28.2 (CH₃), 23.2 (CH₃). ¹¹B NMR δ 27.0. LRMS (EI) *m/z*: 281.1 (28), 282.0 (100), 283.0 (35), 284.0 (94), 285.0 (18).

2-(2-Chlorophenyl)-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane 3h. 3h was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-chlorobenzene (241 mg, 1 mmol): yellow oil (182 mg, 76%). IR: 3063 (CH ar.), 2974 (CH₃), 1592 and 1561 (C=C ar.), 1395 (B–C), 1305 (B–O asym.), 1167 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.58 (dd, *J* = 7.2 and 1.9, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.8 and 1.3, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.8 and 1.9, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.2 and 1.3, 1H), 4.35 (dq, *J* = 11.8, 6.2 and 3.0, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.9 and 3.0, 1H), 1.61 (dd, *J* = 13.9 and 11.8, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.2, 3H). ¹³C NMR δ 138.7 (C_q), 135.3 (CH), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 125.8 (CH), 71.9 (C_q), 65.7 (CH), 46.0 (CH₂), 31.2 (CH₃), 28.2 (CH₃), 23.2 (CH₃). ¹¹B NMR δ 26.9. LRMS (EI) *m/z*: 236.2 (3), 237.1 (25), 238.1 (100), 239.1 (19), 240.1 (46), 241.1 (4).

4,4,6-Trimethyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane 3i. The 2.5-g Scale Preparation. 3i was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-trifluoromethylbenzene (2.72 g, 10 mmol), MPBOⁱPr (2.06 g, 11 mmol), and ⁱPrMgCl·LiCl (8.7 mL, 1.3 M in THF, 11 mmol): yellow oil (quantitative) that was used without further purification for the synthesis of 5.

The 25-g Scale Preparation. A dry and nitrogen-flushed 500-mL three-neck round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, a thermometer, a 250-mL pressure-equalizing dropping funnel, and a septum was charged with 2-iodobenzotrifluoride 2i (24.7 g, 91 mmol) and MPBOⁱPr 1 (18.9 g, 102 mmol). THF was then added (100 mL). ⁱPrMgCl·LiCl (prepared according to ref 6b, 130 mL, 0.8 M in THF, 104 mmol) was charged in the dropping funnel. The reaction mixture was cooled to –10 °C (NaCl–ice bath), ⁱPrMgCl·LiCl was added portionwise over 27 min. The internal temperature remained under +1 °C. The dropping funnel was charged with a saturated aqueous NH₄Cl solution (50 mL) that was added to the reaction mixture in two portions; the temperature rose to +15 °C, and a solid precipitated. The mixture was diluted with 50 mL water (dissolution of the solid) and was transferred into a 500-mL separating funnel. The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (150 mL). The combined organic phases were then washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL) and a saturated aqueous NaCl solution (40 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording 3i as a yellow oil (24.7 g, quantitative).

IR: 3063 and 3028 (CH ar.), 2976 (CH₃), 1401 (B–C), 1316 (B–O asym.), 1159 (B–O sym.). ¹H NMR δ 7.66–7.57 (m,

2H), 7.51–7.36 (m, 2H), 4.37 (dq, $J = 11.8, 6.2$ and 3.0 , 1H), 1.88 (dd, $J = 13.9$ and 3.0 , 1H), 1.65 (dd, $J = 13.9$ and 11.8 , 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.2$, 3H). ^{13}C NMR δ 133.6 (CH), 133.0 (q, $^2J = 31.0$, C_q), 130.8 (CH), 129.0 (CH), 125.4 (q, $^3J = 4.8$, CH), 124.9 (q, $^1J = 273.5$, C_q), 72.0 (C_q), 65.9 (CH), 46.0 (CH₂), 31.1 (CH₃), 27.9 (CH₃), 23.1 (CH₃). ^{11}B NMR δ 27.8. ^{19}F NMR δ -59.2. LRMS (EI) m/z : 172.1 (28), 173.1 (100), 174.1 (8), 271.2 (3), 272.2 (9), 273.2 (1).

2-Bromo-6-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine 3j. **3j** was prepared according to general procedure starting from 6-iodo-2-bromopyridine (284 mg, 1 mmol): yellow oil (260 mg, 92%). IR: 3044 (CH ar.), 2973 (CH₃), 1575 and 1548 (C=C ar.), 1403 (B–C), 1299 (B–O asym.), 1164 (B–O sym.). ^1H NMR δ 8.58 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 , 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$, 1H), 4.28 (dq, $J = 10.8, 6.2$ and 3.0 , 1H), 1.82 (dd, $J = 14.4$ and 3.0 , 1H), 1.53 (dd, $J = 14.4$ and 10.8 , 1H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.2$, 3H). ^{13}C NMR δ 155.5 (CH), 144.5 (C_q), 143.9 (CH), 127.3 (CH), 71.8 (C_q), 65.5 (CH), 46.0 (CH₂), 31.2 (CH₃), 28.2 (CH₃), 23.1 (CH₃). ^{11}B NMR δ 26.4. LRMS (EI) m/z : 282.0 (25), 283.0 (100), 284.0 (25), 285.0 (92), 286.0 (15).

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolane 7i. **7i** was prepared according to general procedure starting from 2-iodo-1-trifluoromethylbenzene (281 mg, 1 mmol) and PinBOⁱPr (335 mg, 1.8 mmol): yellow oil (250 mg, 93%). IR: 3063 (CH ar.), 2981 (CH₃), 1354 (B–C), 1316 (B–O asym.), 1140 (B–O sym.). ^1H NMR δ 7.76–7.69 (m, 1H), 7.68–7.61 (m, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 1.37 (s, 12H). ^{13}C NMR δ 134.9 (CH), 134.0 (q, $^2J = 31.4$, C_q), 130.9 (CH), 130.1 (CH), 125.4 (q, $^3J = 5.0$, CH), 124.6 (q, $^1J = 273.4$, C_q), 84.6 (C_q), 24.8 (CH₃). ^{11}B NMR δ 31.2. ^{19}F NMR (376 MHz) δ -59.7. LRMS (ESI⁺) m/z : 295.0 (100, [M + Na]⁺).

Suzuki coupling: Preparation of 4'-Methyl-3'-nitro-2-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl 5. A dry, nitrogen-flushed 10-mL flask equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with 4-bromo-2-nitrotoluene (216 mg, 1 mmol), **3i** (408 mg, 1.5 mmol), Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 0.01 mmol), S-Phos (8.2 mg, 0.02 mmol), and K₃PO₄ (848 mg, 4 mmol). Toluene (2 mL) and water (0.4 mL) were then added, and the reaction mixture was heated at 100 °C. The consumption of the bromide was followed by GC. The completion was obtained after 3 h. The crude mixture was filtered through a thin pad of silica gel. After concentration of the filtrate, purification of the residue by flash chromatography (eluent: cyclohexane/ethyl acetate, 99:1) yielded **5** as a yellow oil (226 mg, 80%). IR: 3069 (CH ar.), 2971 and 2932 (CH₃), 1530 (nitro ar.), 1125 and 1112 (CF₃). ^1H NMR δ 7.96 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.50–7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$, 1H), 2.66 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 148.8 (C_q), 138.9 (C_q), 138.7 (q, $^3J = 2.0$, C_q), 133.6 (q, $^4J = 1.2$, CH), 133.1 (C_q), 132.5 (CH), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 128.8 (q, $^2J = 30.1$, C_q), 128.4 (CH), 126.4 (q, $^3J = 5.3$, CH), 125.2 (q, $^4J = 1.4$, CH), 124.1 (q, $^1J = 273.9$, C_q), 20.3 (CH₃). ^{19}F NMR δ -56.8. LRMS (ESI⁺) m/z : 304.0 ([M + Na]⁺, 100).

■ ASSOCIATED CONTENT

S **Supporting Information.** Copies of NMR spectra for all new compounds; ^1H , ^{11}B (and ^{19}F) NMR spectra of the crude products for **3a** and **3i**; ^1H NMR spectra of the crude product for the borylation of **2m** (Table 2, entry 3). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Telephone: (+)33 476635796. Fax: (+)33 476635983. E-mail: Pierre-Yves.Chavant@ujf-grenoble.fr.

■ ACKNOWLEDGMENT

We are grateful to Université Joseph Fourier and the CNRS for financial support. We thank Laure Jullien, Rodolphe Guéret, and Dr. Bernard Brasme for Mass Spectrometry analysis and Dr. Jean-François Poisson, DCM, for fruitful discussion.

■ REFERENCES

- Hall, D. G., Ed. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2005.
- Borylation of arenes with pinacolborane or bis(pinacolato)diboron: (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995–1997. (b) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith, M. R., III *Science* **2002**, *295*, 305–308. For a recent review, see: (c) Mkhali, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.
- Borylation of aryl halides with tetraoxydiboron reagents: (a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510. For reviews, see: (b) Ishiyama, T.; Chen, H. 4,4,4',4',5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane. In *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; 10.1002/047084289X.rm00188.pub2. (c) Merino, P.; Tejero, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7164–7165. See also: (d) Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359–5363. (e) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Dreher, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701–17703. Nevertheless, applicability on a large scale remains hampered by the access to the tetraoxydiboron reagents themselves: (f) Ishiyama, T.; Murata, M.; Ahiko, T.-a.; Miyaura, N. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, 2004; Collect. Vol. 10, pp 115–119.
- Borylation of aryl halides with dialkoxyborane reagents: Pd catalysis: (a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459. Cu: (b) Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261–263. Ni: (c) Morgan, A. B.; Jurs, J. L.; Tour, J. M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *76*, 1257–1268. (d) Rosen, B. M.; Huang, C.; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597–2600. For bibliography, see: (e) Moldoveanu, C.; Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Leowanawat, P.; Resmerita, A.-M.; Liu, C.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5438–5452 and references therein. (f) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2010**, *29*, 1849–1857 and references therein. See also: (g) Doux, M.; Mézailles, N.; Melaimi, M.; Ricard, L.; Le Floch, P. *Chem. Commun.* **2002**, 1566–1567. (h) Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 359–364.
- Recent examples. Organolithium reagents: (a) Huang, S.; Petersen, T. B.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021–14023. (b) Clapham, K. M.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2155–2161. Aryl Grignard reagent: (c) Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Schmalz, H.-G.; Podestà, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964–3972. For a 1.5-mol scale synthesis of an arylboronic acid via an organomagnesium species, see: (d) Cladingboel, D. E. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 153–155.
- For a review, see: (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320. For $^1\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$, see: (b) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701–1703.
- See for instance: (a) Liu, C.-Y.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1020–1030. (b) Hawkins, V. F.; Wilkinson, M. C.; Whiting, M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 1265–1268.

- (9) (a) Reeves, J. T.; Sarvestani, M.; Song, J. J.; Tan, Z.; Nummy, L. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1258–1262. (b) Tang, W.; Sarvestani, M.; Wei, X.; Nummy, L. J.; Patel, N.; Narayanan, B.; Byrne, D.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1426–1430.
- (10) Lithium–halogen exchange: (a) Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M. S.; Hoerrner, R. S.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394–5397. (b) Stewart, G. W.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Cowden, C. J.; Davies, A. J.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Hamilton, S. E.; Katz, J. D.; Keen, S. P.; Mullens, P. R.; Scott, J. P.; Wallace, D. J.; Wise, C. S. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 849–858. See also, for directed ortho metalation: (c) Krizan, T. D.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155–6157. (d) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054–2055. (e) Kristensen, J.; Lysén, M.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435–1437. (f) Alessi, M.; Larkin, A. L.; Ogilvie, K. A.; Green, L. A.; Lai, S.; Lopez, S.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1588–1594.
- (11) (a) Meudt, A.; Nerdinger, S.; Erbes, M.; Vogt, W. Method for producing 2-formylfuran-4-boronic acid by the metalation of 4-halofurfural acetals in the presence of suitable boronic acid esters or anhydrides. WO/2006/122683, 2006. The magnesium–bromine exchange between 4-bromofurfural diethyl acetal and isopropylmagnesium bromide is performed in the presence of triisopropyl borate at low temperature (<−60 °C); after deprotection of the acetal, the corresponding arylboronic acid is recovered in 73% yield. (b) Collibee, S. E.; Yu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4453–4455. The “in situ quench” of an aryl Grignard reagent, prepared by magnesium–iodine exchange with phenylmagnesium chloride, with trimethyl borate at low temperature (−60 °C) gave poorer results (<10% yield in boronic acid) than a “sequential quenching” (85% yield).
- (12) (a) Murata, M.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2007**, 351–354. (b) Murata, M.; Sambommatsu, T.; Oda, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Heterocycles* **2010**, *80*, 213–218.
- (13) (a) PraveenGanesh, N.; Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4690–4696. (b) PraveenGanesh, N.; Demory, E.; Gamon, C.; Blandin, V.; Chavant, P. Y. *Synlett* **2010**, 2403–2406. (c) Chavant, P. Y.; PraveenGanesh, N. 4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinane. In *e-EROS Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: New York; 2008; 10.1002/047084289X.rn01065.
- (14) See also: (a) PraveenGanesh, N.; d’Hondt, S.; Chavant, P. Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4510–4514. (b) PraveenGanesh, N.; de Candia, C.; Memboeuf, A.; Lendvay, G.; Gimbert, Y.; Chavant, P. Y. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2447–2454.
- (15) For instance: hexylene glycol 99%, 500 g, Aldrich, €29.80; pinacol 98%, 500 g, Aldrich, €394.60.
- (16) Mehrotra, R. C.; Srivastava, G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1032–1034.
- (17) MPBO³Pr was originally prepared from MPBOEt and propan-2-ol (ref 16). More recently (Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *Organometallics* **2000**, *19*, 4647–4649), MPBO³Pr was prepared from triisopropyl borate and hexylene glycol following the procedure for the pinacol derivative described in: Hoffmann, R. W.; Metternich, R.; Lanz, J. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 881–887.
- (18) Reaction conditions: aryl iodide (1 mmol), MPBO³Pr (3 equiv), THF ([ArI] = 0.5 M), 0 °C, ³PrMgCl·LiCl (1.4 equiv, 1.3 M in THF, addition rate: 0.2 mL/min).
- (19) The excess of MPBO³Pr **1** is hydrolyzed to give water-soluble products, most of which are eliminated during the aqueous workup. The product resulting from nucleophilic addition of (possible) excess ³PrMgCl·LiCl onto **1**, namely MPB³Pr, is present in the reaction mixture (as detected by GC analysis) but is easily eliminated under vacuum together with the solvents. Traces of polar boric acid derivatives are removed by filtration over silica gel.
- (20) We verified that the reaction between MPBO³Pr and ³PrMgCl·LiCl, leading to MPB³Pr occurred instantaneously in the absence of the aryl iodide.
- (21) (a) Delacroix, T.; Bérillon, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108–8110. (b) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 202–204. (c) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2760–2764. (d) Shi, L.; Chu, Y.; Knochel, P.; Mayr, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3502–3505.
- (22) Regarding the difference in reactivity between ArI and ArBr, see in particular ref 6b and references therein.
- (23) (a) Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610–1611. (b) Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445–2454.
- (24) For the preparation of the dimagnesium reagent from *p*-diiodobenzene, see: Krasovskiy, A.; Straub, F.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 159–162.
- (25) Formation of an aryne from *o*-halo magnesium species at room temperature, and even at −78 °C, has been hypothesized: (a) Hart, H.; Harada, K.; Du, C.-J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3104–3110. (b) Ghosh, T.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3555–3558. Formation of 2-halo arylmagnesium species via magnesium–iodine exchange before addition of a trialkylborate was performed at low temperature: −78 °C: (c) Baron, O.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133–3135. (d) Wegner, H. A.; Reisch, H.; Rauch, K.; Demeter, A.; Zachariasse, K. A.; de Meijere, A.; Scott, L. T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9080–9087. (e) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876–2879. (f) Diemer, V.; Leroux, F. R.; Colobert, F.; Eur. *J. Org. Chem.* **2011**, 327–340. −30 °C: (g) Huang, H.; Drueckhammer, D. G. *Chem. Commun.* **2006**, 2995–2997. The 2-iodophenylmagnesium species is stable for 30 min at −20 °C: (h) Cvengros, J.; Stolz, D.; Togni, A. *Synthesis* **2009**, 2818–2824.
- (26) The Suzuki–Miyaura coupling was performed according to Buchwald’s procedure: Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696, using 1.5 equiv of boronic ester. Interestingly, 0.3 equiv of unreacted arylboronic ester were recovered after chromatography, indicating that a lower excess could have been used.
- (27) (a) Fischer, F. C.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 21–24. Bibliography, see: (b) Campeau, F.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058–1068. (c) Dick, G. R.; Knapp, D. M.; Gillis, A. P.; Burke, M. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2314–2317.
- (28) See in particular refs 6a and 21c.
- (29) It is worth noting that anisyl halides are among the best substrates for all variants of Pd-catalyzed-borylation (which is fast and high-yielding with electron-rich substrates).
- (30) On small laboratory scales, a slight excess (10 mol %) of MPBO³Pr **1** should be kept so that accidental excess of isopropylmagnesium halide will be trapped by **1**.
- (31) PinBO³Pr (**5**) is commercially available (for instance: 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, 98%, 5 mL, Aldrich, €54.10) or can be prepared (see for instance the recent example: Lin, Q.; Meloni, D.; Pan, Y.; Xia, M.; Rodgers, J.; Shepard, S.; Li, M.; Galya, L.; Metcalf, B.; Yue, T.-Y.; Liu, P.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999–2002. Note that MPBO³Pr (**1**) is also commercially available (2-isopropoxy-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane, 99%, 5 mL, Aldrich, €20.20).
- (32) Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.

Noncryogenic Preparation of Functionalized Arylboronic Esters through a Magnesium–Iodine Exchange with in Situ Quench

Emilien Demory, Véronique Blandin, Jacques Einhorn, and Pierre Y. Chavant*

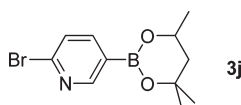
Département de Chimie Moléculaire, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 09, France

Org. Process Res. Dev., 2011, 15(3), 710–716; 10.1021/op2000089

S Supporting Information

We recently found out that compound **3j** (Table 1, entry 10) had not been prepared from 2-bromo-6-iodopyridine, but from 2-bromo-5-iodopyridine. Thus, **3j** is actually 2-bromo-5-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine. This prompted us to check the reaction of 2-bromo-6-iodopyridine, as well as that of 2-iodopyridine, in our standard conditions; we were unable to isolate any boronic ester from these attempts. We apologize for any inconvenience caused by this error.

Thus the structure in Table 1, entry 10 should be:



Page 711, column 2: “2-Pyridyl boronic acids are notoriously unstable, and ester derivatives are therefore attractive compounds;²⁷ we were thus pleased to obtain 6-bromopyridin-2-yl boronic ester **3j** in excellent yield.” should be:

“2-Pyridyl boronic acids are notoriously unstable, and ester derivatives are therefore attractive compounds;²⁷ unfortunately, all our attempts to isolate (2-pyridyl)boronic esters by the present method failed. Conversely, the (6-bromo-3-pyridyl)boronic ester **3j** could be obtained in excellent yield (Table 1, entry 10).”

Experimental section (page 715, column 1): **3j** should be 2-bromo-5-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine.

■ ASSOCIATED CONTENT

S Supporting Information

The skeletal structure of **3j** was corrected. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Telephone: (+)33 476635796. Fax: (+)33 476635983. E-mail: Pierre-Yves.Chavant@ujf-grenoble.fr.

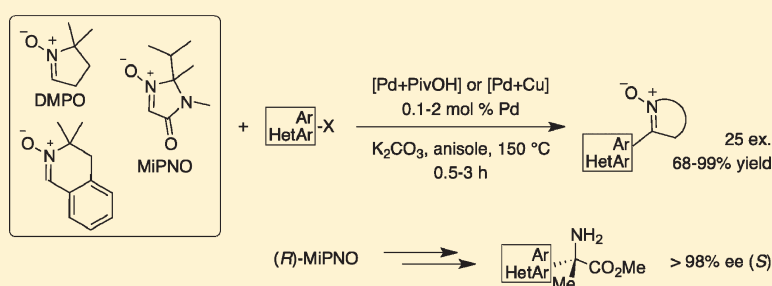
Published: July 3, 2012

Fast Pd- and Pd/Cu-Catalyzed Direct C–H Arylation of Cyclic Nitrones. Application to the Synthesis of Enantiopure Quaternary α -Amino Esters

Emilien Demory,[†] Daniel Farran,[†] Benoit Baptiste,[‡] Pierre Y. Chavant,^{*,†} and Véronique Blandin^{*,†}

[†]Département de Chimie Moléculaire, Equipe SeRCO and [‡]Service de Cristallographie, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP-53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

Supporting Information



ABSTRACT: Cocatalysis by pivalic acid or copper bromide allows a very fast, clean, and high-yielding palladium-catalyzed coupling of a large array of aryl, thienyl, and pyridyl halides with cyclic nitrones, including DMPO. The study of the reaction conditions, scope, and mechanism is presented. Applied to the chiral nitrone MiPNO, this transformation provides a straightforward access to enantiopure α -methyl α -arylglycine esters.

INTRODUCTION

In the past decade, a rapidly increasing number of methods for the direct arylation of arenes and heteroarenes has been developed.¹ In this regard, nitrogen-containing heteroaromatic compounds have been the subject of extensive research,^{1,2} whereas scarce examples of direct arylation involving *non*-aromatic nitrogen heterocycles are found. The arylation of 4,4-dimethylloxazoline was investigated by Bergman and Ellman with Rh catalysts,³ and Ackermann reported very recently a Pd-catalyzed version.⁴ Finally, the Daugulis Cu-catalyzed direct arylation^{1f} was applied to the synthesis of 5-arylbenzotriazepines.⁵

Our continued interest in the preparation and reactivity of nitrones⁶ led us to the design of the chiral cyclic nitrone **1** (MiPNO; Figure 1) as a versatile precursor of α -amino acids.⁷

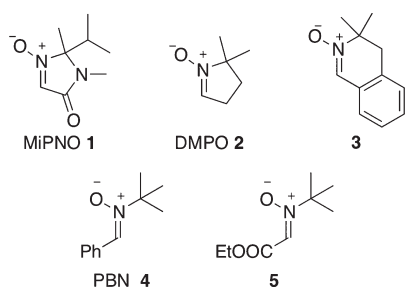


Figure 1. Nitrones referred to in this study.

MiPNO is conveniently stable to heat, and we assumed that it could be a worthy substrate for the study of direct coupling reactions with aromatic halides. We hypothesized that cyclic nitrones should behave like pyridine *N*-oxide, which is an excellent substrate for Pd-catalyzed direct arylation.^{8,9} Indeed, aromatic amine *N*-oxides share common reactivity features with nitrones: for instance, they undergo addition of Grignard reagents at the ortho position¹⁰ and cycloaddition reactions with dipolarophiles.¹¹ The same idea was independently explored by Zhao and Wang, who very recently reported on the Pd-catalyzed direct arylation of imidazolone *N*-oxides with aryl bromides.¹² Our own investigations led us to the development of two catalytic systems: indeed, the use of cocatalysts allows a very fast and efficient Pd-catalyzed direct C–H arylation of cyclic nitrones **1–3** (Figure 1) with a large array of aryl and heteroaryl halides. We present herein our study of the reaction conditions, scope, and mechanism. The obtained products still present a reactive nitron function which renders them valuable intermediates.¹³ As a first example, we show that direct arylation of the chiral nitrone MiPNO, followed by a totally diastereoselective Grignard addition, provides a straightforward access to enantiopure α -methyl α -arylglycine esters.

Received: June 4, 2012

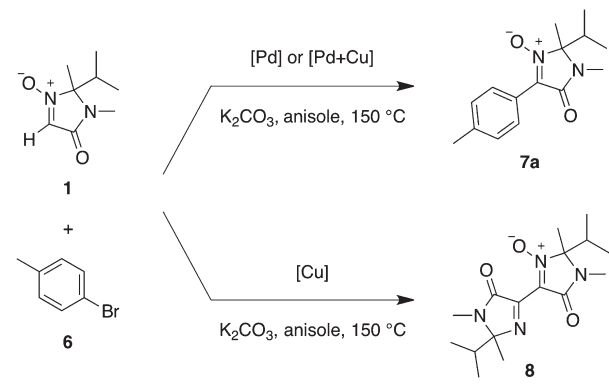
Published: September 4, 2012

RESULTS AND DISCUSSION

Pd- and Pd/Cu-Catalyzed Direct Arylation of Nitrones.

We first studied the reaction of nitrone **1** with 4-bromotoluene **6** in the presence of a Pd catalyst (Scheme 1); representative

Scheme 1. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Nitrone 1 vs Copper-Catalyzed Self-Condensation



results are gathered in Table 1. We started with experiments conducted in closed vessels under microwave irradiation. Using conditions based on Fagnou's work (toluene, $Pd(OAc)_2$ 2 mol %, SPhos 2 mol %, K_2CO_3 , 150 °C, 1.5 h; entry 1), we found that nitrone **1** and 4-bromotoluene **6** reacted remarkably cleanly to give adduct **7a** in 40–50% conversions. Moreover, the addition of pivalic acid¹⁴ (PivOH, 20 mol %, entry 2) dramatically improved the result: complete conversion (92% isolated yield in **7a**) was achieved in 1.5 h. At this point we decided to proceed with conventional heating at atmospheric pressure; we chose anisole as the solvent, so that temperatures up to 150 °C could be reached. The reaction proved slower under these conditions (compare entries 3 vs 2). However, if the Pd^{II} precursor and the ligand are premixed in anisole beforehand (entry 5), or if a Pd^0 precursor is used (entry 7), a high activity is regained. One equivalent of phosphine per Pd is required (compare entries 3, 4, and 6). The positive effect of the PivOH additive was confirmed (compare entries 8 and 7).

We next investigated the nature of the phosphine ligand (entries 9–14). In comparison to SPhos, XPhos and tri-*tert*-butylphosphine ligands gave similar results; however, in the latter case the experimental protocol could be misleading (compare entries 12 vs 11). Finally, the simple, inexpensive triphenylphosphine proved to be the ligand of choice for this reaction: complete conversion of MiPNO **1** into ketonitron **7a** (95% isolated yield) is achieved in 1 h using triphenylphosphine in combination with $Pd_2(dba)_3$ (entries 13 and 14) or $PdCl_2(PPh_3)_2$ (entry 15). The absence of the PivOH additive was detrimental (compare entries 16 vs 13) and could not be entirely compensated by the use of $Pd(OAc)_2$ as the Pd source (entries 17 and 18).

In addition, recent work indicates that Cu could be a cocatalyst^{8d,e,15} or a catalyst.¹⁶ Indeed, if PivOH was replaced by CuBr·DMS and 1,10-phenanthroline (5 mol % each), the model reaction of **1** and **6** proceeded even more quickly than the PivOH-catalyzed version (compare entries 19 and 20 vs entry 13). PivOH and Cu showed no synergetic effect (compare entries 21 and 20). On the other hand, without the cooperation of Pd (entry 22), Cu causes extensive self-condensation of nitrone **1** to furnish **8** (Scheme 1). This

makes the Cu cocatalyst less robust than the Pd-PivOH system, since self-condensation of the nitrone could compete with the coupling. Therefore, we selected conditions A: 2 mol % Pd, 2 mol % PPh_3 (from $Pd_2(dba)_3 + PPh_3$),¹⁷ and 20 mol % PivOH to investigate the scope of the direct arylation of nitrones. Although the reaction can be performed efficiently at 100 °C (entry 23), it remains very clean at 150 °C and we found no drawback in developing our examples at this temperature so that most of the reactions are complete in 1 h. Several literature reports hint that higher temperatures allow reduced catalyst loading.¹⁸ Actually, with only 0.1 mol % Pd, the model reaction is complete within 3 h at 150 °C (entry 25). In contrast, with 0.2 mol % Pd at 100 °C, the product was still contaminated with starting **1** (8%) after 2 days (entry 24).

The substrate scope is outlined in Figure 2. To our delight, the reaction could in particular be extended to DMPO **2**,¹⁹ notwithstanding the potentially labile H atoms in positions α to the double bond.^{8c} Using conditions A, nitrones **1–3**²⁰ reacted cleanly with various aryl and pyridyl bromides to give ketonitrones **7a–m**, **9a–d**, and **10a–c**, respectively.²¹ Complete conversion was generally achieved in 0.5–2 h; the isolated yields reflect only purification issues. In a sole instance the formation of byproduct was noticeable: the coupling of 5-bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde (68% yield in **7h**) was accompanied by some hydrodebromination.

Whereas compounds **1–3**, representative of three classes of cyclic nitrones, turned out to be excellent substrates for this Pd-catalyzed direct arylation, all attempts to extend the reaction to acyclic nitrones (*Z* configuration)²² such as **4** and **5** failed: PBN **4** was recovered intact and glyoxylic nitrone **5** underwent degradation. The Pd-PivOH conditions also failed with some nitrogen-containing aryl bromides.²³ Whereas 3-bromopyridine^{8e} and 4-bromopyridine could be easily coupled with nitrone **1** under conditions A (leading to compounds **7k,l**, respectively), 2-bromopyridine,^{9a} 2,5-dibromopyridine, and bromoanilines remained unchanged. In such case, Cu cocatalysis comes as an efficient solution: the coupling of MiPNO **1** with nitrogen-containing aryl bromides using a Pd/Cu cocatalysis (2 mol % Pd, 2 mol % PPh_3 , 5 mol % CuBr·DMS, 5 mol % 1,10-phenanthroline, no PivOH; conditions B in Figure 2) provided the expected adducts **7n–p** in excellent yields. The action of Cu salts as counter-poisons has been marginally mentioned in the case of pyridine *N*-oxide.^{8d,e}

The case of dibromides deserves attention. Reaction of *o*- and *m*-dibromobenzenes (conditions A) and 2,6-dibromopyridine and 2,5-dibromothiophene (conditions B) with 2 equiv of enantiopure (*S*)-**1** led in high yields to the bis-nitron products **7i,j** and **7q,r**, respectively, uncontaminated by monocoupling or hydrodebromination products.²⁴ This illustrates further the efficiency and cleanness of each coupling step. The possibility of grafting several cyclic nitrones on one aromatic structure offers an easy access not only to new families of conjugated polynitrones with unexplored properties but also, since reduction of nitrones to imines¹² is easy, to new enantiopure C_2 -symmetric diimine ligands.

In addition, we investigated the reactivity of other aryl halides¹² in the present coupling. Methyl 4-chlorobenzoate was unreactive under conditions A (<15% nitrone **1** conversion after 72 h) or B (conversion of nitrone **1** was complete in 1 h but self-condensation of the nitrone competed with the arylation: a 1/1 ratio of **7f** and **8** was obtained). Changing triphenylphosphine for XPhos²⁵ under conditions A brought about success: methyl 4-chlorobenzoate was totally converted

Table 1. Direct Arylation of Nitron 1 with 4-Bromotoluene 6^a

entry	Pd source	ligand	additive ^b	additional information	time	conversion (%) ^c
1	Pd(OAc) ₂	SPhos		toluene (solv), ^d μw ^e	1.5 h	40–50
2	Pd(OAc) ₂	SPhos	PivOH	toluene (solv), ^d μw ^e	1.5 h	100 (92) ^f
3	Pd(OAc) ₂	SPhos	PivOH		1.5 h	50
					16 h	100 (85) ^f
4	Pd(OAc) ₂	SPhos	PivOH	4 mol % SPhos	1.5 h	50
					24 h	100
5	Pd(OAc) ₂	SPhos	PivOH	preformed complex ^g	1 h	94
6	Pd(OAc) ₂	SPhos	PivOH		16 h	0
7	Pd ₂ (dba) ₃	SPhos	PivOH		15 min	50
					1 h	85
					17 h	100
8	Pd ₂ (dba) ₃	SPhos			1 h	27
					18 h	90
9	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	PivOH		30 min	50
					2 h	85
10	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	PivOH	preformed complex ^g	15 min	70
					1 h	85
					2 h	100
11	Pd ₂ (dba) ₃	P ^t Bu ₃ HBf ₄	PivOH		18 h	15
12	Pd ₂ (dba) ₃	P ^t Bu ₃ HBf ₄	PivOH	preformed complex ^g	5 min	7
					15 min	30
					1 h	72
					2 h	100
13	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	PivOH		7 min	50
					1 h	100 (95) ^f
14	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	PivOH	4 mol % PPh ₃	7 min	50
					1 h	100
15	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂		PivOH		5 min	39
					7 min	50
					10 min	60
					1 h	100
16	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃			1 h	40
					18 h	95
17	Pd(OAc) ₂	PPh ₃			25 min	19
					50 min	38
					1.5 h	62
					18 h	100
18	Pd(OAc) ₂	PPh ₃		preformed complex ^g	20 min	25
					50 min	56
					1.5 h	79
19	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	CuBr·DMS		30 min	50
					18 h	100
20	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	CuBr·DMS Phen		4 min	50
					20 min	100
21	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	CuBr·DMS Phen PivOH		4 min	50
					18 min	100
22			CuBr·DMS Phen		1 h	product: 8 (95) ^h
23	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	PivOH	100 °C	2 h	100
24	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂		PivOH	0.2 mol % Pd, 100 °C	4 h	40
					48 h	92
					120 h	93
25	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂		PivOH	0.1 mol % Pd	30 min	50
					3 h	100 (90) ^f

^aConditions unless otherwise stated: MiPNO 1 (1 mmol), 4-bromotoluene (1.1 equiv), K₂CO₃ (1.5 equiv), Pd (2 mol %), phosphine ligand (2 mol %), anisole (0.5 M), 150 °C (preheated oil bath). The Pd source, the ligand, and all other reagents were charged into the vessel, the solvent was added, and the vessel was plunged in the hot bath. ^bConditions: PivOH (20 mol %), CuBr·DMS (5 mol %), 1,10-phenanthroline (Phen, 5 mol %). ^cConversion evaluated by ¹H NMR analysis of reaction aliquots. ^dsolv: reaction solvent, if not anisole. ^e μw : reaction performed under microwave irradiation. ^fIsolated yield (%) in 7a. ^gPreformed complex: Pd source, ligand, and K₂CO₃ were mixed at room temperature in anisole prior to addition of substrates. ^hIsolated yield (%) in 8.

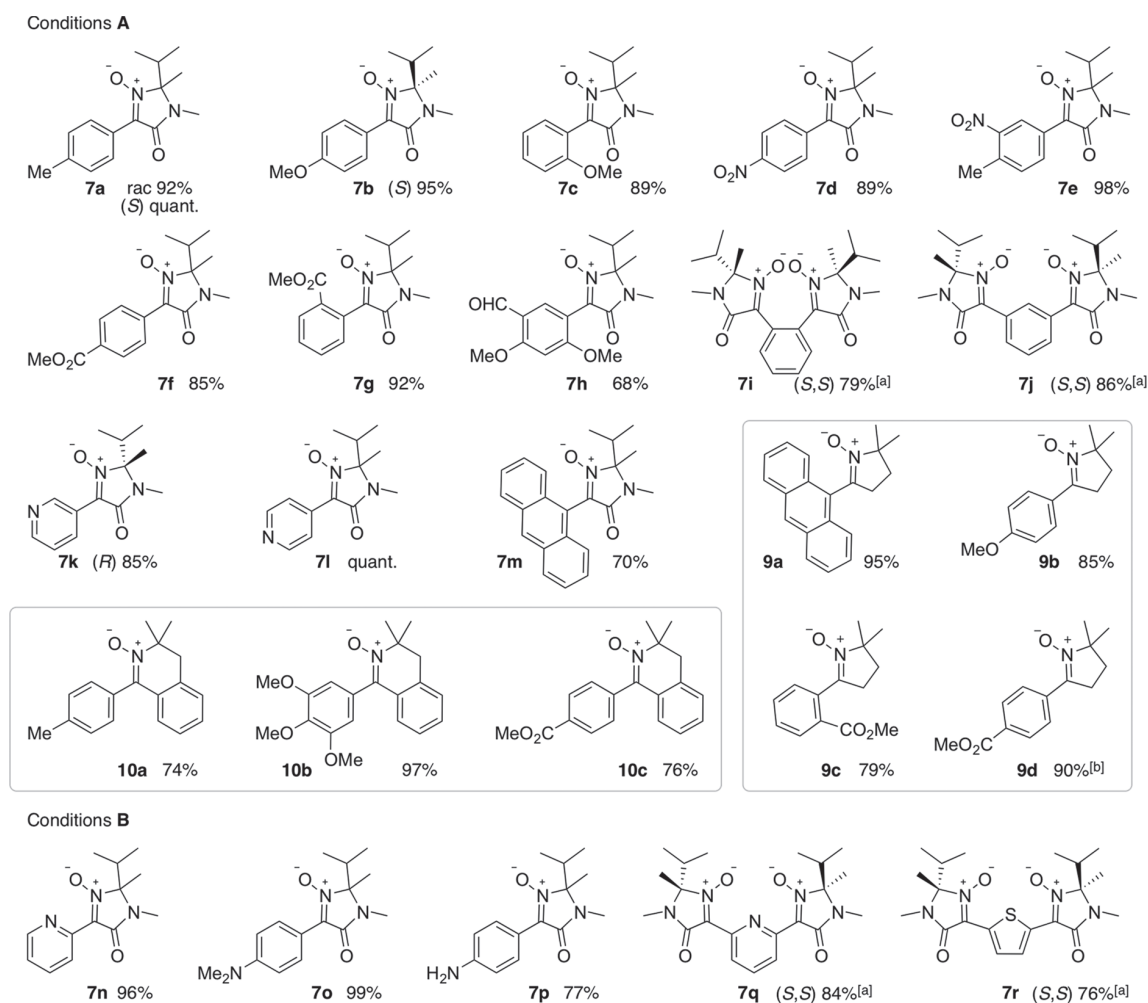


Figure 2. Ketonitrones **7**, **9**, and **10** prepared by Pd-catalyzed direct arylation of nitrones **1**–**3** with aryl bromides. General conditions: ArBr (1.1 equiv), K_2CO_3 (1.5 equiv), anisole (0.5 M), 150 °C, 0.5–2 h. Conditions A: Pd (2 mol %), PPh_3 (2 mol %), PivOH (20 mol %). Conditions B: Pd (2 mol %), PPh_3 (2 mol %), CuBr-DMS (5 mol %), 1,10-phenanthroline (5 mol %). Legend: (a) 2 equiv of nitronone (S)-**1**; (b) run performed with 5 mol % Pd/ PPh_3 .

in less than 30 min (91% isolated yield), and the less reactive 4-chlorotoluene required only 2 h (94% isolated yield). As for aryl iodides, the arylation reaction was sluggish under conditions A (methyl 4-iodobenzoate: 49% nitronone **1** conversion after 2 h) and the degradation of the catalyst was visible. Conditions B were the solution, however, providing arylation products **7a,b,f** in excellent yields (92%, 95%, and 85%, respectively) within 2 h.

Mechanistic Considerations. In terms of mechanism, many features of the present reaction are analogous to those met in Fagnou's azine *N*-oxide direct arylation, such as importance of carboxylate base, weak influence of the nature of the aryl bromide, and kinetic isotopic effect (KIE).²⁶ With regard to the latter, we compared in separate experiments²⁷ the relative rate of reaction of nitronone **1** and deuterated analogue *d*-**1** (aryl bromide **6**, $PdCl_2(TPP)_2$ (0.2 mol %), 150 °C) and found a k_H/k_D ratio of 3. Thus, the C–H bond cleavage occurs during the turnover-limiting step.

The possibility of an addition–elimination process, where the C–C bond is formed prior to the rupture of the C–H bond (usually referred to as “Heck-like” in discussions on C–H activation),²⁸ could be considered (Figure 3, intermediate I). In

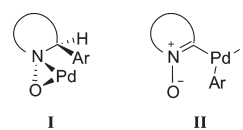


Figure 3. Postulated intermediates in the case of a Heck-like mechanism (I) and a deprotonation/metalation mechanism (II).

this hypothesis, to account for the primary KIE, the elimination step should be turnover-determining. Then, since intermediate I would accumulate, decomposition byproduct could be present. We have studied earlier^{7b} the addition of aryl Grignard reagents to nitronone **1** and noted that the corresponding hydroxylamine adducts were prone to dehydration in basic media, to produce the corresponding imines. Neither hydroxylamine nor imine byproducts were ever detected in the crude products of the present coupling. Moreover, this hypothesis does not explain the absence of reaction of acyclic *Z* nitrones. Hence, the possibility of a Heck-like mechanism was discarded.

A common hypothesis for the C–H arylation of (hetero)-aromatic substrates is a deprotonation/metalation mechanism, leading to intermediate II (Figure 3).²⁹ The deuteration

experiments gathered in Table 2 suggest that such a deprotonation is relatively easy.³⁰ Qualitatively, nitrone **1** is

Table 2. Deuterium Exchange with *d*₆-Acetone^a

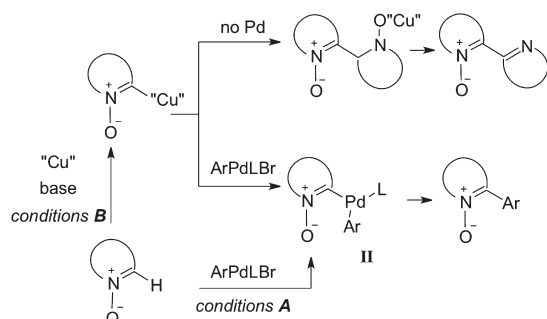
compd	base		
	K ₂ CO ₃	KOH	^t BuOK
1	deuteration (98%)		
2	no reaction	decomposition ^b	
4		no reaction	no reaction
PNO	no reaction	deuteration (91%)	

^aThe compound was heated in *d*₆-acetone (140 °C, 30 min, microwave irradiation) with >1 equiv of base. ^bCompound **2** decomposed also at 20 °C with substoichiometric KOH.

more acidic than nitrone **2** and pyridine *N*-oxide PNO, which are both inert in the presence of K₂CO₃. The decomposition of **2** in the presence of KOH illustrates the general sensitivity of cyclic nitrones;³¹ in contrast, the linear *Z* nitrone **4** is inert toward KOH and ^tBuOK. On the other hand, heating **1** with ^tBuOK in *d*₈-toluene (140 °C, 30 min, microwave irradiation) produced the self-condensation product **8**, whereas nitrone **1** remained unchanged under the coupling conditions (K₂CO₃, anisole, 150 °C) when Pd was omitted.

When Cu is used as the sole catalyst (Table 1, entry 22), product **8** is obtained. This proves that Cu-assisted deprotonation of **1** can take place, the organocopper species reacting with excess **1** (Scheme 2). In the Pd-catalyzed direct

Scheme 2. Possible Pathways for the Direct Arylation of Nitrones



arylation, CuBr accelerates the coupling: under these conditions B, the deprotonation of the nitrone probably occurs in the coordination sphere of Cu (Scheme 2), and a transmetalation from Cu to Pd would provide intermediate II. Conversely under conditions A, the fact that no self-condensation product was observed in the absence of Pd indicates that the nitrone is presumably coordinated to Pd in the deprotonation step.

The hypothesis of a concerted metalation–deprotonation (CMD) mechanism,^{26,29,32} proposed for the Pd-catalyzed direct arylation of (hetero)arenes including azine *N*-oxides, was next considered. Gorelsky³³ and others^{30a} performed extended DFT calculations over a large variety of substrates and met good agreement with experimental data. In order to find out how nitrones are positioned among other C–H arylation substrates, we reproduced Gorelsky's calculations²⁶ on three simplified models of nitrones, **1'**, **2'**, and **4'** (Figure 4). It appeared that the calculated free energies of activation ($\Delta G_{298\text{ K}}^\ddagger$, kcal mol⁻¹) for **1'** (19.4) and **2'** (22.2) were among the lowest reported.

This modeling also provides an explanation for the non-reactivity of linear, *Z* nitrones: in the case of **1'**, **2'**, and PNO, the metalated intermediates II (Figure 4) are stabilized by a strong Pd–O interaction (N–C–Pd angles 94–96°, O–Pd distances 2.3–2.4 Å), making the transformation reasonably endothermic ($\Delta G_{298\text{ K}} = 11.8$ – 16.5 kcal mol⁻¹). In contrast, the calculated deprotonation of the *Z* model **4'** is highly endothermic: $\Delta G_{298\text{ K}} = +29.1$ kcal mol⁻¹, which is higher than the highest transition state of the series.

Thus, a metalation–deprotonation model is reasonable. It can be considered concerted insofar as it takes place in the coordination sphere of Pd. The exact nature of the species (inner- or outer-sphere approach of the carboxylate,²⁶ precise nature of the Pd ligands³⁴) was not sought further in the present study.

Application to the Synthesis of Enantiopure α -Methyl α -Arylglycine Esters. MiPNO **1** is a chiral glycine equivalent,⁷ and the present direct arylation of nitrones can be easily applied to the preparation of enantiopure quaternary α -arylglycines which have been developed in particular for their restricted conformational flexibility.³⁵ To demonstrate this, we submitted adducts **7a,b,k** prepared from enantiopure samples of (*S*)- and (*R*)-**1** to excess MeMgCl in THF (Scheme 3). The corresponding hydroxylamines **11a,b,k** were obtained in quantitative yields. The diastereoselectivity of the addition was excellent: only one diastereomer was detected by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixtures. The relative configuration of **11a** was confirmed by X-ray analysis:³⁶ as expected, the methyl group was transferred anti to the bulky isopropyl group.³⁷ Reduction of the N–O bond was performed using zinc in acetic acid, under sonication. Hydrolysis of the imidazolidinone ring required harsh conditions: a *p*-anisyl group was deprotected. The obtained amino acids were esterified for purification, providing the methyl esters of α -methyl- α -arylglycines **12a,b,k** in 43–66% overall yields from **7a,b,k** (four steps) with an excellent enantiomeric purity (>98%, ¹H NMR analysis).³⁸

CONCLUSION

Thus, we have disclosed two sets of conditions for the direct arylation of cyclic nitrones. The acceleration effect of the cocatalysts allows the reaction to be very fast and suitable for substrates such as DMPO **2**. We are currently investigating the broadening of this new direct C–H arylation reaction to other cyclic nitrones. A wide range of aryl and heteroaryl halides reacted smoothly under our conditions, giving access to highly functionalized compounds. Beyond the possible applications of this reaction to the synthesis of non-natural amino acids or new ligands,³⁹ the present work contributes to indicate that Pd-catalyzed arylation of heterocyclic C(sp²)–H bonds is not intrinsically limited to aromatic systems.

EXPERIMENTAL SECTION

General Methods. All experiments were carried out under a nitrogen atmosphere in oven-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert-atmosphere techniques were used in handling all air- and moisture-sensitive reagents. Anisole was washed with 10% aqueous NaOH and water, dried over magnesium sulfate, distilled, stored, and handled under a N₂ atmosphere. HPLC grade THF, Et₂O, toluene, and CH₂Cl₂ were dried and purified in a solvent purification system. Palladium sources were stored in a desiccator and were weighed out in air. All other reagents and solvents were purchased from commercial sources and used as received. Product purifications by dry column vacuum chromatography⁴⁰ were

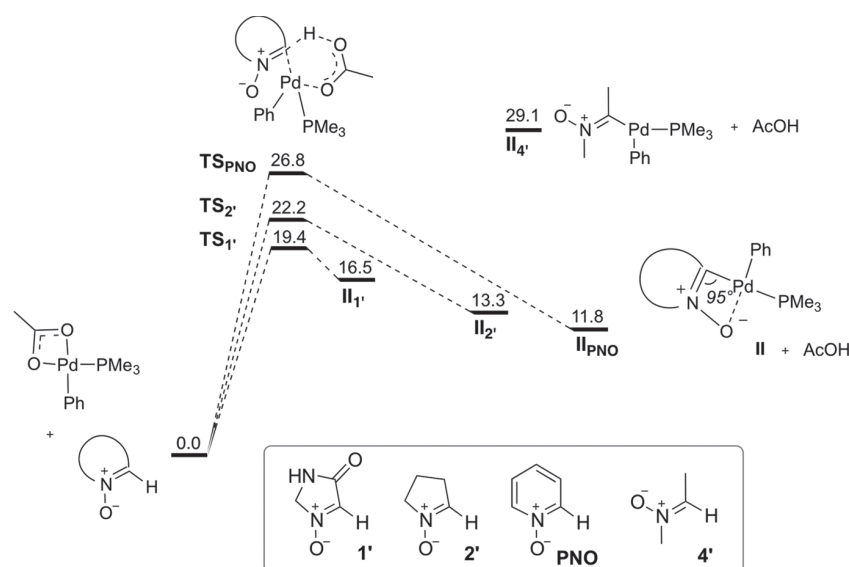
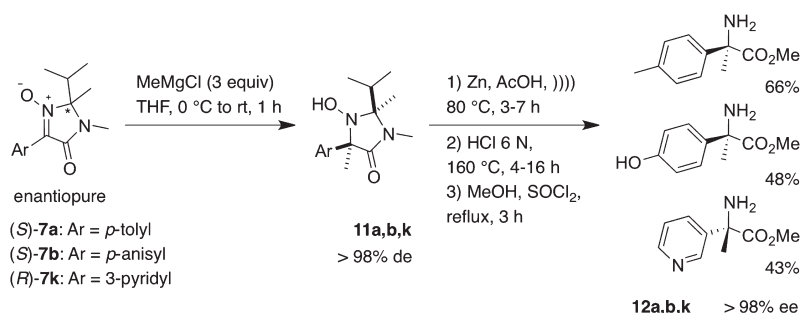


Figure 4. Free Gibbs energy profile (kcal mol^{-1}) calculated for carboxylate-assisted CMD processes (DFT, B3LYP, basis set DZVP for Pd and TZVP for others).

Scheme 3. Preparation of α -Methyl α -Arylglycine Esters **12**



performed using Macherey Nagel silica gel 60 (0.015–0.04 mm) and gradient elution: cyclohexane/ethyl acetate (10/0 to 0/10), then ethyl acetate/ethanol (10/0 to 9/1).

Melting points (mp) are given uncorrected. For optical rotations $[\alpha]$, the corresponding concentration is given in g per 100 cm^{-3} . Infrared spectra (IR) were recorded using ATR (attenuated total reflection); wavenumbers are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). The chemical shifts (δ) of the NMR spectra are given in ppm using TMS as internal reference. Multiplicities are declared as follows: s (singlet), d (doublet), hept (heptuplet), m (multiplet), q (quadruplet); br (broad). Coupling constants (J) are given in hertz.

Nitrones. Racemic and enantiopure MiPNO **1** (2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide) was prepared according to ref 7; DMPO **2** (2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-oxide) is commercially available.

3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline 2-Oxide 3.²⁰ The title compound was synthesized from 2-methyl-1-phenylpropan-2-amine,⁴¹ with slight modifications from the literature protocols.²⁰ A 250 mL flask was charged with 2-methyl-1-phenylpropan-2-amine (8.4 g, 50 mmol) and dichloromethane (50 mL). To the solution was added Et_3N (12 mL, 86 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (11.5 g, 60 mmol). The solution was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution (50 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution (50 mL) and then with brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 4-methyl-*N*-(2-methyl-1-phenylpropan-2-yl)benzenesulfonamide (13.5 g, 90%). In a 250 mL flask were

introduced the crude sulfonamide (13.5 g, 45 mmol), dimethoxy-methane (100 mL), and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (25 mL). The solution was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with water (100 mL) and diluted with dichloromethane (50 mL), and the two phases were separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (2×50 mL) and then dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material was recrystallized from ethanol to afford 3,3-dimethyl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (4.7 g, 33%). In a 250 mL three-necked flask equipped with an ammonia condenser was added the *N*-tosylamine (4.7 g, 15 mmol). The flask and condenser were cooled to -50 °C, and ammonia (50 mL) was condensed to give a suspension of the *N*-tosylamine in ammonia. Lithium (740 mg, 105 mmol) was then added to the suspension to give a dark blue solution. The cold bath was removed so that the flask temperature rose to -33 °C (reflux of ammonia), the condenser being maintained at -50 °C. The solid *N*-tosylamine was consumed. When the solution turned yellow with solid still present, fresh lithium was added until total consumption of the *N*-tosylamine. The condenser was removed, and ammonia was evaporated by flushing the flask with nitrogen. Dichloromethane (30 mL) and ice (30 g) were added. The mixture was stirred for 20 min. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (2×70 mL) and dichloromethane (50 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2.5 g, quantitative). In a 250 mL flask, the crude amine (2.5 g, 15 mmol) was dissolved in methanol (50 mL) and water (50 mL). An aqueous solution of Na_2WO_4 (500 mg, 1.5 mmol in 5 mL of water) was added. Hydrogen

peroxide (4.2 mL of a 30 wt % solution in water, 45 mmol) was added dropwise. The reaction was followed by TLC. After completion, MnO₂ (200 mg) was added cautiously to the reaction mixture. The suspension was then filtered over Celite, and methanol was removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 × 40 mL). The crude product was purified over silica gel to yield nitrone **3** (1.2 g, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 132.7, 129.9, 129.1, 128.4, 127.6, 127.4, 124.7, 66.9, 41.8, 24.7.

Direct Arylation of Nitrones. *General Procedure A.* A 10 mL Schlenk flask under an N₂ atmosphere was charged with nitrone, aryl bromide (1.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1 mol %; i.e. 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %),¹⁷ pivalic acid (0.2 equiv), and K₂CO₃ (1.5 equiv). The flask was evacuated and purged with N₂, and anisole was added to give a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C preheated oil bath, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy of small aliquots. After completion of the reaction, the crude solution was purified over silica gel to give the aryl nitrone.

General Procedure B. A 10 mL Schlenk flask under an N₂ atmosphere was charged with nitrone, aryl bromide (1.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1 mol %; i.e. 2 mol % Pd), triphenylphosphine (2 mol %),¹⁷ CuBr·DMS (5 mol %), 1,10-phenanthroline (5 mol %), and K₂CO₃ (1.5 equiv). The flask was evacuated and purged with N₂, and anisole was added to give a 0.5 M solution. The Schlenk flask was plunged into a 150 °C heated oil bath, and the reaction was monitored by ¹H NMR spectroscopy of small aliquots. After completion of the reaction, the crude solution was purified over silica gel to give the aryl nitrone.

2-Isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(p-tolyl)-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7a). The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromotoluene (188 mg, 1.1 mmol): 1 h; colorless crystals (242 mg, 92%). Mp: 75–76 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.48–2.35 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 141.3, 130.6, 129.0, 127.5, 123.2, 90.8, 35.0, 26.5, 21.7, 21.5, 16.3, 15.6. IR: 3370, 3079, 2971, 2879, 1690, 1556, 1356, 826. Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₂O₂: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Found: C, 69.58; H, 7.58; N, 10.83.

(+)-**7a** (1.30 g, quantitative) was obtained from (S)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) as a yellow solid. [α]_D²⁵ = +91.6° (c 1.87, CHCl₃).

2-Isopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7b). The title compound was prepared according to general procedure A starting from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoanisole (248 mg, 1.1 mmol): 1.5 h; yellow oil (267 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, *J* = 9.2, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.2, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (qq, *J* = 7.2, 6.8, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.2, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.2, 161.3, 130.2, 129.4, 118.8, 113.6, 90.5, 55.3, 34.9, 26.5, 21.4, 16.3, 15.6. IR: 3085, 2968, 2838, 1695, 1604, 1557, 1506, 1356, 1252, 1180, 1028, 837.

(+)-**7b** (1.31 g, 95%) was obtained from (S)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) as a yellow solid. Mp: 122–123 °C. [α]_D²⁵ = +93.5° (c 1.5, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₂O₃: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Found: C, 65.14; H, 7.40; N, 9.97.

2-Isopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7c). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 2-bromoanisole (208 mg, 1.1 mmol): 18 h; white solid (245 mg, 89%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 107–108 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46–7.40 (m, 2H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 0.9, 1H), 7.01–6.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.40 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.9, 158.3, 132.9, 131.9, 130.8, 120.6, 113.9, 111.8, 92.0, 55.9, 34.7, 26.6, 21.5, 16.2, 15.4. IR: 3066, 2965, 2841, 1690, 1564, 1361, 1282, 753. Anal. Calcd for C₁₅H₂₀N₂O₃: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14. Found: C, 64.95; H, 7.36; N, 10.15.

2-Isopropyl-1,2-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7d). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromonitrobenzene (223 mg, 1.1 mmol): 1 h; colorless crystals (245 mg, 89%). Mp: 155–156 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (d, *J* = 9.3, 2H), 8.30 (d, *J* = 9.3, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.43 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 148.2, 131.6, 128.1, 123.4, 92.2, 35.2, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3110, 2989, 2970, 1703, 1544, 1506, 1338, 1110, 863. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₃O₄Na⁺ 314.111 13; found 314.110 87. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference no. CCDC 871602.

2-Isopropyl-1,2-dimethyl-4-(4-methyl-3-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7e). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromo-2-nitrotoluene (238 mg, 1.1 mmol): 2 h; white solid (300 mg, 98%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 106–107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.95 (dd, *J* = 8.2, 1.7, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 149.3, 135.7, 132.6, 131.0, 128.7, 125.0, 123.1, 91.8, 35.0, 26.5, 21.5, 20.5, 16.2, 15.5. IR: 3113, 2978, 2882, 1702, 1566, 1514, 1343, 1154, 843. Anal. Calcd for C₁₅H₁₉N₃O₄: C, 59.01; H, 6.28; N, 13.77. Found: C, 59.36; H, 6.57; N, 13.96.

2-Isopropyl-4-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7f). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (240 mg, 1.1 mmol): 1 h; white solid (260 mg, 85%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 96–97 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (d, *J* = 8.2, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.2, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (qq, *J* = 7.1, 6.7, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 162.7, 131.5, 129.8, 129.3, 127.2, 91.7, 52.2, 35.1, 26.6, 21.5, 16.2, 15.5 (one quaternary C remained undetected). IR: 2945, 2883, 1718, 1699, 1549, 1364, 1280, 1110, 859. Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₄: C, 63.15; H, 6.63; N, 9.21. Found: C, 63.30; H, 6.83; N, 9.30.

2-Isopropyl-4-(2-(methoxycarbonyl)phenyl)-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7g). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and methyl 2-bromobenzoate (240 mg, 1.1 mmol): 1 h; white solid (281 mg, 92%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 97–98 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.1, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.0, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.7, 1.3, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.43 (qq, *J* = 7.2, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.2, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 162.3, 133.7, 131.7, 131.6, 130.2, 130.1, 130.1, 124.4, 92.0, 52.5, 34.62, 26.6, 21.4, 16.3, 15.6. IR: 3375, 3072, 2975, 2939, 1728, 1697, 1560, 1361, 1255, 1127, 774. Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₄: C, 63.15; H, 6.63; N, 9.21. Found: C, 63.52; H, 6.60; N, 9.20.

4-(5-Formyl-2,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (7h). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 5-bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde (273 mg, 1.1 mmol): 2.7 h; white solid (227 mg, 68%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 289–290 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.38 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 187.5, 165.2, 164.4, 162.6, 132.7, 131.8, 118.7, 107.2, 95.0, 92.1, 56.2, 55.9, 34.7, 26.7, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3123, 2977, 2853, 1699, 1670, 1607, 1570, 1359, 1283, 1022, 821. Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₅: C, 61.07; H, 6.64; N, 8.38. Found: C, 60.92; H, 6.86; N, 8.25.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(1,2-Phenylene)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) (**7i**). The title compound was prepared according to general procedure A from (S)-MiPNO (189 mg, 1.11 mmol) and 1,2-dibromobenzene (132 mg, 0.56 mmol): 2 h; yellow solid (183 mg, 79%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 224–226 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +293^{\circ}$ (c 0.99, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04–7.97 (m, 2H), 7.62–7.55 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.31 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.00 (d, *J* = 7.1, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.8, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.1, 134.7, 130.2, 129.9, 123.9, 91.6, 34.8, 26.8, 21.8, 16.3, 15.5. IR: 3082, 2974, 2876, 1694, 1571, 1571, 1430, 1356, 1223, 1123, 789. Anal. Calcd for C₂₂H₃₀N₄O₄: C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52. Found: C, 64.00; H, 7.49; N, 13.18.

(*S*)-4-(2-Bromophenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7j**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.63 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 6.93–6.81 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.51–2.36 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.16–1.00 (m, 6H).

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(1,3-Phenylene)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) (**7j**). The title compound was prepared according to general procedure A from (S)-MiPNO (476 mg, 2.8 mmol) and 1,3-dibromobenzene (340 mg, 1.4 mmol): 0.5 h; white solid (497 mg, 86%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 159–162 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +174^{\circ}$ (c 1.17, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.33 (t, *J* = 1.6, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.1, 1.7, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.1, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.44 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.1, 6H), 0.97 (d, *J* = 6.8, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 130.0, 129.4, 128.2, 126.5, 126.1, 91.3, 35.0, 26.6, 21.6, 16.3, 15.6. IR: 3101, 3082, 2977, 2885, 1694, 1548, 1354, 1279, 1040, 808, 691. Anal. Calcd for C₂₂H₃₀N₄O₄: C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52. Found: C, 63.82; H, 7.65; N, 13.56.

(*R*)-2-Isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7k**). The title compound was prepared according to general procedure A from (R)-MiPNO (850 mg, 5.0 mmol) and 3-bromopyridine (869 mg, 5.5 mmol): 2 h; yellow oil (1.05 g, 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -85.5^{\circ}$ (c 0.93, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (d, *J* = 1.6, 1H), 9.08 (dd, *J* = 8.2, 1.6, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.9, 1.6, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2, 4.9, 0.7, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.6, 151.2, 148.6, 134.2, 128.9, 123.2, 122.8, 92.0, 35.2, 26.7, 21.7, 16.3, 15.6. IR: 3378, 3092, 2978, 2877, 1697, 1553, 1378, 1364, 1287, 1113, 809, 703. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇N₃O₂Na⁺ 270.121 30; found 270.121 37.

2-Isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-4-yl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7l**). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromopyridine (213 mg, 1.1 mmol): 1 h; white solid (249 mg, quantitative). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 127–128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (dd, *J* = 4.7, 1.6, 2H), 8.63 (dd, *J* = 4.7, 1.7, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 150.3, 132.6, 120.2, 92.3, 35.1, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3110, 2970, 2939, 1696, 1555, 1399, 1365, 1319, 992, 829. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₃H₁₈N₃O₂⁺ 248.139 35; found 248.139 34.

4-(Anthracen-9-yl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7m**). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 9-bromoanthracene (283 mg, 1.1 mmol): 3 h; yellow crystals (240 mg, 70%). Mp: 243–244 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 8.09–8.01 (m, 2H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.56–7.41 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.56 (qq, *J* = 7.0, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.24 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 134.6, 131.5, 131.4, 131.2, 131.0, 130.0, 129.3, 129.1, 127.1, 127.0, 125.4, 125.4, 125.1, 124.7, 117.6, 93.1, 34.5, 26.8, 22.8, 16.6, 16.0. IR: 3047, 3025, 2971, 2870, 1691, 1557, 1366, 741. Anal. Calcd for C₂₂H₂₂N₂O₂: C, 76.28; H, 6.41; N, 8.09. Found: C, 76.36; H, 6.46; N, 8.28.

2-Isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7n**). The title compound was prepared according to general procedure B from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 2-

bromopyridine (174 mg, 1.1 mmol): 1.5 h; orange oil (238 mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, *J* = 4.8, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.9, 1.8, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 0.7, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (qq, *J* = 7.1, 6.8, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.1, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 150.1, 145.4, 136.2, 131.0, 124.5, 124.4, 92.1, 35.0, 26.6, 21.6, 16.2, 15.5. IR: 3573, 3060, 2968, 2879, 1698, 1549, 1361, 1283, 789. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₃H₁₇N₃O₂Na⁺ 270.121 30; found 270.121 16.

4-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7o**). The title compound was prepared according to general procedure A from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (225 mg, 1.1 mmol): 0.75 h; yellow solid (285 mg, 99%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 158–159 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (d, *J* = 9.3, 2H), 6.73 (d, *J* = 9.3, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.42 (qq, *J* = 7.2, 6.8, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.2, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 151.6, 130.6, 129.0, 114.0, 111.0, 89.8, 40.0, 34.9, 26.5, 21.4, 16.4, 15.6. IR: 3370, 3085, 2968, 2923, 1693, 1603, 1521, 1357, 1303, 1216, 947, 824. Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₃O₂: C, 66.42; H, 8.02; N, 14.53. Found: C, 66.29; H, 7.87; N, 14.43.

4-(4-Aminophenyl)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-Oxide (**7p**). The title compound was prepared according to general procedure B from MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromoaniline (190 mg, 1.1 mmol): 1 h; brown solid (200 mg, 77%). An analytical sample was obtained by washing the solid with diethyl ether under sonication. Mp: 146–147 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (d, *J* = 8.0, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.41 (qq, *J* = 7.1, 6.7, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 130.5, 129.3, 116.3, 114.0, 90.0, 34.9, 26.5, 21.4, 16.3, 15.6 (one quaternary C remained undetected). IR: 3453, 3344, 3217, 2974, 2879, 1683, 1627, 1601, 1558, 1508, 1353, 1294, 1187, 838. Anal. Calcd for C₁₄H₁₉N₃O₂: C, 64.35; H, 7.33; N, 16.08. Found: C, 64.43; H, 7.49; N, 15.92.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(Pyridine-2,6-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) (**7q**). The title compound was prepared according to general procedure B from (S)-MiPNO (175 mg, 1.1 mmol) and 2,6-dibromopyridine (120 mg, 0.5 mmol): 1 h; white solid (175 mg, 84%). Mp: 218–219 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +119^{\circ}$ (c 1.97, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.9, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.37 (qq, *J* = 7.0, 6.7, 2H), 1.66 (s, 6H), 0.98 (d, *J* = 7.0, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.7, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.5, 145.9, 136.6, 130.8, 124.8, 92.1, 35.1, 26.6, 21.5, 16.4, 15.7. IR: 3069, 2960, 2933, 1710, 1566, 1357, 1229, 812. Anal. Calcd for C₂₁H₂₉N₅O₄⁺ 379.209 33; found 379.209 33.

(2*S*,2'*S*)-4,4'-(Thiophene-2,5-diyl)bis(2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazole 3-oxide) (**7r**). The title compound was prepared according to general procedure B from (S)-MiPNO (196 mg, 1.1 mmol) and 2,5-dibromothiophene (121 mg, 0.5 mmol): 1 h; the crude product was filtered over Celite, and **7r** was recrystallized from ethyl acetate; orange crystals (160 mg, 76%). Same experiment with general procedure A: 52% after 19 h. Mp: 203–204 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +120^{\circ}$ (c 1.03, CDCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.47–2.33 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.1, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 161.5, 129.3, 129.3, 128.5, 91.0, 35.0, 26.4, 21.4, 16.1, 15.5. IR: 3113, 3094, 2971, 2939, 1703, 1560, 1427, 1353, 1236, 1126, 1045, 907, 821. Anal. Calcd for C₂₀H₂₈N₄O₄S: C, 57.13; H, 6.72; N, 13.33. Found: C, 57.12; H, 6.65; N, 13.47.

2,2'-Diisopropyl-1,1',2,2'-tetramethyl-5,5'-dioxo-2,2',5,5'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-[4,4'-biimidazole] 3-Oxide (**8**). The title compound was prepared according to general procedure B, except that Pd and triphenylphosphine were omitted, starting from *rac*-MiPNO (170 mg, 1.0 mmol) and 4-bromotoluene (181 mg, 1.1 mmol): 1 h; white solid (153 mg, 95%, ca. 1/1 mixture of diastereomers). Mp: 201–202 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.06 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.46–2.29 (m, 1H), 2.28–2.10 (m, 1H), 1.76 and 1.72 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.21 and 1.19 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.11–1.05 (m, 6H), 0.65 and 0.64 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 156.8, 127.8, 94.1, 91.2,

35.0, 34.5, 26.6, 26.1, 22.0, 21.5, 17.6, 16.1, 15.5, 15.3. IR: 2970, 2939, 1698, 1557, 1434, 1381, 1256, 1119, 1082, 1051, 931, 711. Anal. Calcd for C₁₆H₂₆N₄O₃: C, 59.61; H, 8.13; N, 17.38. Found: C, 59.29; H, 7.98; N, 17.28.

5-(Anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-Oxide (9a). The title compound was prepared according to general procedure A from DMPO (48 mg, 0.42 mmol) and 9-bromoanthracene (148 mg, 0.55 mmol): 1.5 h; orange crystals (115 mg, 95%). Mp: 160–161 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.57–7.41 (m, 4H), 3.12 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2, 2H), 1.73 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 139.0, 131.5, 129.4, 129.1, 128.9, 126.8, 125.4, 124.6, 124.5, 74.8, 33.6, 30.5, 25.9. IR: 3047, 2967, 2866, 1576, 1361, 1238, 1179, 888, 786, 731. Anal. Calcd for C₂₀H₁₉NO: C, 83.02; H, 6.62; N, 4.85. Found: C, 82.82; H, 6.68; N, 4.89.

5-(4-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-Oxide (9b). The title compound was prepared according to general procedure A from DMPO (56 mg, 0.50 mmol) and 4-bromoanisole (100 mg, 0.55 mmol): 1 h; white solid (93 mg, 85%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 122–123 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.2, 2H), 1.48 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 137.4, 129.1, 122.8, 113.7, 75.18, 55.3, 31.9, 26.8, 25.6. IR: 3091, 2974, 2838, 1601, 1545, 1509, 1367, 1239, 1024, 831. Anal. Calcd for C₁₃H₁₇NO₂: C, 71.21; H, 7.82; N, 6.39. Found: C, 71.33; H, 8.08; N, 6.47. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference no. CCDC 871603.

5-(2-(Methoxycarbonyl)phenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-Oxide (9c). The title compound was prepared according to general procedure A from DMPO (56 mg, 0.50 mmol) and methyl 2-bromobenzoate (113 mg, 0.55 mmol): 1.5 h; yellow oil (97 mg, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5, 1H), 7.46–7.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.1, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.1, 2H), 1.47 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.3, 139.0, 131.4, 131.4, 130.2, 129.8, 129.2, 128.5, 74.4, 52.5, 32.8, 28.4, 25.2. IR: 3063, 2974, 2949, 1723, 1558, 1362, 1290, 113, 916, 722. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇NO₃Na⁺ 270.110 06; found 270.110 03.

5-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole 1-Oxide (9d). The title compound was prepared according to general procedure A (run performed with 5 mol % Pd/PPh₃) from DMPO (56 mg, 0.5 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (124 mg, 0.6 mmol): 1 h; white solid (113 mg, 90%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 102–103 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, *J* = 8.0, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 7.3, 2H), 2.15 (t, *J* = 7.3, 2H), 1.50 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 136.8, 133.7, 130.7, 129.6, 126.8, 76.3, 52.2, 31.9, 26.7, 25.6. IR: 3094, 2984, 2949, 1714, 1534, 1364, 1274, 1102, 1016, 855, 767. Anal. Calcd for C₁₄H₁₇NO₃·¹/₃H₂O: C, 66.39; H, 7.03; N, 5.53. Found: C, 66.36; H, 6.93; N, 5.54.

3,3-Dimethyl-1-(*p*-tolyl)-3,4-dihydroisoquinoline 2-Oxide (10a). The title compound was prepared according to general procedure A from 3 (175 mg, 1.0 mmol) and 4-bromotoluene (187 mg, 1.1 mmol): 1.5 h; white solid (195 mg, 74%). An analytical sample was obtained by recrystallization from *tert*-butyl methyl ether. Mp: 110–111 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.30–7.18 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 7.2, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 140.9, 138.7, 130.9, 130.7, 130.0, 129.1, 128.9, 128.3, 127.5, 126.9, 126.4, 66.9, 41.9, 24.7, 21.5. IR: 3050, 3031, 3005, 2972, 2939, 1479, 1235. Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 81.26; H, 7.20; N, 4.95. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference no. CCDC 871604.

3,3-Dimethyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinoline 2-Oxide (10b). The title compound was prepared according to general procedure A from 3 (175 mg, 1.0 mmol) and 1-bromo-3,4,5-trimethoxybenzene (272 mg, 1.1 mmol): 1.5 h; orange oil (330 mg, 97%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31–7.12 (m, 3H), 6.89 (d, *J*

= 7.6, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.52 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 153.2, 140.9, 138.5, 130.9, 130.6, 128.5, 127.6, 127.4, 127.0, 126.5, 107.4, 67.2, 60.9, 56.3, 41.9, 24.7. IR: 3063, 2965, 2933, 2834, 1584, 1451, 1410, 1355, 1233, 1120, 1002, 761. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₀H₂₃NO₄Na⁺ 364.151 93; found 364.151 89.

1-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline 2-Oxide (10c). The title compound was prepared according to general procedure A from 3 (85 mg, 0.50 mmol) and methyl 4-bromobenzoate (118 mg, 0.55 mmol): 2 h; colorless crystals (117 mg, 76%). Mp: 128–129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18–8.10 (m, 2H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.31–7.20 (m, 2H), 7.20–7.10 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.52 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 166.7, 140.1, 136.9, 130.8, 130.3, 130.3, 130.1, 129.5, 128.7, 127.7, 127.1, 125.9, 67.4, 52.2, 41.8, 24.6. IR: 3183, 3050, 2974, 2889, 1711, 1660, 1481, 1363, 1278, 1177, 1110, 761. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₃Na⁺ 332.125 71; found 332.125 33.

Preparation of Deuterated MiPNO: 4-Deuterio-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-Oxide (*d*-1). In a CEM Discover 10 mL vial, racemic MiPNO 1 (0.543 g, 3.2 mmol) was dissolved in 1 mL of *d*₆-acetone. The sealed vial was heated at 140 °C for 30 min under microwave irradiation in a CEM Discover S-class apparatus (external surface sensor, maximum power 140 W, 2 min to reach set temperature, maximum pressure 6 bar), and then the solvent was evaporated to yield 0.545 g of pure *d*-1 (pale yellow solid). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.00 (s, 3H), 2.31 (hept, *J* = 7.0, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 7.1, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.55, 124.48 (t, *J* = 33), 93.88, 34.16, 26.19, 21.27, 15.89, 15.25. IR: 2972, 2803, 2300 (ν_{C-D}), 1701, 1542, 1265. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₈H₁₄DN₂O₂⁺ 172.119 08; found 172.119 18.

Kinetic Isotope Effect Experiments. Two experiments were conducted separately, one with nitron 1 (1 mmol) and one with the deuterated analogue *d*-1 (1 mmol). Both reactions were performed according to general procedure A, using 4-bromotoluene 6 and PdCl₂(PPh₃)₂ (0.2 mol %). The corresponding rate constants *k*_H and *k*_D were thus determined, and a *k*_H/*k*_D ratio of 3 was found.³⁸

Ab Initio Calculations. These calculations were performed using the same functional and basis set as Gorelsky and Fagnou²⁶ in order to have comparable data and accordingly a fruitful discussion. Density functional theory (DFT) calculations were performed using the Gaussian 03 program.⁴² The structures of all species were optimized at the B3LYP exchange-correlation (XC) level^{43,44} using the mixed double-/triple-ζ basis set (DZVP⁴⁵ on Pd and TZVP⁴⁶ on all other atoms). Tight SCF convergence criteria (10⁻⁸ au) were used for all calculations. Harmonic frequency calculations with the analytic evaluation of force gradients were used to determine the nature of the stationary points i.e. minima and transition states. See the Supporting Information for detailed results.

Synthesis of Enantiopure α-Methyl α-Arylglycine Esters. General Procedure. Methylation. The aryl nitron 7 was dissolved in anhydrous THF (20 mL) and cooled to 0 °C, and methylmagnesium chloride in THF (22 wt %, 3 equiv) was added. The mixture was then kept at room temperature. After 1 h, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (15 mL) was added, followed by ethyl acetate (60 mL) and water (15 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (60 mL). The gathered organic layers were washed with brine (60 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and filtered. The solvents were removed under reduced pressure to furnish the desired hydroxylamine product 11, which was used in the next step without further purification.

Reduction. The crude hydroxylamine 11 was suspended in glacial acetic acid (20 mL), and zinc dust (30 equiv) was added. The reaction mixture was heated for 3–7 h at 80 °C under sonication. The excess zinc was then filtered off and rinsed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure. A saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (30 mL) was added and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated, and evaporated under reduced pressure to yield the

imidazolidinone **13**, which was used in the next step without further purification.

Hydrolysis. In a 20 mL pressure vessel were introduced the imidazolidinone **13** and a 6 N aqueous solution of hydrochloric acid (5 mL). The reaction mixture was heated for the indicated time at 160 °C. After evaporation under reduced pressure, an equimolar mixture of amino acid hydrochloride **14** and methylamine hydrochloride was obtained, which was directly used in the next step.

Esterification. The mixture of amino acid hydrochloride **14** and methylamine hydrochloride was dissolved in MeOH (10 mL). Thionyl chloride (1.5 mL) was added at room temperature without cooling, and then the reaction mixture was heated for 3 h at reflux. The solvent was removed under reduced pressure, and ethyl acetate (10 mL) was added. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, eluent cyclohexane/AcOEt 10/0 to 0/10) to yield the amino ester **12**.

(R)-Methyl 2-Amino-2-p-tolylpropanoate (12a). The title compound was prepared according to the general procedure from **7a** (1.136 g, 4.4 mmol): yellow oil (560 mg; 66%). [α]_D²⁵ = -18.1° (c 5.1, MeOH) (lit.⁴⁷ [α]_D²⁰ = -19.8° (c 0.5, MeOH)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 141.3, 137.1, 129.2, 125.0, 60.5, 52.6, 27.5, 21.0. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₁H₁₆NO₂⁺ 194.117 56; found 194.117 48.

Characterization Data for Intermediates. (2*S*,*S**R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-*p*-tolyl-imidazolidin-4-one (**11a**): pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, *J* = 8.2, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0, 2H), 4.37 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (hept, *J* = 6.8, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 140.3, 137.0, 129.9, 126.6, 84.2, 69.3, 36.3, 25.8, 21.2, 20.3, 18.3, 18.0, 17.1. Anal. Calcd for C₁₆H₂₄N₂O₂: C, 69.54; H, 8.76; N, 10.14. Found: C, 69.59; H, 8.85; N, 10.13. Data for the crystal structure have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, reference no. CCDC 871605.

(2*S*,*S**R*)-2-Isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-*p*-tolyl-imidazolidin-4-one (**13a**): yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.2, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (hept, *J* = 6.8, 1H), 1.75 (broad s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.54 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.6, 141.8, 136.3, 128.7, 125.8, 78.8, 63.1, 35.0, 31.4, 26.1, 25.7, 21.0, 16.9, 16.8.

(*R*)-2-Amino-2-*p*-tolylpropanoic acid hydrochloride (**14a**). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.33 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 173.5, 140.4, 132.2, 130.0, 125.6, 61.6, 21.1, 20.2.

(R)-Methyl 2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)propanoate (12b). The title compound was prepared according to the general procedure from **7b** (1.232 g, 4.5 mmol): yellow oil (421 mg, 48%). [α]_D²⁵ = -36° (c 0.4, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.8, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.0, 155.8, 135.1, 126.5, 115.8, 60.2, 52.8, 26.9. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₀H₁₄NO₃⁺ 196.096 82; found 196.096 74.

Characterization Data for Intermediates. (2*S*,*S**R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-2,3,5-trimethylimidazolidin-4-one (**11b**): yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, *J* = 8.9, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.90 (hept, *J* = 6.7, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 172.3, 158.9, 135.5, 127.9, 113.7, 84.1, 69.1, 55.4, 36.3, 25.8, 20.3, 18.3, 17.9, 17.1. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₆H₂₅N₂O₃⁺ 293.185 97; found 293.185 82.

(2*S*,*S**R*)-2-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-2,3,5-trimethylimidazolidin-4-one (**13b**): yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 8.9, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.9, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.84 (hept, *J* = 6.7, 1H), 1.78 (broad s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.54 (d, *J* = 6.7, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ

174.7, 158.5, 137.1, 127.2, 113.4, 78.9, 63.0, 55.3, 35.1, 31.5, 26.2, 25.8, 17.0, 16.9.

(*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid hydrochloride (**14b**). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.02 (d, *J* = 8.8, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.8, 2H), 1.59 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 173.1, 156.5, 127.3, 127.1, 126.5, 115.8, 61.1, 20.8.

(S)-Methyl 2-Amino-2-(pyridin-3-yl)propanoate (12k). The title compound was prepared according to the general procedure from **7k** (1.018 g, 4.1 mmol): yellow oil (317 mg, 43%). [α]_D²⁵ = +32° (c 1.9, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (d, *J* = 2.2, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.8, 1.6, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.6, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 4.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 175.9, 148.7, 147.3, 139.5, 133.1, 123.1, 59.4, 52.8, 27.6. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₉H₁₃N₂O₂⁺ 181.097 15; found 181.097 14.

Characterization Data for Intermediates. (2*R*,*S**S*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-pyridin-3-ylimidazolidin-4-one (**11k**): yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.74–9.31 (br m, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.64–8.35 (br m, 1H), 8.12 (br. d, *J* = 7.8, 1H), 7.48–7.28 (br m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.93 (hept, *J* = 6.8, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.5, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 147.3, 147.2, 139.6, 136.0, 123.6, 84.5, 68.2, 36.1, 25.8, 21.6, 18.8, 17.3, 17.2. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₄H₂₂N₃O₂⁺ 264.170 65; found 264.170 73.

(2*R*,*S**S*)-2-Isopropyl-2,3,5-trimethyl-5-pyridin-3-ylimidazolidin-4-one (**13k**): colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (d, *J* = 2.2, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.6, 1.5, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.5, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 4.6, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.79 (hept, *J* = 6.7, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (broad s, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7, 3H), 0.47 (d, *J* = 6.8, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 148.2, 148.1, 140.2, 133.8, 122.8, 79.2, 61.9, 35.2, 32.2, 26.5, 25.8, 17.0, 16.9.

(*S*)-2-Amino-2-(pyridin-3-yl)propanoic acid hydrochloride (**14k**). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.80 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6, 1H), 8.53 (ddd, *J* = 8.4, 2.3, 1.3, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 5.9, 1H), 1.84 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 170.3, 144.8, 142.3, 139.8, 135.6, 128.0, 59.9, 21.7.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

Figures, tables, and CIF files giving ¹H and ¹³C NMR spectra for all new compounds, determination of optical purity for **12a**, KIE experiments, results of DFT calculations, and crystallographic data for compounds **7d**, **9b**, **10a**, and **11a**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: Pierre-Yves.Chavant@ujf-grenoble.fr (P.Y.C.); Veronique.Blandin@ujf-grenoble.fr (V.B.).

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Marta Carbó López and Dr. Maryse Thiverny for their support and Dr. Christian Philouze and Prof. Anne Milet for their assistance in X-ray analysis and ab initio calculations, respectively. We are grateful to Université Joseph Fourier and the CNRS for financial support.

■ REFERENCES

- (a) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.
- (b) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- (c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
- (d) Chiusoli, G. P.; Catellani, M.; Costa, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Maestri, G. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 456.
- (e) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 2009, 48, 9792. (f) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1074. (g) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, S094.
- (2) (a) Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7863. (b) Li, M.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1478. (c) Tobisu, M.; Hyodo, I.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12070.
- (3) Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2493.
- (4) Ackermann, L.; Barfüsser, S.; Kornhaass, C.; Kapdi, A. R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3082.
- (5) Yotphan, S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1511.
- (6) (a) Pandya, S. U.; Garcon, C.; Chavant, P. Y.; Py, S.; Vallée, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1806. (b) Pinet, S.; Pandya, S. U.; Chavant, P. Y.; Ayling, A.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1463. (c) Cantagrel, F.; Pinet, S.; Gimbert, Y.; Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694. (d) Burchak, O. N.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Py, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3021. (e) PraveenGanesh, N.; de Candia, C.; Memboeuf, A.; Lendvay, G.; Gimbert, Y.; Chavant, P. Y. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 2447.
- (7) MiPNO: abbreviation for 2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazole 3-oxide. (a) Thiverny, M.; Demory, E.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1266. (b) Thiverny, M.; Farran, D.; Philouze, C.; Blandin, V.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1274. (c) Thiverny, M.; Philouze, C.; Chavant, P. Y.; Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 864.
- (8) (a) Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3155. (b) Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291. (c) Campeau, L.-C.; Schipper, D. J.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3266. (d) Campeau, L.-C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J.-P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3276. (e) Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7781. (f) Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020.
- (9) (a) Duric, S.; Tzschucke, C. C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2310. (b) Fulton, J. R.; Glover, J. E.; Kamara, L.; Rowlands, G. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 433. (c) Ackermann, L.; Fenner, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 430. (d) Zhao, D.; Wang, W.; Lian, S.; Yang, F.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1337.
- (10) Andersson, H.; Sainte-Luce Banchelin, T.; Das, S.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3384.
- (11) (a) Abramovitch, R. A.; Shinkai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5265. (b) Loska, R.; Mąkosza, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2577. (c) Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4689. (d) Matsuoka, T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6451.
- (12) Zhao, H.; Wang, R.; Chen, P.; Gregg, B. T.; Min Hsia, M.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1872.
- (13) Grigor'ev, I. A. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Feuer, H., Ed.; Wiley-Interscience: Weinheim, Germany, 2008; Chapter 2.
- (14) Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496.
- (15) (a) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674. (b) Storr, T. E.; Baumann, C. G.; Thatcher, R. J.; De Ornellas, S.; Whitwood, A. C.; Fairlamb, I. J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5810. (16) Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (17) PdCl₂(PPh₃)₂ can also be used. (18) (a) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Leblanc, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9186. (b) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8138. (c) Beydoun, K.; Doucet, H. *ChemSusChem* **2011**, 4, 526. (19) Bonnett, R.; Brown, R. F. C.; Clark, V. M.; Sutherland, I. O.; Todd, A. J. *Chem. Soc.* **1959**, 2094. (20) (a) Bernotas, R. C.; Thomas, C. E.; Carr, A. A.; Nieduzak, T. R.; Adams, G.; Ohlweiler, D. F.; Hay, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1105. (b) Watson, T. J. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 406. (21) Data for the crystal structures of compounds **7d**, **9b**, and **10a** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (reference nos. CCDC 871602, 871603 and 871604, respectively). (22) Voinov, M. A.; Grigor'ev, I. A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 297. (23) See ref 9a and footnote 15 of ref 8f. (24) Reaction of 1,2-dibromobenzene with 1 equiv of (S)-**1** led in 1.5 h to a ca. 4/1/5 ratio of bis-nitron **7i**, monobromo mononitron product **7i'** and 1,2-dibromobenzene; operating at 100 °C with excess *o*-dibromobenzene did not change the product distribution. (25) (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27. (b) Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073. (c) Bhayana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3954. We gratefully acknowledge one of the reviewers for fruitful comments on XPhos. (26) Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8180. (27) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3066. (28) Wang, J.-X.; McCubbin, J. A.; Jin, M.; Laufer, R. S.; Mao, Y.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923. (29) (a) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315. (b) Garcia-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880. (c) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066. (30) For related deuterations of heterocycles in *d*₆-acetone see ref 15b and: (a) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450. (b) Rodriguez, A.; Moran, W. *Synthesis* **2009**, 650. (c) Sánchez, R. S.; Zhuravlev, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5824. (31) Wazeer, M. I. M.; Perzanowski, H. P.; Qureshi, S. I.; Al-Murad, M. B.; Ali, S. K. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7229. (32) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658. (33) See ref 32 and references cited therein. (34) Tan, Y.; Barrios-Landeros, F.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3683. (35) (a) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406. (b) Recent approach: Jones, E. P.; Jones, P.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1570. (36) Data for the crystal structure of compound **11a** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (reference no. CCDC 871605). (37) Other unhindered Grignard reagents (EtMgCl, vinylMgBr) react with analogous yields and high stereoselectivities. We are currently investigating the scope and limitations of such additions. (38) See the Supporting Information. (39) Oh, Y. S.; Kotani, S.; Sugiyama, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1833. (40) Pedersen, D. S.; Rosenbohm, C. *Synthesis* **2001**, 2431. (41) Hoenke, C.; Bouyssou, T.; Tautermann, C. S.; Rudolf, K.; Schnapp, A.; Konetzki, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6640. (42) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.

Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision B.04*; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

(43) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

(44) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785.

(45) Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560.

(46) Schafer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.

(47) Ferron, L.; Guillen, F.; Coste, S.; Coquerel, G.; Cardinaël, P.; Schwartz, J.; Paris, J.-M.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6036.

Résumé

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la préparation d'esters arylboroniques issus de l'hexylène glycol et porteurs de substituants électroattracteurs. Nous avons d'abord étudié la borylation catalysée au palladium d'halogénures d'aryle pauvres en électrons par MPBH, substitut économique du PinBH. Il s'est avéré que MPBH était moins performant sur ce type de substrats que le PinBH. Nous nous sommes alors tournés vers une borylation par un échange iode/magnésium avec piégeage *in situ* par le borate MPBOⁱPr. Cette méthode nous a permis de boryler des iodures d'aryle pauvres en électrons, porteurs de groupes fonctionnels sensibles, de manière propre et sécurisée (pas d'accumulation de magnésien). Elle s'avère applicable à grande échelle (kilogramme).

Ces esters arylboroniques ont ensuite été engagés dans des réactions d'addition sur des nitrones, sans succès. Cela nous a amené à développer une nouvelle réaction : l'arylation directe de nitrones cycliques par des halogénures d'aryle. Au cours de l'étude, nous avons démontré l'effet d'accélération de deux additifs introduits en quantité catalytique : un sel de cuivre et l'acide pivalique. Les réactions sont ainsi rapides et propres, et s'appliquent à des iodures, bromures ou chlorures (hétéro)aromatiques très variés. Pour finir, nous avons effectué une étude mécanistique qui nous a permis de proposer deux mécanismes, selon l'additif mis en jeu.

Abstract

The first part is focused on the preparation of arylboronic esters derived from hexylene glycol, and bearing electron-withdrawing substituents. We studied the palladium catalyzed borylation of electron-poor aryl halides with MPBH, an economic substitute for PinBH. MPBH, however, was found less efficient than PinBH. Next, a borylation through iodine/magnesium exchange with *in situ* trapping by the borate MPBOⁱPr was developed. This method allowed the borylation of aryl iodides carrying electron-withdrawing and sensitive substituents, cleanly and safely (no accumulation of organomagnesium species), and scale up was possible (kilogram scale).

Our attempts to use these arylboronic esters in addition reaction onto nitrones were unsuccessful. This led us to develop a new reaction: the direct arylation of cyclic nitrones with aryl halides. The coupling is dramatically accelerated by catalytic amounts of either a copper salt or pivalic acid. The reactions are fast and clean, and various (hetero)aryl iodides, bromides and chlorides can be used. Last, a mechanistic study allowed us to propose a mechanism for each additive.