UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse de doctorat

présentée par

Cathleen PIERRE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Chimie Organique de l'Université Lyon 1

SYNTHESES DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE CATALYSEE PAR LE PALLADIUM

Le 19 octobre 2012

Thèse dirigée par le Professeur O. Baudoin

N° ordre : 207-2012

COMMISSION D'EXAMEN:

Pr. Florence POPOWYCZ, Examinateur
Pr. François-Xavier FELPIN, Rapporteur
Pr. E. Peter KUNDIG, Rapporteur
Pr. Olivier BAUDOIN, Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse de doctorat

présentée par

Cathleen PIERRE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Chimie Organique de l'Université Lyon 1

SYNTHESES DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE CATALYSEE PAR LE PALLADIUM

Le 19 octobre 2012

Thèse dirigée par le Professeur O. Baudoin

COMMISSION D'EXAMEN:

Pr. Florence POPOWYCZ, Examinateur
Pr. François-Xavier FELPIN, Rapporteur
Pr. E. Peter KUNDIG, Rapporteur
Pr. Olivier BAUDOIN, Directeur de thèse

SYNTHESES DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE CATALYSEE PAR LE PALLADIUM

Résumé de la thèse :

La synthèse de produits complexes se doit de prendre en compte de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces, dont la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène. Dans ce contexte, la catalyse homogène par les métaux de transition s'est avérée performante, tout en contrôlant la régio- et la chimiosélectivité de la réaction. Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit témoignent de l'efficacité de cette stratégie pour la construction rapide de complexité moléculaire.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de précurseurs chlorés, ce qui a permis d'étendre significativement le champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire pallado-catalysée. Ces travaux ont conduit à la synthèse de nombreux hétérocycles, difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse plus traditionnelles. Dans un deuxième temps, le développement d'une méthodologie de double arylation C-H nous a permis de synthétiser des molécules polycycliques aux squelettes originaux. Une seule et même espèce catalytique permet dans ce cas de réaliser les deux opérations d'activation C-H avec succès.

Par la suite, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser des composés énantio-enrichis par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire asymétrique. Pour cela, les ligands chiraux de type phosphépine se sont avérés particulièrement performants, et induisent des énantiosélectivités prometteuses.

Enfin, notre attention s'est portée vers la synthèse de polycycles par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante. Les résultats encourageants obtenus apparaissent comme une preuve de concept dans ce domaine, où très peu de travaux de recherche ont été rapportés.

Mots-clefs :

Fonctionnalisation C-H, activation C-H, arylation C-H, catalyse organométallique, chloroarènes, benzocyclobutènes, indanes, indolines, hétérocycles, activation C-H asymétrique, phosphépines, palladium.

Laboratoire de Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques, Université Claude Bernard, Lyon 1, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire, UMR CNRS 5246, Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

SYNTHESIS OF POLYCYCLIC MOLECULES BY INTRAMOLECULAR PALLADIUM-CATALYZED C(sp^3)-H ARYLATION

Abstract :

The direct functionalization of C-H bonds constitutes a faster and more « atom-economical » synthetic approach. This concept is gradually modifying organic chemistry, because it provides chemists of both academic and industrial worlds with new disconnection strategies, giving access to molecules of original structures and properties in a more efficient and ecological manner.

In this context, we first investigated the extension of the intramolecular palladium-catalyzed C(sp^3)-H arylation, by using aryl chlorides as coupling partners. This methodology was applied to the synthesis of fused valuable five-membered carbocycles and heterocycles.

A further part of this work focused on the synthesis of polycyclic molecules by double C-H arylations. Interestingly, a single batch of catalyst was able to perform both operations in one pot, which indicates that this concept can be used for the rapid construction of molecular complexity.

Then, we focused our efforts on the enantioselective synthesis of indanes and heterocyclic analogues by intramolecular C(sp^3)-H arylation. The employment of a chiral binepine ligand plays a key role in this palladium-catalyzed process to achieve moderate to high stereoinduction.

Finally, our work was devoted to the construction of fused thiophenes by intramolecular Pd^{II}-catalyzed deshydrogenative C(sp^3)–H arylation.

Keywords :

C-H functionalization, C-H activation, C-H arylation, organometallic catalysis, chloroarenes, benzocyclobutenes, indanes, indolines, heterocycles, double C-H arylation, asymmetric C-H activation, phosphepines, palladium (0), palladium (2).

Laboratoire de Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques, Université Claude Bernard, Lyon 1, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire, UMR CNRS 5246, Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier dans un premier temps le professeur Olivier Baudoin pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire à l'occasion de mon stage de master puis pour ces trois années de thèse. Sa disponibilité, ses encouragements et son engagement scientifique m'ont permis de rester motivé et de persévérer malgré les difficultés rencontrées.

Je tiens également à remercier les différentes personnes avec qui j'ai travaillé au laboratoire pendant ces quatre années.

Tout d'abord Ralice qui m'a encadré pendant mon stage de master et avec qui j'ai passé d'excellents moments dans notre laboratoire, entre travail, rigolade, bavardage et petite danse. Je me souviendrais également de nos séances d'entrainement à la tête d'or en vue du cross du Mont-Blanc de 2009, où on en a tellement bavé qu'on a décidé de se réinscrire l'année d'après... J'espère aussi que mon soutien t'aura aidé à terminer ta thèse dans les meilleures conditions.

Comment écrire ces remerciements sans parler de Ludivine ? Un grand merci pour ton sourire, ta bonne humeur et toi joie de vivre. Je me souviendrais longtemps de tous les bons moments que l'on a partagé ensemble lors des CC times, des pauses lady gaga ou encore lorsque que tu nous a montré les premières photos du micro dindon. Je voulais également te remercier pour l'aide que tu m'as apporté lors de ma recherche de post-doc aux Etats-Unis.

Bien sur un grand merci à Mathieu, Wikirouquin, Dupont qui m'a accompagné (et supporté) pendant ces trois années. Je pense que l'on s'est énormément soutenu ce qui a certainement rendu cette thèse plus facile. Merci pour tous les moments de rigolade et merci aussi à la « pire fan de Beyoncé » qui aura illuminé de nombreuses journées au laboratoire.

Merci à Nico allias maniakuss qui a débarqué dans mon laboratoire en novembre 2010 et qui a décidé de ranger ce qui était déjà rangé… Merci pour ton sens de l'humour, tes talents d'imitateur (Dr. House, la pequeña etc.), et pour ton investissement lors du projet sur l'énantio. J'en profite au passage pour remercier « St » Joseph qui nous a sauvé lors de notre dernière analyse HPLC.

Je voudrais également remercier Anne-Sophie (la baronne) pour sa bonne humeur, son honnêteté et sa franchise. Bon courage pour la suite de ta thèse et j'espère revenir dans deux ans pour ta soutenance.

Je remercie également les anciens membres du laboratoire, Julien, Virginie et Michael. Merci aussi aux plus jeunes, Sam (l'abus d'alcool est dangereux pour la santé), Philipp, Anthony, Paolo et Laura. Je vous souhaite plein de réussite dans vos travaux de recherche.

Un grand merci à Lydie Ruiz, notre maman du labo.

Merci aux doctorants et permanent des autres labo pour la bonne humeur qu'ils ont apporté lors des pauses déjeuner et des débats parfois animés, Pento (David comment déjà ?), cousin Vidal, Julie, Ludo, Damien, Sam, Anne-So (Simone), Agnès et les autres.

Un immense merci à mes parents sans qui je n'écrirais pas ces remerciements aujourd'hui. Merci pour leur soutien, leur confiance, leur amour et leur gentillesse.

Enfin, merci à Grégoire…

ABREVIATIONS

A	Ac	Acétyle
	Agos-x	Complexes agostiques
	AIBN	Azobisisobutyronitrile
	Aq.	Aqueux
	Ar	Aryle
B	BCB	Benzocyclobutène
	BINAP	2,2’-Bis(diphénylphosphino)-1,1’-binaphtyl
	BINOL	1,1’-Binaphtalene-2,2’-diol
	Bn	Benzyle
	BQ	1,4-Benzoquinone
	br	Broad
	Bz	Benzoyle
C	cat.	Quantité catalytique
	CI	Ionisation chimique
	CMD	Mécanisme concerté de métallation-déprotonation
	Cod	Cycloocta-1,5-diène
	COSY	Correlation Spectroscopy
	Cp	Cyclopentadiényle
	Cy	Cyclohexyle
	Cyc-x	Palladacycles
	Cyp	Cyclopentyle
	Cyhex	Cyclohexane
D	d	Doublet
	DavePhos	2-(dicyclohexylphosphino)-2’-(N,N-diméthylamino)biphényl
	dba	Dibenzylidèneacétone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DCM	Dichlorométhane
	DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
	DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

	DFT	Density Functional Theory
	DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
	dias	Diastéréoisomère
	DIOP	4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane
	DMA	*N*,*N*-diméthylacétamide
	DMAP	4-*N*,*N*-diméthylaminopyridine
	DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxide
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(*1H*)-pyrimidone
	dppm	1,1-Bis(diphenylphosphino)methane
	DuPhos	1,2-Bis(2,5-diethylphospholano)benzene
	δ	déplacement chimique
E	EI	Electronic Impact
	équiv. ou eq	Nombre d'équivalent
	ESI	Electrospray Ionisation
	Et	Ethyle
F	F-TOTP	Tris(5-fluoro-2-methylphenyl)-phosphane
G	GC/MS	Gas Chromatography/Mass Spectrometry
	GD	Groupement Directeur
	GF	Groupement Fonctionnel
	GP	Groupement Partant ou Groupement Protecteur
H	h	Heure
	HMBC	Heteronuclear Multiple Coherence
	HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
I	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-*2H*-imidazol-2-ylidene
	^{i}Pr	Isopropyle
	IR	Infrared
J	JohnPhos	2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényl
	JosiPhos	1-(2-(Dicyclohexylphosphino)ferrocenyl)ethyldicyclohexylphosphine
K	KenPhos	2'-(dicyclohexylphosphino)-*N*,*N*-dimethyl-(1,1'-binaphthalen)-2-amine

L	L	Ligand
	L*	Ligand énantiopure
	LDA	Lithium-di-*iso*-propylamide
M	M	Métal
	m	multiplet
	m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoïque
	Me	Méthyle
	Mes	Mésityle
	MOM	Méthoxyméthyle
	MP	Melting Point
	Ms	Mésyle
	MTPA	Méthoxytrifluoromethylphenylacetic acid
N	NBS	*N*-bromosuccinimide
	NHC	*N*-heterocyclic carbenes
	NMP	*N*-méthyl-2-pyrrolidinone
	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
	NOESY	Nuclear Overhauser Spectroscopy
O	Oxone	Potassium peroxomonosulfate ($2KHSO_5$, $KHSO_4$, K_2SO_4)
P	Ph	Phényle
	Piv	Pivaloyle
	ppm	Partie par million
	Py	Pyridine
Q	q	Quartet
R	r.d.	Ratio diastéréoisomérique
	Rdt	Rendement
	r.e.	Ratio énantiomérique
	R*f*	Rapport frontal
	RMN	Résonance magnétique nucléaire
	RT	Room Temperature
S	s	Singulet
	sept	Septuplet
	SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidine
	SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2’,6’-diméthoxy-1,1’-biphényl

T	TA	Température ambiante
	TBAB	Tetra-*n*-butylammonium bromide
	TBAF	Tetra-*n*-butylammonium fluoride
	^{t}Bu	*tert*-butyle
	Tf	Trifluorométhanesulfonate
	TFA	Acide trifluoroacétique
	THF	Tétrahydrofurane
	TLC	Thin Layer Chromatography
	TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
	TMS	Triméthylsilyle
	Tol	Tolyle
	Ts	Tosyle
	TSCC-x	Etats de transition pour l'élimination réductrice
	TSCH-x	Etats de transition du processus CMD
X	XPhos	2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphényl

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS **11**

TABLE DES MATIERES **15**

CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE ET TRAVAUX DU LABORATOIRE **19**

1. INTRODUCTION GENERALE ET CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE **21**

1.1. GENERALITES 21

1.1.1. Activation vs Fonctionnalisation *21*

1.1.2. Activation C(sp^3)-H organométallique *22*

1.1.3. Différentes stratégies de métallation *23*

1.2. ACTIVATION C(sp^3)-H DIRIGEE PAR UNE ETAPE D'ADDITION OXYDANTE 24

1.2.1. Réactions tandems initiées par une étape d'activation C(sp^3)-H *25*

1.2.2. Activation C(sp^3)-H initiée par une étape de carbopalladation *29*

1.2.3. Cyclisation directe par activation C(sp^3)-H *32*

1.2.4. Le mécanisme CMD (Concerted Metalation Deprotonation) *40*

2. TRAVAUX DU LABORATOIRE **45**

2.1. SYNTHESE D'OLEFINES 45

2.1.1. Découverte de la réaction et premières optimisations *45*

2.1.2. Etude mécanistique *46*

2.1.3. Extension aux précurseurs nitriles *48*

2.1.4. Synthèse du vérapamil *49*

2.2. SYNTHESE DE CARBOCYCLES 50

2.2.1. Synthèse d'indanes *50*

2.2.2. Synthèse de benzocyclobutènes (BCB) *51*

RESULTATS ET DISCUSSIONS **59**

1. ACTIVATION C(sp^3)-H DE DERIVES CHLORES **61**

1.1. OBJECTIF 61

1.2. SYNTHESE DE CARBOCYCLES 63

1.2.1. Synthèse de benzocyclobutènes *63*

1.2.2. Synthèse de carbocycles à 5 chaînons *71*

1.2.3. Etude de la régiosélectivité et diastéréosélectivité de l'activation C-H *73*

1.3. SYNTHESE D'HETEROCYCLES 79

1.3.1. Indolines et dihydrobenzofuranes *79*

1.3.2. Indanones *81*

1.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 81

1.5. PARTIE EXPERIMENTALE 85
1.5.1. General informations *85*
1.5.2. General procedures *86*
*1.5.3. Synthesis of compounds **1.x*** *87*
2. SYNTHESE DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR REACTION DE DOUBLE ACTIVATION C-H 105
2.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE 105
2.1.1. Activations C(sp^2)-H multiples via une étape de carbopalladation *105*
2.1.2. Activations C(sp^2)-H multiples via une étape de métallation ortho-dirigée *107*
2.1.3. Double activation C(sp^2)-H directe *108*
2.1.4. Double arylation C(sp^2)/C(sp^3)-H *111*
2.1.5. Arylations C(sp^3)-H multiples *112*
2.2. DOUBLE ARYLATION INTERMOLECULAIRE C(SP^2)-H/INTRAMOLECULAIRE C(SP^3)-H 113
2.2.1. Double arylation C-H de dérivés thiophéniques *113*
2.2.2. Application au motif furane *118*
2.2.3. Essais infructueux *120*
2.3. DOUBLE ARYLATION INTRAMOLECULAIRE 125
2.3.1. Double arylation intramoléculaire C(sp^2)-H/C(sp^3)-H *125*
2.3.2. Double arylation intramoléculaire C(sp^3)-H *130*
2.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 132
2.5. PARTIE EXPERIMENTALE 133
2.5.1. General procedures *133*
*2.5.2. Synthesis of compounds **2.x*** *133*
3. ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE ASYMETRIQUE 173
3.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE 173
3.1.1. Activation C(sp^3)-H asymétrique intermoléculaire dirigée par un groupement directeur 173
3.1.2. Synthèse asymétrique de composés de type indoline par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire *175*
3.2. VERS LA SYNTHESE DE MOLECULES POLYCYCLIQUES ENANTIO-ENRICHIES PAR ARYLATION C(SP^3)-H ASYMETRIQUE INTRAMOLECULAIRE 180
3.2.1. Objectif *180*
3.2.2. Criblage de ligands chiraux *181*
3.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles *184*
3.2.4. Optimisation de la structure du ligand *188*
3.2.5. Champ d'application de la réaction *194*

3.3. TENTATIVE DE SYNTHESE D'OLEFINES ENANTIO-ENRICHIES PAR ACTIVATION C(SP^3)-H ASYMETRIQUE 199
3.3.1. Objectif et intérêt en synthèse totale de la réaction de déshydrogénation asymétrique 199
*3.3.2. Synthèse énantiosélective d'oléfines par réaction de déshydrogénation asymétrique du substrat ester **3.43*** *201*
3.3.3. Synthèse énantiosélective d'oléfines par réaction de déshydrogénation asymétrique de dérivés nitriles. *206*
3.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 209
3.5. PARTIE EXPERIMENTALE 213
3.5.1. General procedure *213*
*3.5.2. Synthesis of compounds **3.x*** *213*
3.6. ANNEXE 239

4. ARYLATION C(sp^3)-H DESHYDROGENANTE INTRAMOLECULAIRE PD^{II}-CATALYSEE 241
4.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE 242
4.1.1. Synthèse de dérivés pyrroliques par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}- catalysée 242
4.1.2. Synthèse d'indolines par amidation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée. *243*
4.1.3. Synthèse de benzolactones par activation C(sp^3)-H deshydrogénante Pd^{II}-catalysée ... *244*
4.2. ARYLATION C(SP^3)-H DESHYDROGENANTE INTRAMOLECULAIRE DE THIOPHENES CATALYSEE PAR UN COMPLEXE DE PD^{II} 246
4.2.1. Objectif *246*
4.2.2. Choix du précurseur réactionnel *247*
4.2.3. Couplages deshydrogénants de dérivés thiophéniques Pd^{II}-catalysée *249*
4.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles *250*
4.2.5. Modification de la structure du précurseur réactionnel et champ d'application de la réaction *258*
*4.2.6. Tentatives d'isolement d'un complexe de palladation en C-2 du thiophène **4.3*** *267*
4.3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 269
4.4. PARTIE EXPERIMENTALE 273
4.4.1. General procedure *273*
*4.4.2. Synthesis of compounds **4.x*** *273*

CONCLUSION GENERALE 295

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 297

CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE ET TRAVAUX DU LABORATOIRE

1. INTRODUCTION GENERALE ET CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. GENERALITES

1.1.1. Activation vs Fonctionnalisation

Sous l'influence toujours plus pressante de l'industrie chimique et pharmaceutique, et dans des secteurs de recherche de plus en plus orientés vers des procédés synthétiques de pointe, les concepts « *d'économie d'atomes* » et « *d'économie d'étapes*» ont récemment fait leur apparition. La synthèse de produit complexe par voie chimique se doit de prendre en compte de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces, dont la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène. Contrairement à une méthode plus traditionnelle, qui vise à fonctionnaliser une molécule en transformant un groupement fonctionnel préexistant **GF_1** en groupement souhaité **GF_2**, la fonctionnalisation C-H transforme une liaison carbone-hydrogène **C-H** non activée d'une molécule organique en groupement fonctionnel **GF_2** (Schéma 1).

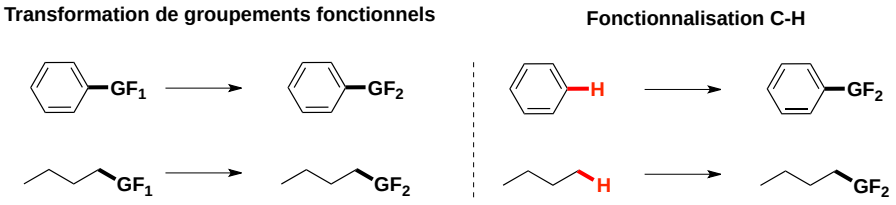


Schéma 1. Fonctionnalisation C-H d'aryles et d'alkyles

Du fait de l'abondance des liaisons C-H et de leur faible réactivité (dissociation d'un hydrogène d'une molécule de méthane de l'ordre de 104 kcal.mol^{-1}), les nouvelles méthodologies développées pour la fonctionnalisation C-H se doivent d'être régiosélectives et chimiosélectives.

Dans ce contexte, la catalyse homogène par les métaux de transition s'est avérée comme étant un outil performant pour la fonctionnalisation C-H tout en contrôlant la régio- et la chimiosélectivité de la réaction. Les premiers travaux rapportés dans les années 1960 dans ce domaine concernent l'isolation de complexes organométalliques issus d'une étape de fonctionnalisation C-H d'un des ligands coordiné au métal (Figure 1).[1,2]

[1] J.P. Kleiman, M. Dubeck, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.
[2] J. Chatt, J.M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843-845.

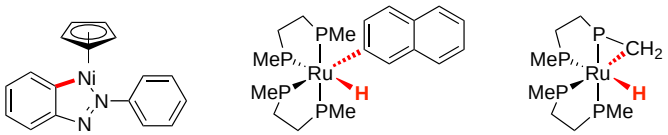


Figure 1. Complexes issus de l'activation de laissons C(sp^2)-H ou C(sp^3)-H

Par la suite, il faut attendre les années 1990 pour voir apparaître dans la littérature les premiers exemples de fonctionnalisation C-H impliquant une quantité catalytique de métal.[3]

1.1.2. Activation C(sp^3)-H organométallique

R. Crabtree distingue deux approches différentes concernant les mécanismes de coupures de liaisons C-H.[4] « L'approche organométallique » impliquant la création d'une liaison carbone métal et « l'approche par la chimie de coordination », calquée sur le mode d'oxydation sélective des alcanes par action d'enzymes, où l'alcane interagit avec un ligand hautement réactif d'un complexe métallique (carbène[5], nitrène[6], oxo[7,8]) (Schéma 2). Le développement de telles méthodologies ouvre de nouvelles voies de synthèse plus efficaces pour la construction de structures originales.[9]

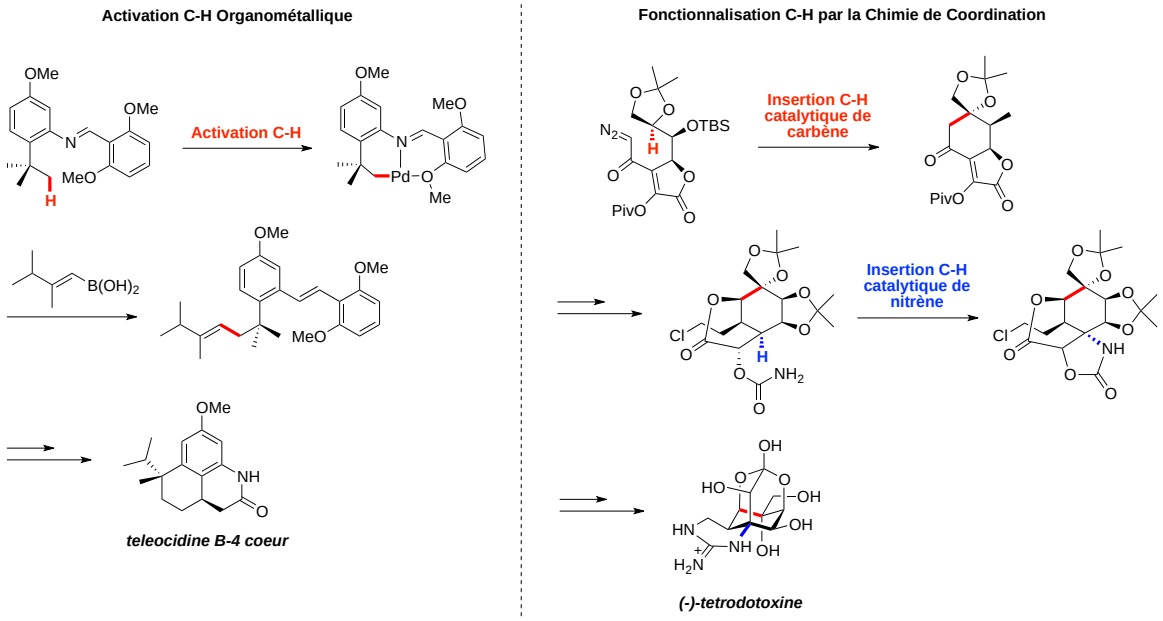


Schéma 2. Application en synthèse totale de deux approches différentes pour la fonctionnalisation C-H.

---

[3] F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101.
[4] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.
[5] H. M. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.
[6] F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Comm.* **2009**, 5061-5074.
[7] M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2740-2742.
[8] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.
[9] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72.

Par la suite, M. Sanford différencie ces deux mécanismes en utilisant l'expression de coupure de liaison C-H dans « la sphère de coordination interne » ou dans « la sphère de coordination externe » du métal (Schéma 3).[8]

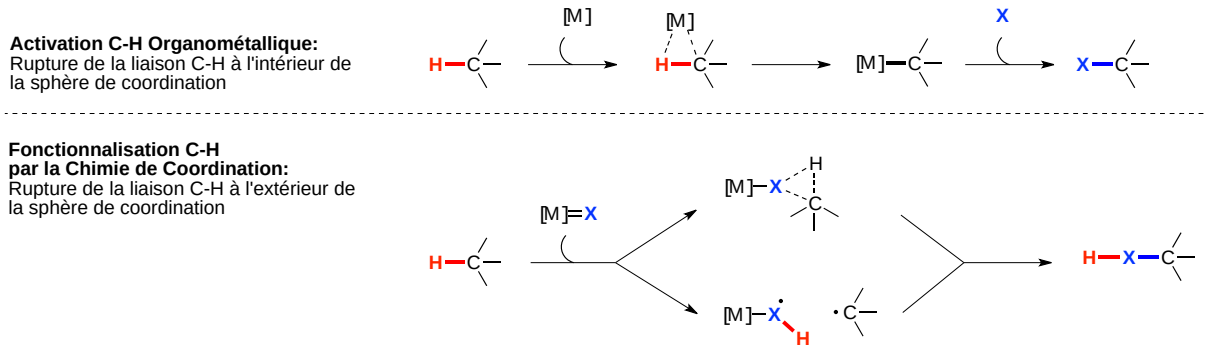


Schéma 3. Fonctionalisation C-H en sphère de coordination interne ou externe du métal

Les deux approches décrites précédemment présentent des sélectivités très différentes. Le mécanisme impliqué lors de la rupture de la liaison C-H en sphère interne du métal favorise la fonctionnalisation des liaisons C-H les moins substituées. En revanche, le mécanisme en sphère externe permet principalement la fonctionnalisation des liaisons C-H portées par des carbones tertiaires ou en α de groupements donneurs.[10]

Tout au long de ce manuscrit, les travaux présentés feront appel à la notion d'activation C-H. Le terme « activation C-H » a souvent été utilisé dans la littérature comme un synonyme de « fonctionnalisation C-H par les métaux de transition ». Cette définition assez générale a été précisée par J. Labinger, J. Bercaw et A. Shilov avec l'utilisation de l'expression « activation C-H organométallique » où la rupture de la liaison C-H a lieu dans la sphère interne du métal impliquant la création d'une liaison σ M-C (Métal-Carbone).[11,12]

1.1.3. Différentes stratégies de métallation

Dans le cadre de l'activation C-H organométallique, la rupture de la liaison carbone hydrogène est facilitée par la précomplexation du substrat au métal. Trois différentes stratégies sont possibles concernant l'étape de métallation (Schéma 4). Le susbstrat peut se lier *via* un groupement directeur (**GD**) qui peut être un hétéroatome ou une insaturation. Dans ce cas le substrat est un ligand neutre (ligand L) et ne modifie pas le degré d'oxydation du

[10] H. Davies, J. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417-424.
[11] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514.
[12] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.

métal. Un substrat possédant un groupement partant (**GP**) de type halogène (Cl, Br, I) ou pseudo-halogène (OTf) conduit quant à lui à la métallation *via* une étape d'addition oxydante.

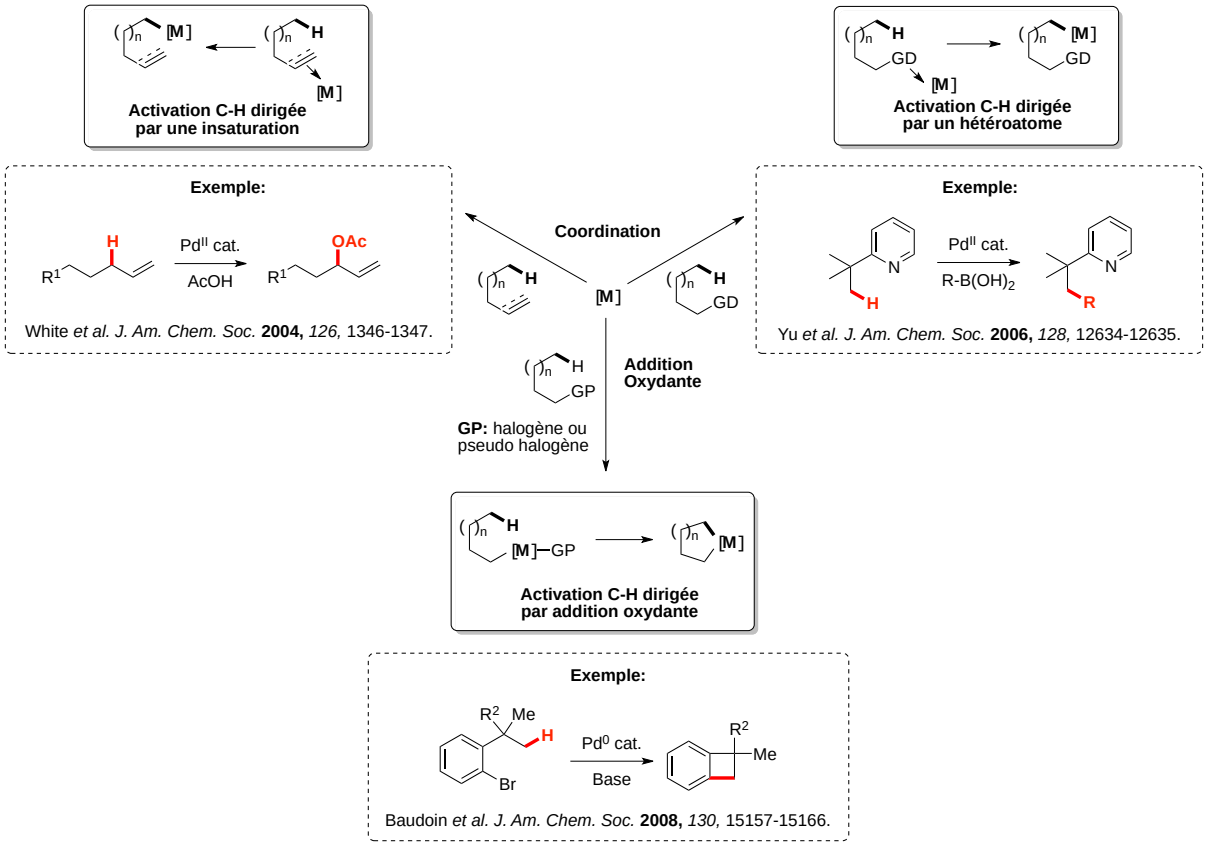


Schéma 4. Différentes stratégies mises en œuvre pour l'étape de métallation

Pour plus d'adéquation avec les travaux réalisés au laboratoire, l'étude bibliographique qui suit portera uniquement sur l'activation C-H initiée par une étape d'addition oxydante. L'activation C-H dirigée par une insaturation ne sera pas discutée et nous reviendrons brièvement sur l'activation C-H dirigée par un hétéroatome dans la partie *résultats et discussions*. On se limitera également à l'activation de liaisons C(sp^3)-H de groupements alkyles, ce qui représente un défi majeur à surmonter du fait de leur faible réactivité comparativement aux liaisons C(sp^2)-H.

1.2. ACTIVATION C(SP^3)-H DIRIGEE PAR UNE ETAPE D'ADDITION OXYDANTE

L'étape d'addition oxydante de la liaison C-X sur le palladium, suivie de l'activation C(sp^3)-H assistée par la base, conduit à un palladacycle intermédiaire (Schéma 5, Voie **A**). Ce dernier peut subir plusieurs transformations qui mènent à la formation de composés cycliques *via* une étape d'insertion ou d'élimination réductrice, ou à la formation d'oléfines *via* une étape de β–H élimination. Des hydrocarbures fonctionnalisés peuvent également être obtenus après une

étape de transmétallation. On note également que l'étape d'activation C-H peut avoir lieu à la suite d'une réaction de carbopalladation intramoléculaire ou intermoléculaire (Schéma 5, Voie **B**).

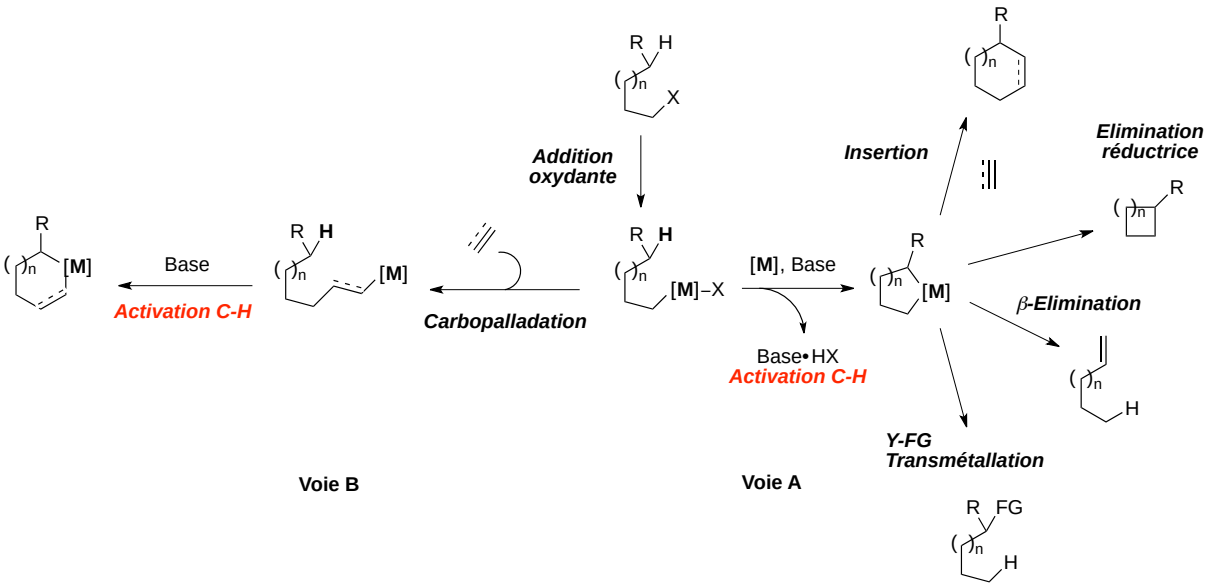


Schéma 5. Activation C-H dirigée par l'addition oxydante

1.2.1. Réactions tandems initiées par une étape d'activation C(sp^3)-H

1.2.1.1. Exemples pionniers

Les travaux précurseurs dans ce domaine ont été rapportés en 1992 par le groupe de G. Dyker. Ils concernent la formation de molécules polycycliques, par un procédé domino, initiée par une étape d'activation C(sp^3)-H du groupement méthoxy (Schéma 6).[13,14]

[13] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023-1025.
[14] G. Dyker, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739-742.

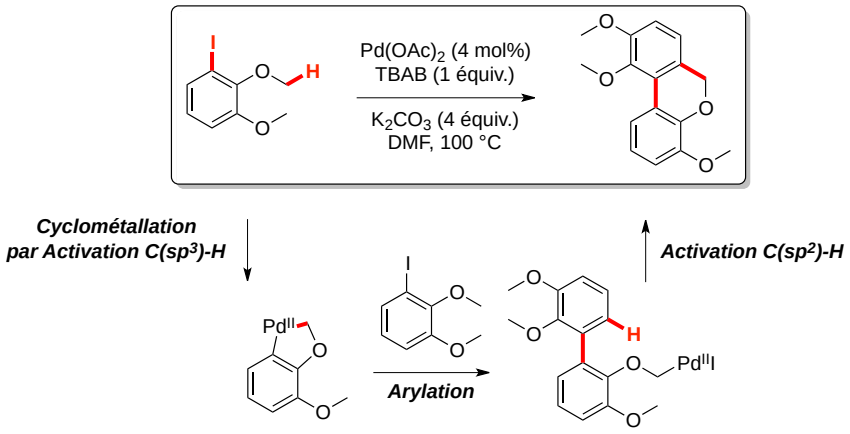


Schéma 6. Dimérisation du 1-iodo-2,3-diméthoxybenzène catalysée par le palladium

Par la suite, des dérivés de type benzocyclobutène ont été synthétisés utilisant un procédé analogue. Dans ce cas, l'alkylpalladium **B**, issu de l'arylation intermoléculaire du palladacycle **A**, conduit après activation C(sp^2)-H au benzocyclobutène.[15]

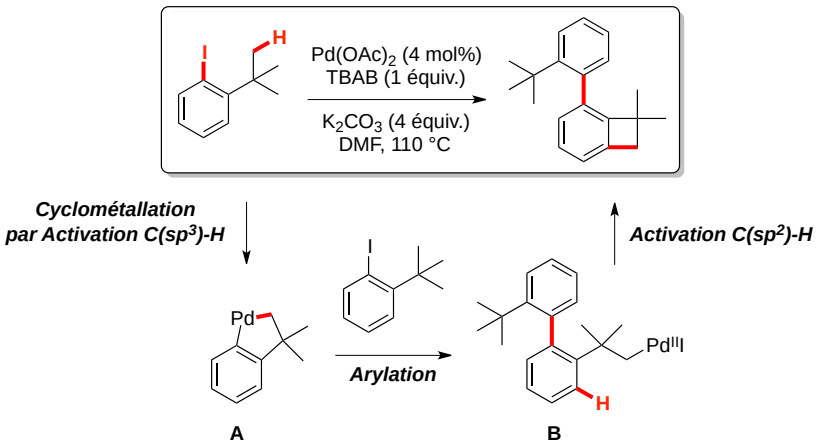


Schéma 7. Formation de benzocyclobutène initiée par une étape d'activation C(sp^3)-H

Ces métallacycles formés par activation C(sp^3)-H peuvent également être couplés avec des halogénures de vinyle, où l'alkyle palladium généré est ensuite engagé dans une étape de carbopalladation de la double liaison.[16]

1.2.1.2. Couplage croisé initié par une étape d'activation C(sp^3)-H

En 2005, le groupe de S. Buchwald a réalisé une étude prouvant l'efficacité du nouveau ligand S-Phos dans les couplages de Suzuki-Miyaura. Ceci permet de coupler un large pannel d'aryles : hétéroaromatiques, électroniquement riches ou pauvres et plus ou moins encombrés

[15] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103-105.
[16] G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426-6428.

stériquement.[17] Afin de déterminer les limites de l'encombrement stérique toléré par cette réaction, les précurseurs disubstitués par des groupements *tert*-butyles en ortho de l'halogène ont été engagés en réaction. Dans ce cas, le produit de couplage direct n'est pas observé. En revanche, des dérivés issus d'une séquence réactionnelle domino impliquant une étape d'activation C(sp^3)-H suivie par une transmétallation sont isolés (Schéma 8).

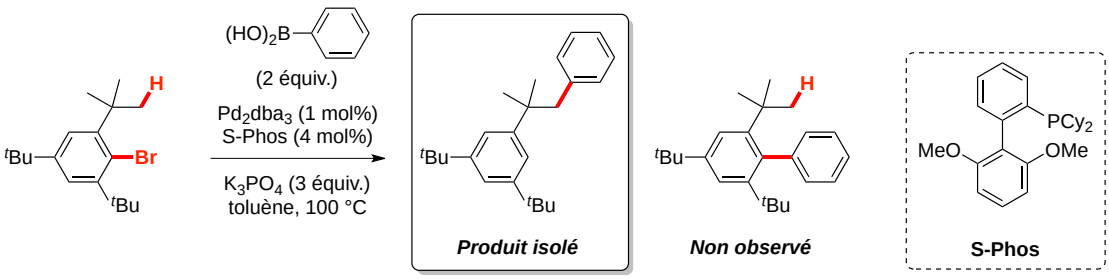


Schéma 8. Conditions réactionnelles pour la réaction tandem activation C(sp^3)-H/couplage de Suzuki-Miyaura

Le mécanisme suivant explique la formation exclusive du produit issu de l'arylation C(sp^3)-H d'un des groupements *tert*-butyles (Schéma 9). En effet, après l'étape d'addition oxydante, l'activation C(sp^3)-H conduit à un palladacycle à 5 chaînons. L'espèce alkylpalladium générée par protonation de la position C(sp^2)-Pd conduit après couplage de Suzuki-Miyaura au produit observé.

[17] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 4685-4696.

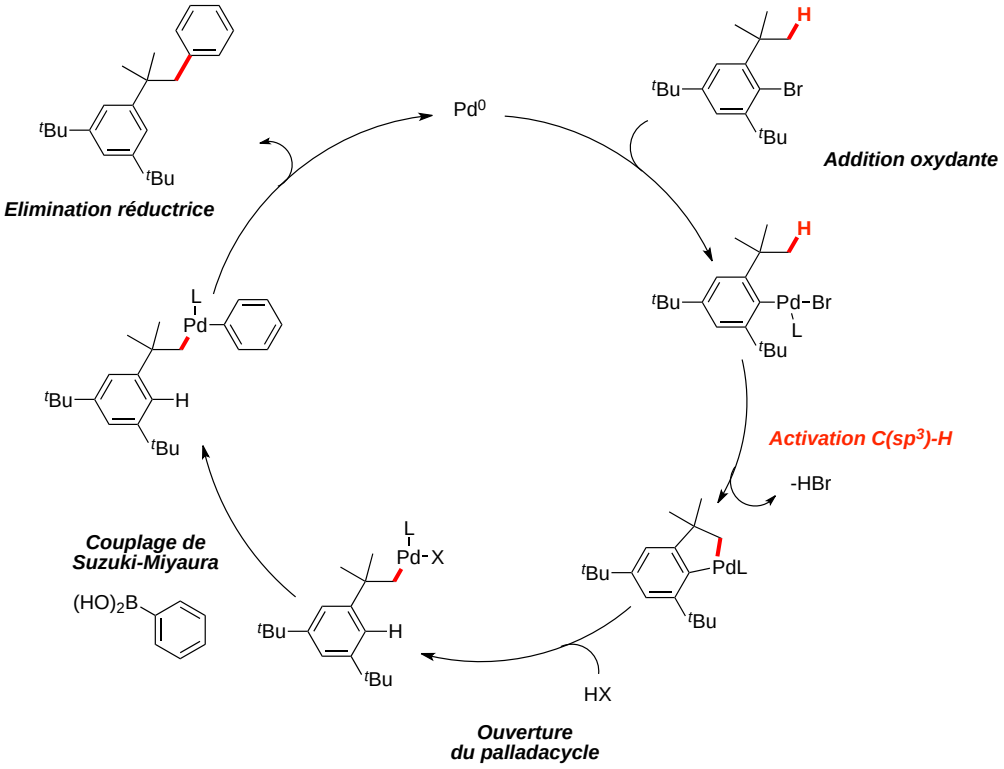


Schéma 9. Mécanisme proposé pour la réaction tandem arylation C(sp^3)-H/couplage de Suzuki-Miyaura

Plus récemment, le groupe de S. Buchwald a étendu cette méthodologie à l'amination intermoléculaire de liaisons C(sp^3)-H.[18] Pour cela, l'utilisation d'un ligand carbénique en combinaison avec une base forte s'est avérée plus efficace. Comme précédemment, l'encombrement en ortho de l'halogène est primordial pour contrôler la régiosélectivité de la réaction afin de favoriser l'activation C(sp^3)-H, puis le couplage C(sp^3)-N, et non le couplage direct C(sp^2)-N (Schéma 10).

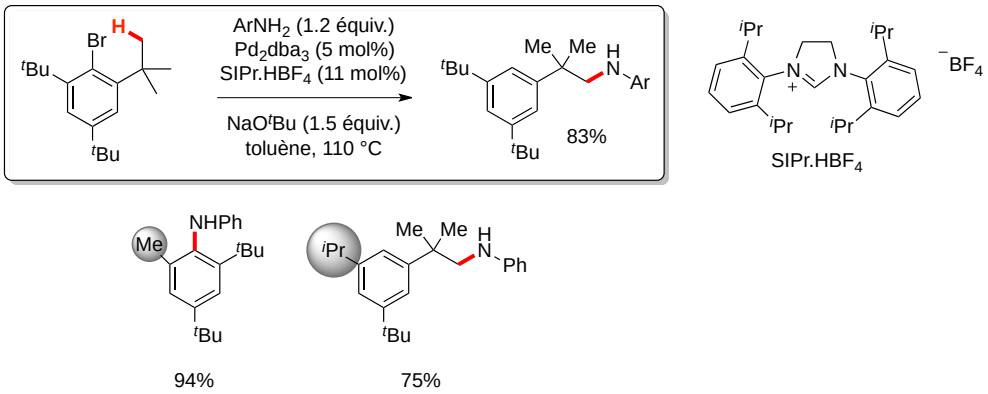


Schéma 10. Réaction tandem activation C(sp^3)-H/amination intermoléculaire

[18] J. Pan, M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647-8651.

1.2.2. Activation C(sp^3)-H initiée par une étape de carbopalladation

1.2.2.1. Carbopalladation intermoléculaire

En 2000, M. Catellani a montré que la réaction du 2,6-diméthyliodobenzène en présence de norbornène et de palladium conduit à la formation majoritaire d'un produit tricyclique **A** (Schéma 11).[19]

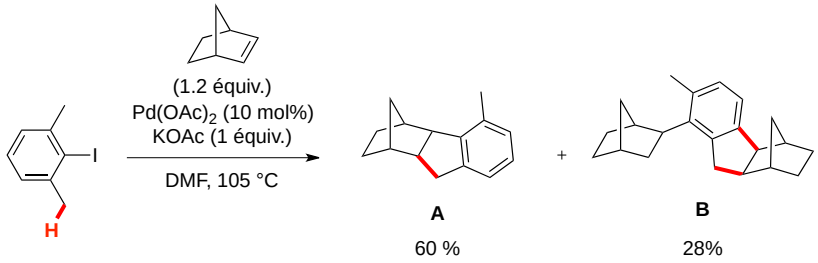


Schéma 11. Réaction tandem de carbopalladation du norbornène puis activation C(sp^3)-H

Comme en témoigne le mécanisme proposé, le polycycle obtenu majoritairement provient de la carbopalladation du norbornène, suivie d'une étape d'activation C(sp^3)-H benzylique, puis de l'élimination réductrice. Un autre chemin réactionnel consiste en la réouverture du palladacycle, suivie de la carbopalladation d'une deuxième molécule de norbornène. Une étape d'activation C(sp^2)-H, cette fois, conduit au polycycle minoritaire après élimination réductrice **(**Schéma 12**)**.

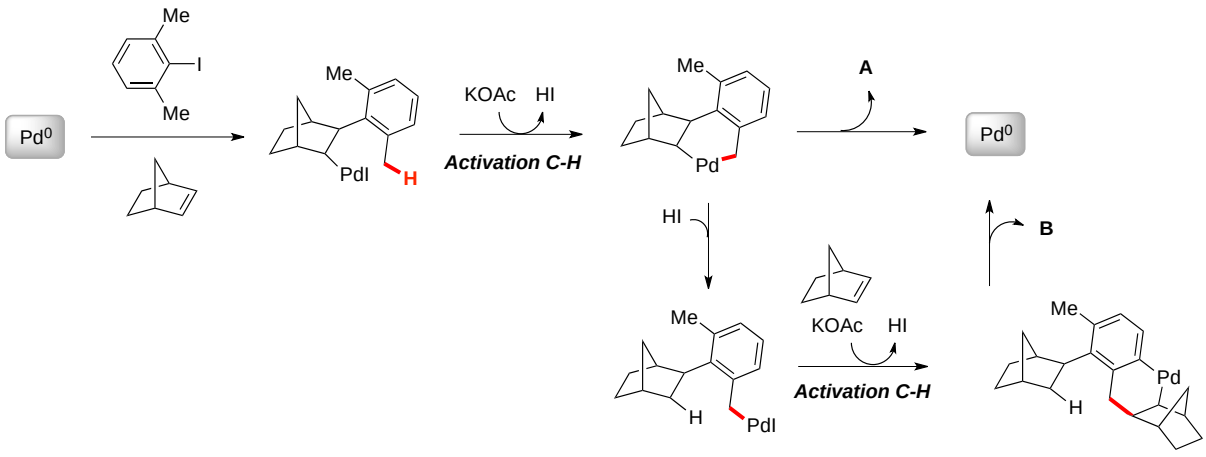


Schéma 12. Mécanisme mis en jeu pour l'activation C(sp^3)-H initiée par carbopalladation intermoléculaire du norbornène

[19] M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Commun*. **2000**, 2003-2004.

Ultérieurement, l'équipe de Q.-S. Hu a montré qu'il était possible de synthétiser des carbocycles par une approche similaire faisant intervenir un organomagnésien comme partenaire de couplage.[20] L'addition oxydante de l'aryle dihalogéné sur le palladium conduit à un complexe benzyne-Pd^{II} **A**. Par la suite une étape de transmétallation avec l'organomagnésien à laquelle succède la carbopalladation du benzyne, aboutit à un intermédiaire de type aryl-Pd^{II} **B**. L'espèce biarylique ainsi formée peut subir une réaction d'activation C(sp^3)-H pour former des fluorènes fonctionalisés (Schéma 13).

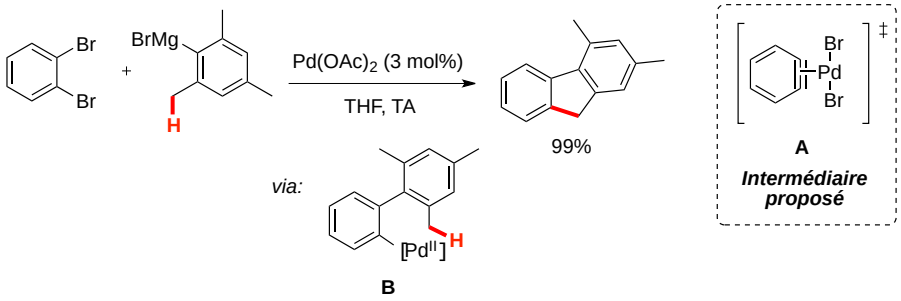


Schéma 13. Synthèse de fluorènes par carbopalladation de benzynes puis activation C(sp^3)-H

L'aromatique dihalogéné peut également être remplacé par un alcyne conduisant par un mécanisme similaire à des indènes diversement substitués (Schéma 14).[21]

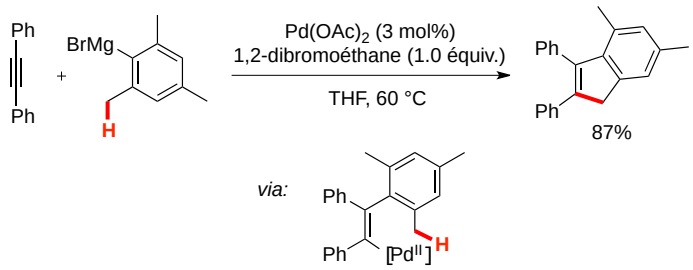


Schéma 14. Synthèse d'indènes par carbopalladation d'alcynes puis activation C(sp^3)-H

1.2.2.2. Carbopalladation intramoléculaire

Dans ce même contexte, le groupe de P. Knochel a montré qu'il était possible de synthétiser des structures originales incluant le motif cyclopropane, par activation C(sp^3)-H, initiée par une étape de carbopalladation intramoléculaire (Schéma 15).[22]

---

[20] a) C-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292. b) C-G. Dong, Q-S. Hu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060. c) C-G. Dong, Q-S. Hu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2537-2552.
[21] C-G. Dong, Q-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366.
[22] F. Liron, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943-4946.

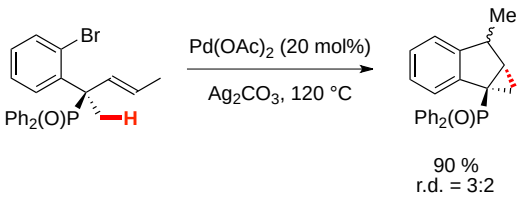


Schéma 15. Synthèse de composés tricycliques incorporant une unité cyclopropane par réaction tandem carbopalladation /activation C(sp^3)-H intramoléculaire

L'alkyl-Pd^{II} généré par carbopalladation intramoléculaire fait l'objet d'une réaction d'activation C(sp^3)-H régiosélective en faveur du méthyl le plus encombré. Ceci s'explique par l'encombrement associé aux groupements présents sur le phosphore, rapprochant significativement les hydrogènes à activer du métal. On note qu'un palladacycle original à quatre chaînons est proposé au cours de ce cycle catalytique (Schéma 16).

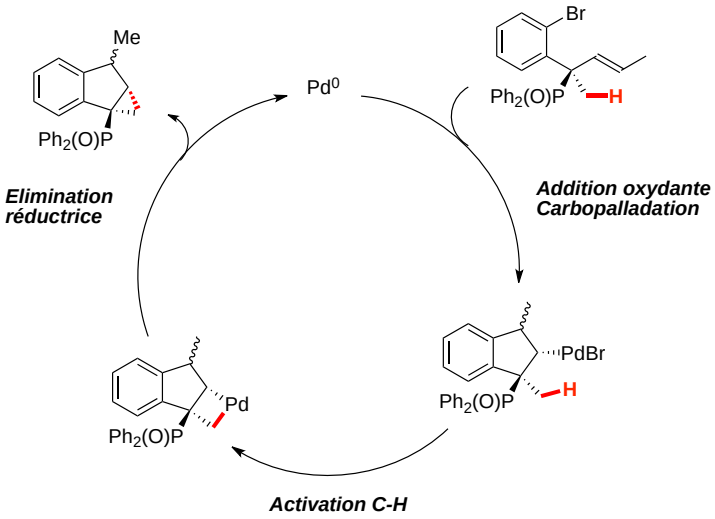


Schéma 16. Mécanisme proposé pour la réaction tandem de carbopalladation intramoléculaire/activation C(sp^3)-H

Dans des conditions réactionnelles différentes et suivant le même processus en cascade, le spirocyclopropane azoté suivant a été obtenu avec un rendement modéré (Schéma 17).

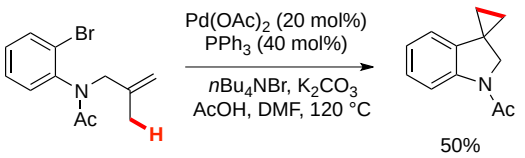


Schéma 17. Synthèse de spirocyclopropanes azotés par réaction tandem carbopalladation /activation C(sp^3)-H intramoléculaire

De manière analogue, le groupe de S. Kim a rapporté la synthèse de benzofurocyclopropanes *via* le produit de carbopalladation intramoléculaire décrit ci-dessous (Schéma 18).[23] Encore une fois, le motif cyclopropane provient probablement de l'élimination réductrice d'un palladacycle à 4 chaînons, lui même issu de l'étape d'activation C(sp^3)-H en alpha de l'oxygène.

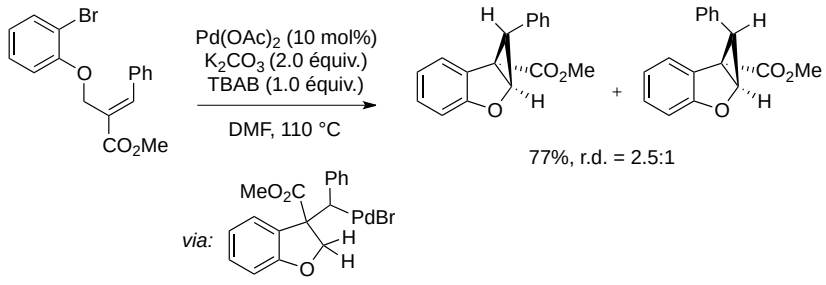


Schéma 18. Synthèse de benzofurocyclopropanes par réaction tandem carbopalladation /activation C(sp^3)-H intramoléculaire

Plus récemment, l'équipe de R. Larock a également mis au point une stratégie permettant la synthèse d'indoles tétracycliques incorporant une unité cyclopropane.[24] Cette méthodologie procède selon un mécanisme similaire à ceux décrits précédemment, et s'est avérée limitée aux noyaux indoliques (Schéma 19).

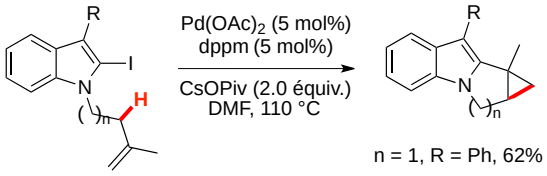


Schéma 19. Incorporation du motif cyclopropane dans la synthèse d'indoles tétracycliques par réaction tandem carbopalladation /activation C(sp^3)-H intramoléculaire

1.2.3. Cyclisation directe par activation C(sp^3)-H

L'activation C(sp^3)-H intramoléculaire directe a fait l'objet d'un nombre croissant de publications auquel notre groupe a largement contribué. Les différents exemples de la littérature de ce domaine seront rapportés dans cette partie et ordonnés en fonction de la position caractéristique de l'hydrogène engagé dans l'étape clé d'activation C-H.

---

[23] H. S. Kim, S. Gowrisankar, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858-3861.
[24] Q. Huang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7235-7238.

1.2.3.1. Activation C(sp^3)-H benzylique

L'équipe de P. Knochel a développé une méthodologie permettant la formation de molécules tricycliques, dérivées du pyrrole par activation C(sp^3)-H intramoléculaire de précurseurs halogénés.[25,26] Le choix de la base et du ligand s'est avéré crucial lors de l'optimisation de cette réaction et a permis de synthétiser les hétérocycles suivants (Schéma 20).

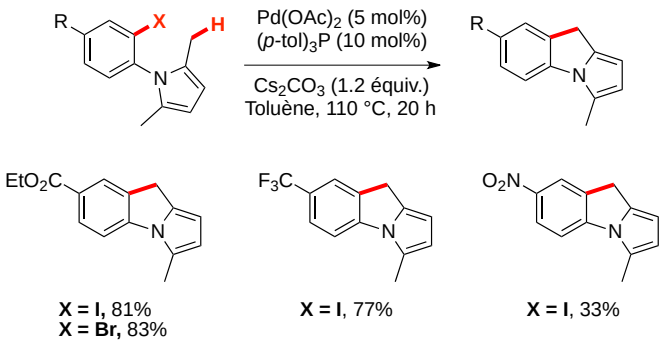


Schéma 20. Conditions réactionnelles pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de *N*-arylpyrroles

Des *N*-acylpyrroles aromatiques et vinyliques ont également conduit avec succès aux hétérocycles originaux décrits ci-dessous (Schéma 21). Une des particularités de cette méthode réside dans la formation d'un intermédiaire palladacyclique à 7 chaînons, rarement rapporté dans la littérature concernant l'activation C(sp^3)-H.

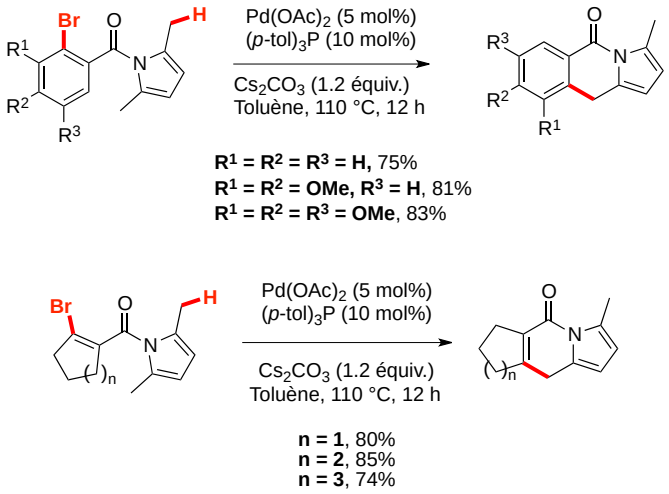


Schéma 21. Conditions réactionnelles pour l'activation C(sp^3)-H intramoléculaire de *N*-acylpyrroles aromatiques et vinyliques

[25] H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465.
[26] H. Ren, Z. Li, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433.

1.2.3.2. Activation C(sp^3)-H en β d'hétéroatomes

a. Synthèse de 2,2-dihydrobenzofuranes

Dans ce même contexte, le groupe de K. Fagnou s'est intéressé à la synthèse de composés polycycliques de type 2,2-dialkyldihydrobenzofuranes par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire (Schéma 22).[27] Après optimisation, la réaction est réalisée dans un solvant apolaire, en présence d'une base carbonatée et d'une quantité catalytique d'acide pivalique comme additif. Le rôle de ce dernier au sein du cycle catalytique sera expliqué par la suite.

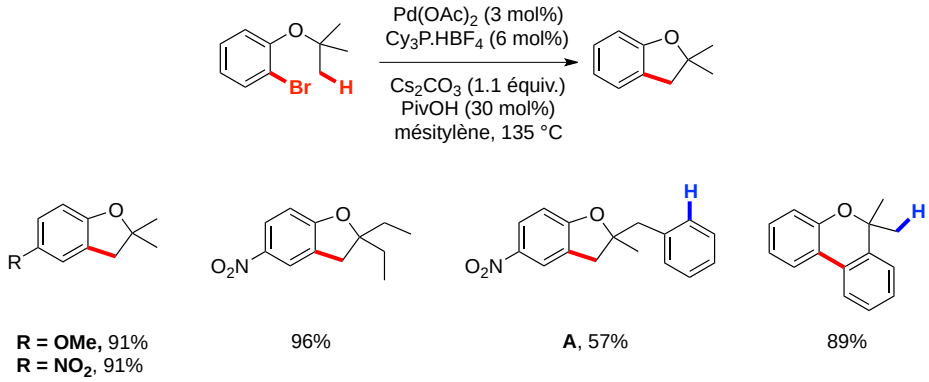


Schéma 22. Conditions réactionnelles pour la formation de 2,2-dihydrobenzofuranes par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire et champ d'application de la réaction

Ces conditions s'appliquent à une grande diversité de groupements fonctionnels sur l'aryle utilisé. En ce qui concerne la chaîne alkyle à activer, l'arylation a lieu préférentiellement sur les liaisons C(sp^3)-H primaires en β de l'oxygène par rapport aux liaisons C(sp^3)-H en γ, ou celles portées par un carbone secondaire, ce qui a été confirmé par les énergies des états de transition correspondants (calculs DFT). Ce type de réactivité est caractéristique d'une coupure de la liaison C-H dans la sphère de coordination interne du métal. Si une compétition est possible entre deux liaisons C(sp^3)-H et C(sp^2)-H, alors l'activation C(sp^2)-H sera favorisée malgré la formation intermédiaire d'un palladacycle à 7 chaînons a priori moins favorable que son analogue à 6 chaînons. La diminution du rendement dans le cas du composé **A** s'explique également par une compétition entre les liaisons C(sp^2)-H et C(sp^3)-H.

D'après les calculs DFT, K. Fagnou propose un mécanisme de type CMD (Concerted Metalation Deprotonation) où l'étape de palladation et celle de déprotonation sont concertées. Un état de transition à six centres, stabilisé par une interaction agostique entre le métal et la

[27] M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571.

liaison C-H à activer, rend la déprotonation possible dans la sphère de coordination interne du métal (Figure 2).

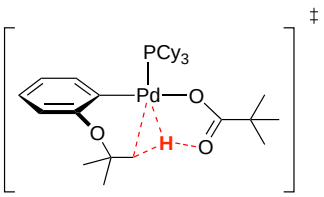


Figure 2. Etat de transition proposé pour l'étape d'activation C-H

On note que la base carbonatée, insoluble dans le mésitylène, ne participe pas au processus CMD. En revanche, le pivalate issu de la déprotonation in situ de l'acide pivalique par le carbonate, joue un rôle clef lors de l'abstraction du proton. Nous reviendrons dans la partie *1.2.4* sur les travaux qui ont permis l'élucidation du mécanisme CMD.

b. Synthèse d'indolines

L'équipe de H. Ohno s'est intéressée à la formation d'indolines dans des conditions réactionnelles similaires à celles décrites peu avant par K. Fagnou (Schéma 23).[28]

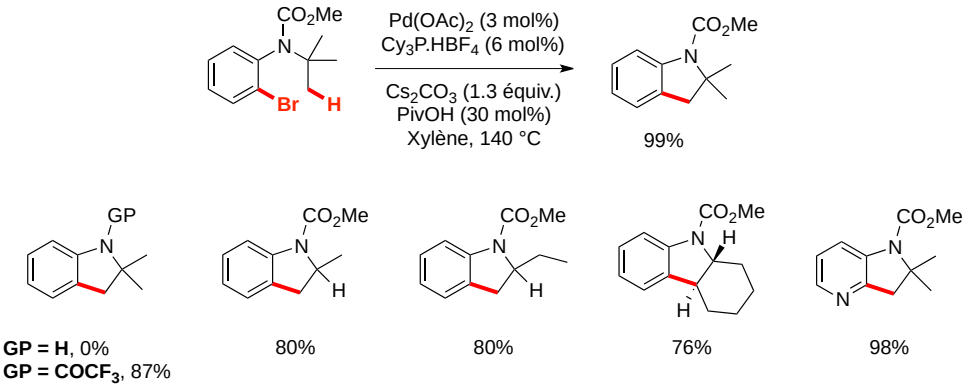


Schéma 23. Conditions réactionnelles pour la formation d'indolines par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire et champ d'application de la réaction

La présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sur l'aromatique est tolérée, ainsi que l'utilisation de précurseurs hétérocycliques tels que la pyridine. De plus, l'activation C-H peut être réalisée sans assistance d'un carbone quaternaire en α de l'azote, et est réalisable sur des carbones secondaires après une légère augmentation du temps de réaction. Le mécanisme proposé est similaire à celui précédemment rapporté par K. Fagnou.

---

[28] T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762.

Dans ce contexte, le groupe de P. Kündig s'est intéressé au développement d'une version énantiosélective de la synthèse d'indolines par activation C(sp^3)-H intramoléculaire en utilisant des carbènes N-hétérocycliques énantiopurs (Schéma 24). [29]

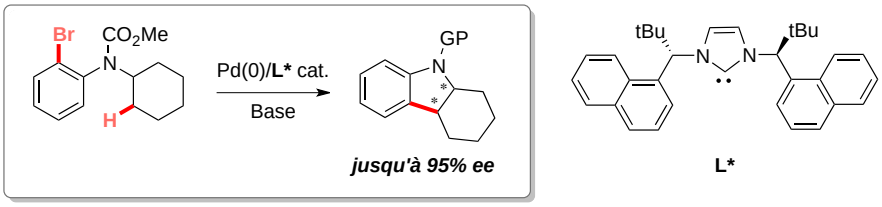


Schéma 24. Synthèse d'indolines par activation C(sp^3)-H asymétrique

Un chapitre de la partie *résultats et discussions* sera entièrement dédié à l'activation C(sp^3)-H intramoléculaire asymétrique et nous reviendrons à l'occasion sur les résultats pionniers rapportés dans ce domaine.

c. Synthèse de quinoléines et tétrahydroquinoléines

Plus récemment, le groupe de K. Fagnou s'est intéressé à la formation de quinoléines et tetrahydroquinoléines par l'intermédiaire d'une étape d'activation C-H de cyclopropanes (Schéma 25).[30] Les propriétés inhérentes au motif cyclopropane se rapprochent de celles des carbones hybridés sp^2, ce qui augmente l'interaction entre le substrat et le catalyseur, et par conséquent la réactivité de ce motif envers l'activation C(sp^3)-H.

[29] M. Nakanishi, D. Katayev, C. Besnard, E. P. Kundig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438-7441.
[30] S. Rousseaux, B. Liégault, K. Fagnou, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 244-248.

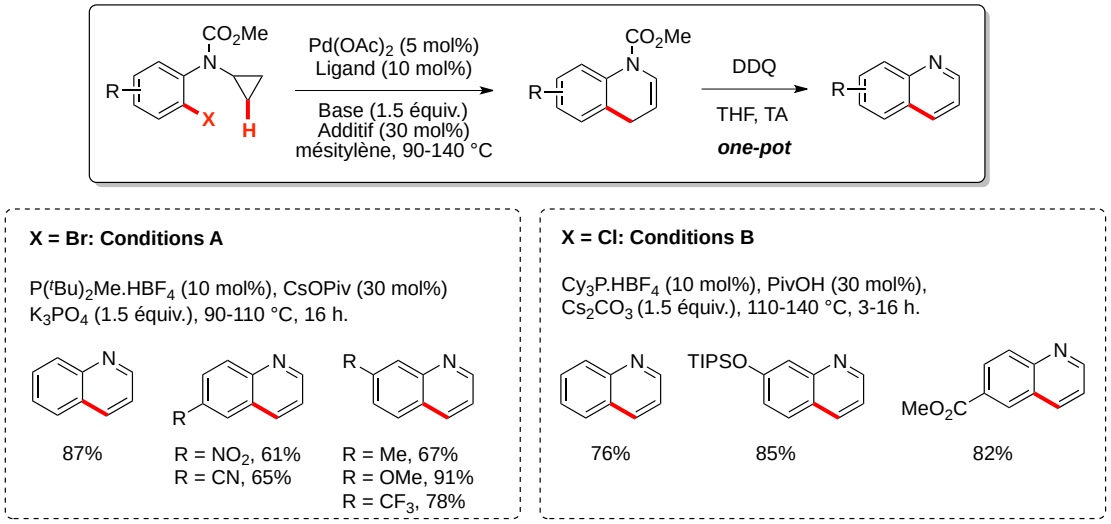


Schéma 25. Conditions réactionnelles utilisées pour la formation de quinoléines par activation C(sp^3)-H de cyclopropanes et champ d'application de la réaction

Encore une fois, le mécanisme proposé fait intervenir un état de transition à six centres où l'étape de métallation et l'abstraction du proton sont concertées. Il s'en suit une ouverture du palladacyle, qui conduit après élimination réductrice au produit majoritaire de type dihydroquinoléine (Schéma 26).

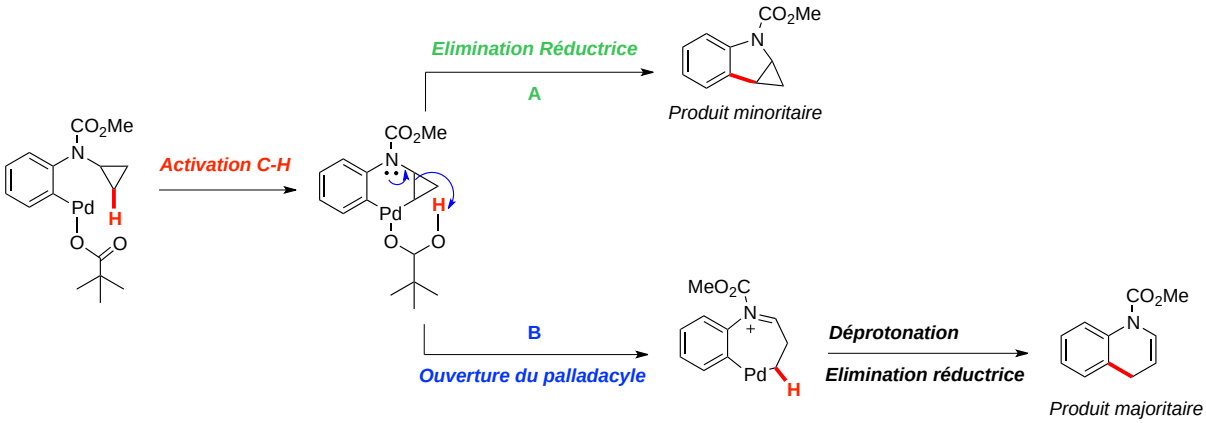


Schéma 26. Mécanisme proposé pour la formation de dihydroquinoléines

1.2.3.3. Activation C(sp^3)-H en α d'hétéroatomes

a. Synthèse de 3-benzoxazolylisoindolinones

L'équipe de J. Zhu a développé une méthodologie efficace pour la synthèse de 3-benzoxazolylisoindolinones par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de

méthylenebenzoxazole.[31] Les précurseurs pour l'étape d'activation C-H sont obtenus par O-arylation intramoléculaire d'adduits, eux même issus de la réaction de Ugi.

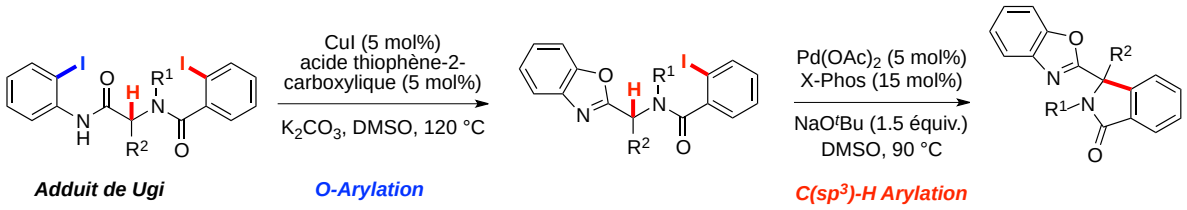


Schéma 27. Conditions réactionnelles pour la formation d'oxindoles par O-arylation puis C-arylation.

Cette méthode permet l'accès à des hétérocycles hautement fonctionnalisés grâce aux contrôles de la régiosélectivité lors des deux étapes de O- et C-H arylation. Par exemple, dans le cas du composé **B**, la régiosélectivité de l'activation C-H est induite par la plus forte acidité du proton en α de l'azote et du benzoxazole, par rapport aux protons benzyliques du para-méthoxybenzyl portés par l'azote. Par la suite, ce groupement protecteur peut facilement être coupé pour conduire à l'isoindolinone libre (Figure 3).

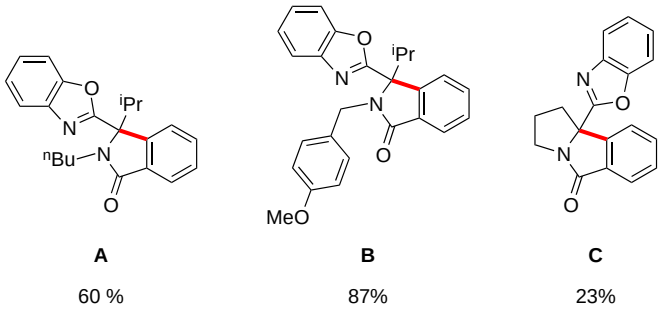


Figure 3. Exemples d'applications de la réaction

b. Synthèse de lactames et sultames

Dans la continuité des travaux réalisés sur la formation des dihydrobenzofuranes, l'équipe de K. Fagnou s'est intéressée à l'activation C(sp^3)-H d'amines (Schéma 28).

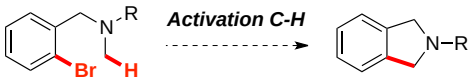


Schéma 28. Arylation C(sp^3)-H intramoléculaire d'amines

Cependant des études préliminaires ont montré que la coordination de l'azote de l'amine au palladium inhibe totalement la réaction. En effet, la formation d'une espèce catalytique

[31] A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.

fortement stabilisée augmente significativement la barrière énergétique de l'étape d'activation C-H (Schéma 29).

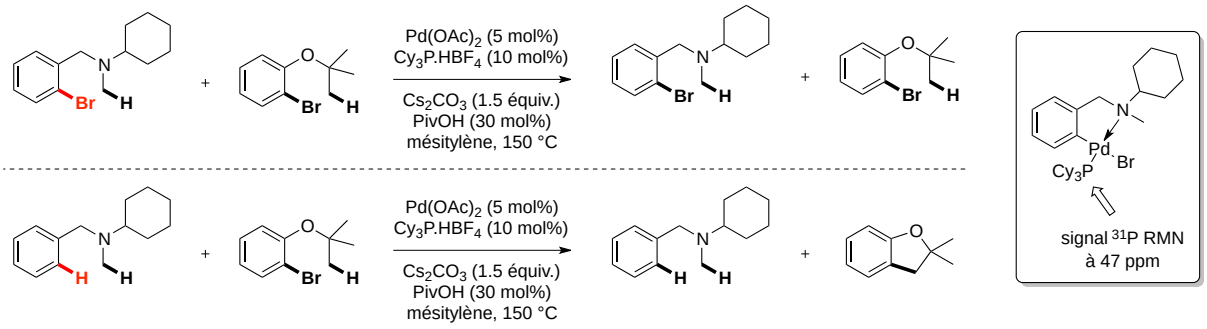


Schéma 29. Preuves expérimentales du piégeage du palladium par coordination à l'azote

En revanche, l'utilisation judicieuse d'une fonction amide ou sulfonamide diminue la basicité de Lewis de l'azote et rend alors possible l'étape d'activation C-H (Schéma 30).[32]

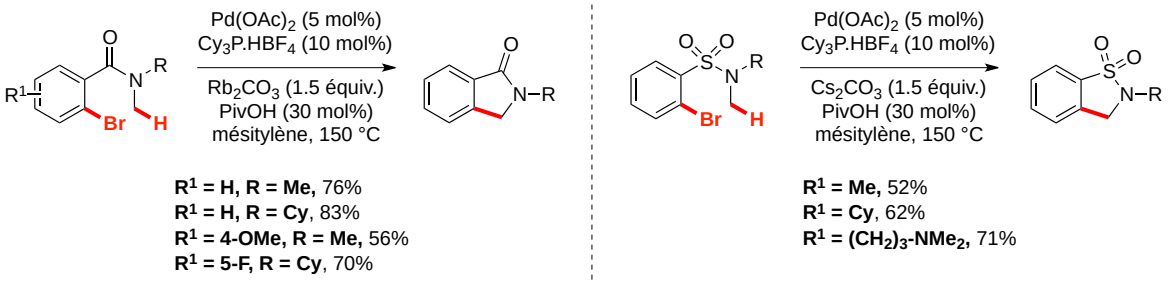


Schéma 30. Conditions réactionnelles pour la synthèse de lactames et sultames par activation C(sp^3)-H

L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de carbonate de césium en combinaison avec une quantité catalytique d'acide pivalique semble primordiale pour réaliser la cyclisation avec succès. Après abstraction du proton par le pivalate lors du processus CMD, le carbonate pourrait déprotoner l'acide pivalique formé, évitant ainsi la réouverture du palladacycle (Schéma 31).

[32] S. Rousseaux, S. I. Gorelsky, B. K. W. Chung, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692-10705.

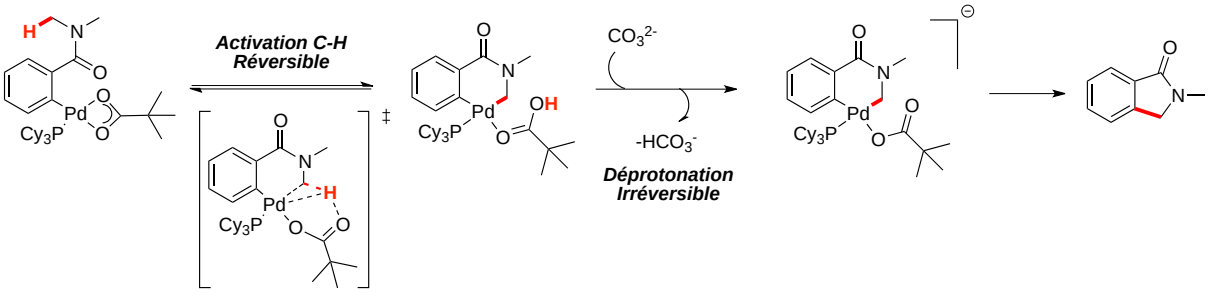


Schéma 31. Mécanisme proposé expliquant le rôle de la combinaison carbonate/acide pivalique

c. Synthèse de silacycles

Plus récemment encore, le groupe de Z. Xi a rapporté la synthèse de silacycles à 6 chaînons par activation de liaisons C-H en ortho du silicium.[33] Cette méthodologie s'applique à des substrats hétérocycliques dérivés de l'indole, et est sélective en faveur des carbones primaires par rapport aux secondaires. De manière analogue aux travaux de P. Knochel,[25] cette réaction implique la formation d'un palladacycle à 7 chaînons rarement rapportée dans la littérature concernant l'activation C(sp^3)-H intramoléculaire.

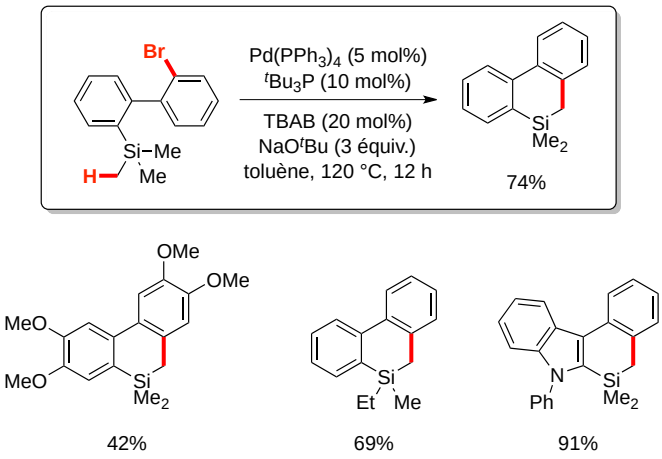


Schéma 32. Conditions réactionnelles pour la formation de silacycles et exemples d'applications

1.2.4. Le mécanisme CMD (Concerted Metalation Deprotonation)

L'élucidation du mécanisme d'activation C-H a fait l'objet de nombreuses publications et revues.[34,35,36,37] Dans un premier temps, les travaux de recherche se sont portés sur l'activation

[33] Y. Liang, W. Geng, J. Wei, K. Ouyanga, Z. Xi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1537-1542.
[34] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126.
[35] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820-5831.
[36] D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823.
[37] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315-1345.

de liaison C(sp^2)-H, ce qui a servi de base par la suite pour la compréhension du mécanisme d'activation de liaison C(sp^3)-H.

Les premières études mécanistiques concernant l'activation C-H assistée par une base ont été rapportées en 2000 par l'équipe de S. Sakaki[38] puis en 2005 par D. Davies et S. Macgregor.[39] Des calculs DFT ont mis en évidence les états de transition suivants comme étant les plus favorables énergétiquement (Schéma 33).

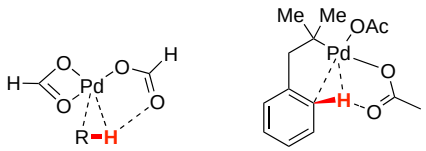


Schéma 33. Premiers états de transition proposés pour l'activation C(sp^3)-H assistée par une base

Par la suite, ce sont les travaux des équipes K. Fagnou[40] et A. Echavarren[41] qui ont permis des avancées significatives dans ce domaine, en s'intéressant à l'élucidation du mécanisme de formation de composés biaryliques par activation C(sp^2)-H intra ou intermoléculaire (Schéma 34).

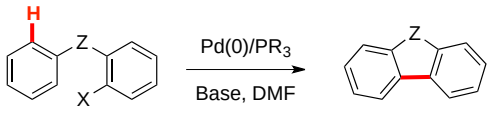


Schéma 34. Synthèse de composés biaryliques par arylation C(sp^2)-H intramoléculaire

Les intermédiaires réactionnels **A** et **B** et l'état de transition **C** ont été proposés pour cette réaction (Figure 4). Ils proviennent respectivement d'une réaction de carbopalladation intramoléculaire **A**, d'une substitution électrophile aromatique **B,** ou encore d'une réaction de métathèse de liaison σ **C**. Par ailleurs, des études expérimentales approfondies suggèrent que l'étape clé d'activation C-H n'implique pas un mécanisme de substitution électrophile aromatique, ni un mécanisme de type carbopalladation. Par exemple, un effet cinétique isotopique primaire k_H/k_D = 3.5 prouve que l'hydrogène activé est engagé dans une étape cinétiquement déterminante, ce qui est incompatible avec les intermédiaires **A** et **B**.

---

[38] B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895-3908.
[39] D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754-13755.
[40] M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.
[41] (a) D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067. (b) D. Garcia-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.

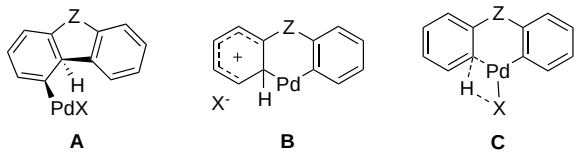


Figure 4. Intermédiaires possibles pour l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire

Les auteurs favorisent une étape initiale d'échange entre l'atome de brome et la base modèle. Ceci permet l'activation de l'hydrogène par un état de transition à 6 centres, stabilisé par une forte interaction entre le proton à activer et la base (23.5 kcal.mol^{-1}), (Schéma 35, **Voie B**). Une autre alternative passe par un état de transition à 4 centres où l'hydrogène est transféré sur le brome avec une énergie d'activation plus élevée (43.3 kcal.mol^{-1}) ce qui s'explique par la faible basicité de l'halogène (Schéma 35, **Voie A**). Enfin, un dernier mécanisme peut être considéré où le bicarbonate n'est pas coordonné au palladium mais intervient dans l'étape d'activation C-H par une interaction intermoléculaire (29.6 kcal.mol^{-1}), (Schéma 35, **Voie C**). Du fait de la faible différence entre les énergies des états de transition mis en jeu dans les voies **B** et **C**, une assistance intramoléculaire ou intermoléculaire de la base peut être envisagée. Par la suite, K. Fagnou définit par le terme CMD (Concerted Metalation Deprotonation) ce mécanisme où l'étape de palladation et celle de déprotonation sont concertées.

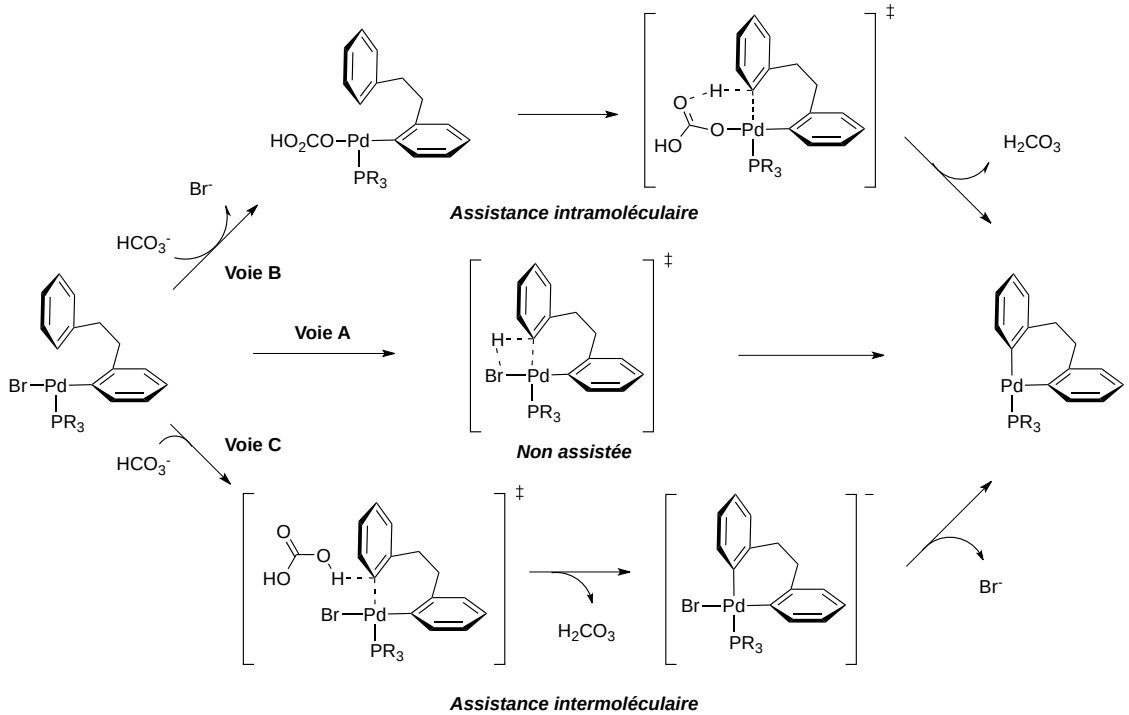


Schéma 35. Mécanismes possibles pour l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire non-assistée par la base (Voie A), assistée intramoléculairement (Voie B) ou intermoléculairement (Voie C)

Les travaux de K. Fagnou sur l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire de perfluorobenzènes[40] et la formation de dihydrobenzofuranes par arylation C(sp^3)-H[27] excluent également la possibilité d'un mécanisme Pd^{II}-Pd^{IV}. En effet, les états de transition correspondant à une double addition oxydante de la liaison C-X, puis de la liaison C-H, sont énergétiquement défavorisés (Figure 5).

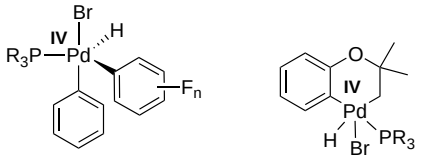


Figure 5. Intermédiaires proposés dans le cas d'un mécanisme Pd^{II}-Pd^{IV}

Par ailleurs, les calculs DFT effectués par les groupes de J. Suffert et A. Dedieu vont dans le même sens et montrent que pour l'activation de liaison C(sp^2)-H, ce type de mécanisme n'est pas favorable comparativement à un mécanisme Pd^0-Pd^{II}.[42]

Ces travaux sur l'élucidation du mécanisme CMD dans le cadre de l'activation C(sp^2)-H ont servi de base pour la compréhension du mécanisme d'activation C(sp^3)-H, où les même types d'états de transition sont mis en jeu (Figure 2).

[42] A. J. Nota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-7182.

2. TRAVAUX DU LABORATOIRE

2.1. SYNTHESE D'OLEFINES

2.1.1. Découverte de la réaction et premières optimisations

La formation d'oléfines par activation C(sp^3)-H a été observée pour la première fois au laboratoire dans le cadre d'une étude sur la construction d'axe biarylique par arylation C(sp^2)-H intramoléculaire. Cependant, le produit attendu n'a pas été observé faisant place à un alcène résultant de la création d'une insaturation sur un des groupements éthyles porté par le carbone benzylique. Le laboratoire s'est alors intéressé à la formation d'oléfines à partir d'iodures d'aryles substitués en position benzylique par des groupements éthyles et un alcool protégé par un groupement silyle (Schéma 36).[43]

Une optimisation approfondie des conditions réactionnelles a mis en évidence le système catalytique le plus performant. Pour cela, le choix d'un ligand encombrant, tel que la tri-*ortho*tolylphosphine, ainsi que l'emploi d'une base carbonatée, constituent des éléments déterminants du succès de la réaction.

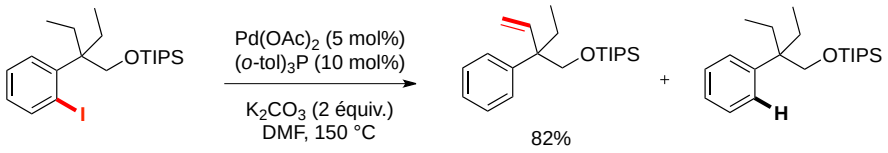
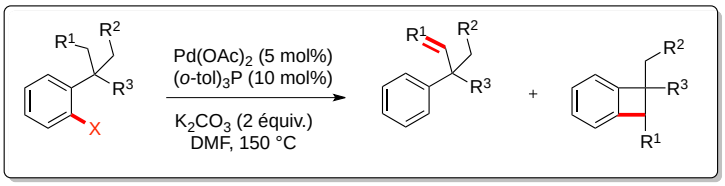


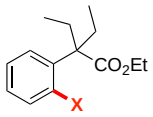
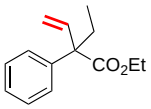
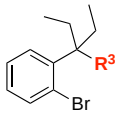
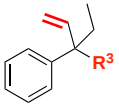
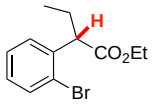
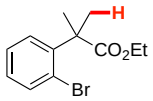
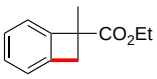
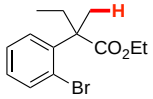
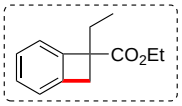
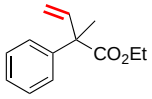
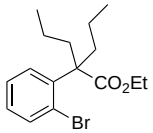
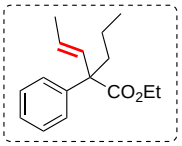
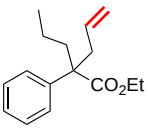
Schéma 36. Premières conditions optimisées pour la formation d'oléfines par activation C(sp^3)-H

Les conditions catalytiques optimales ont ensuite été utilisées pour évaluer le champ d'application de cette réaction (Tableau 1). On remarque alors que les dérivés bromés sont plus efficaces que leurs analogues iodés du fait de la diminution du sous-produit de déhalogénation (entrée 1). La réaction est également favorisée par des groupements R^3 encombrants et n'a pas lieu lorsque le carbone benzylique est tertiaire (entrées 2 et 3). Enfin, la modification des chaînes alkyles à activer favorise la formation de benzocyclobutènes lorsque le carbone benzylique porte un ou deux groupements méthyles (entrées 4 et 5).

[43] O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736-5740.

Tableau 1. Champ d'application de la réaction de déshydrogénation par activation C(sp^3)-H et formation de benzocyclobutènes



Entrée	Substrat	Produits d'activation C(sp^3)-H	
1			**X = I,** 62% **X = Br**, 83%
2			**R^3 = CO_2Et,** 83% **R^3 = CN**, 65%
3		***Pas de réaction***	
4		 60%	
5		 +  ***Majo***	71%, 19:1
6		 +  ***Majo***	74%, 4:1

2.1.2. Etude mécanistique

Comme en témoigne le mécanisme suivant, l'activation C-H de l'arylpalladium **B**, initiée par une étape d'addition oxydante, conduit à la formation majoritaire d'un palladacycle à 5 chaînons **C**. Les dérivés de type benzocyclobutène **F** et les produits de déshydrogénation **E** sont respectivement issus de ce métallacycle par élimination réductrice, ou abstraction d'un hydrogène en β du palladium *via* l'ouverture du palladacyle.[44]

[44] C. E. Kefalidis, M. Davi, J. Hitce, E. Clot, O. Baudoin, *manuscrit en préparation*.

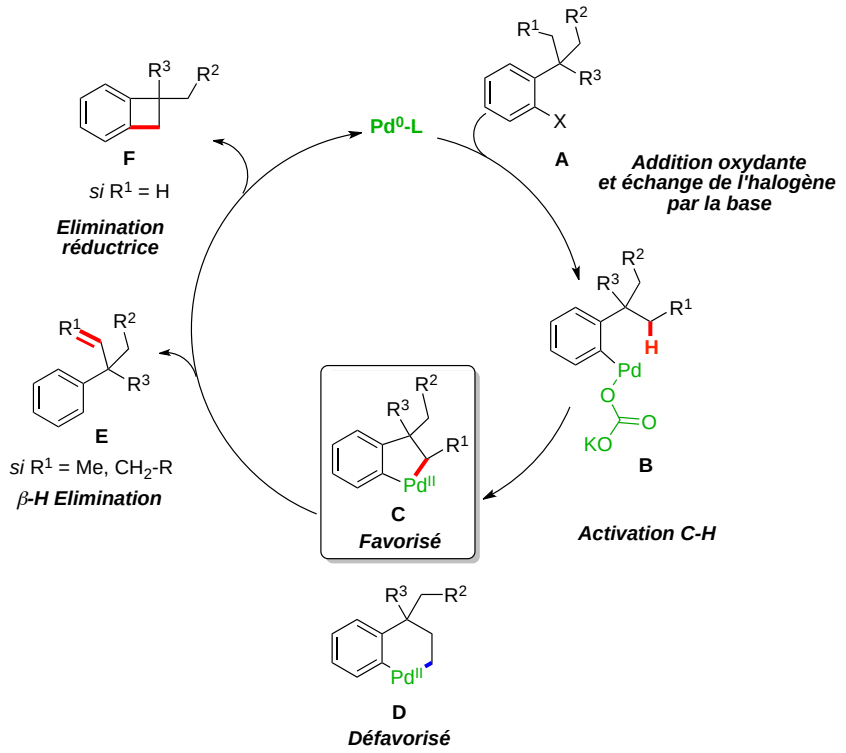


Schéma 37. Mécanisme simplifié pour la formation d'oléfines et benzocyclobutènes par activation C(sp^3)-H

En ce qui concerne la réaction de déshydrogénation, l'implication d'un métallacycle intermédiaire à 5 et non 6 chaînons au sein du cycle catalytique, a été mise en évidence par des études de marquage au deutérium. Le choix judicieux du précurseur **G** montre clairement une incorporation de deutérium sur l'aromatique, provenant de l'ouverture par deutération du palladacycle à 5 chaînons. Par ailleurs, l'activation C-H du substrat **H** conduit exclusivement à l'oléfine, sans incorporation de deutérium sur l'aromatique, ce qui s'explique encore une fois par la formation intermédiaire d'un métallacyle à 5 chaînons.

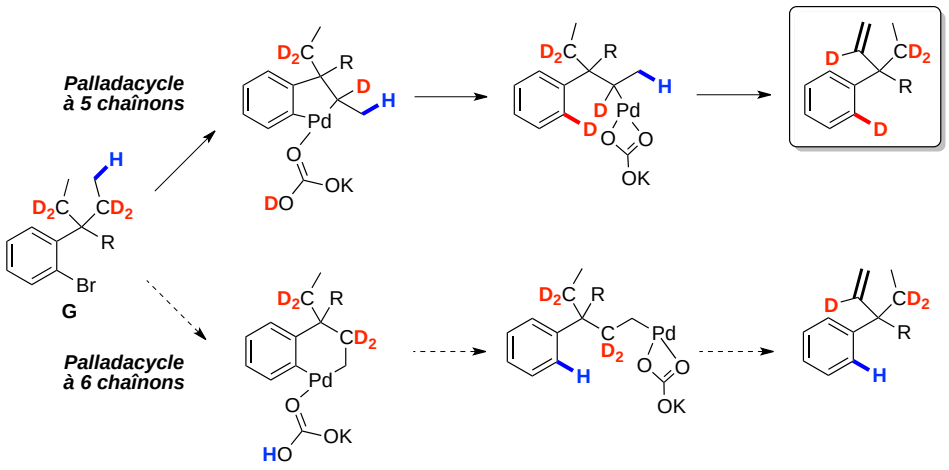


Schéma 38. Activation C(sp^3)-H de substrats deutérés sur les carbones secondaires

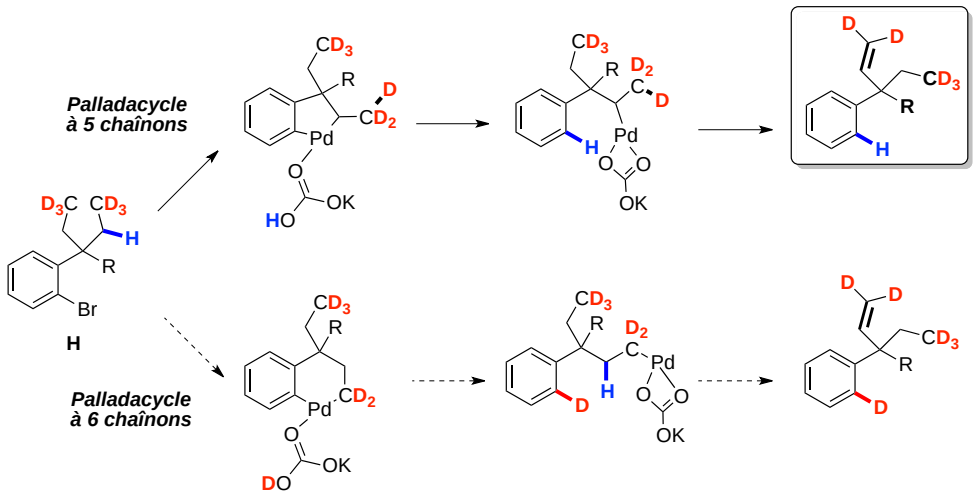


Schéma 39. Activation C(sp^3)-H de substrats deutérés sur les carbones primaires

On verra par la suite que la présence de chaînes alkyles plus encombrantes (isopropyles) en position benzylique peut favoriser la formation d'un métallacycle à 6 chaînons, donnant ainsi accès à des composés de type indane (Tableau 2).

2.1.3. Extension aux précurseurs nitriles

Plus tard, le laboratoire s'est penché sur l'élaboration d'un nouveau système catalytique plus efficace pour la formation d'oléfines, à partir de précurseurs nitriles (entrée 2, Tableau 1).[45] Ceux-ci permettent d'élargir significativement le champ d'application de la réaction, du fait de l'encombrement plus faible du nitrile, et par conséquent une fonctionnalisation plus facile du substrat en position benzylique par des groupements alkyles encombrés.

Pour cela, différents analogues de la tri-*ortho*tolylphosphine ont été synthétisés et testés, en vue d'étudier l'influence de la structure du ligand sur la réaction. La phosphine F-TOTP, synthétisée au laboratoire, s'est avérée optimale et conduit dans des conditions plus douces (100 °C) au produit de déshydrogénation avec un rendement de 77% (Schéma 40).

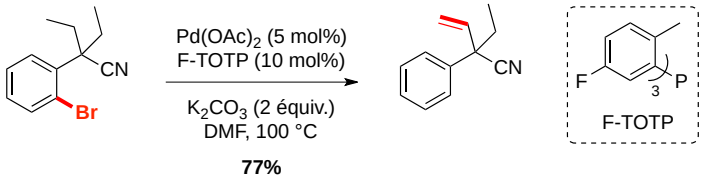


Schéma 40. Conditions optimisées pour l'activation C(sp^3)-H de précurseurs nitriles

[45] J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799.

Cette nouvelle méthodologie s'applique à des noyaux aromatiques substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, au substrat *n*-propyle symétrique et à des composés de type cycloalcane (Schéma 41).

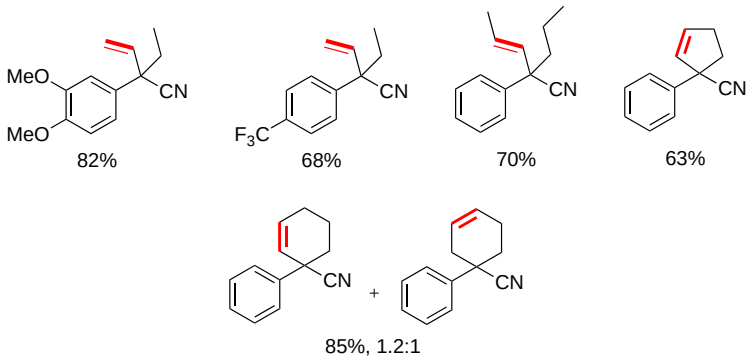
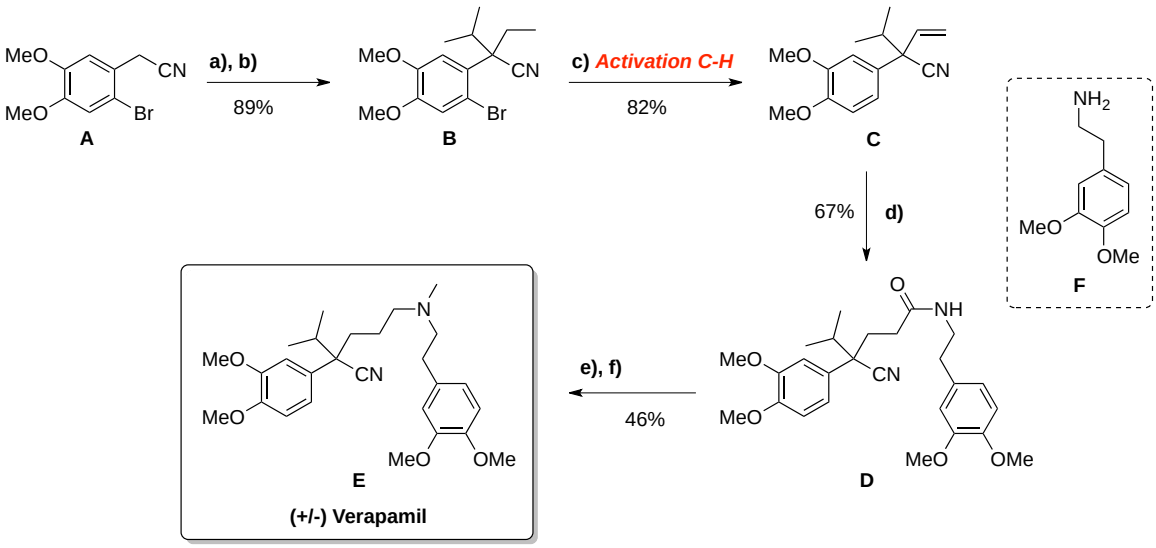


Schéma 41. Champ d'application de la réaction

2.1.4. Synthèse du vérapamil

Afin de démontrer l'efficacité de cette méthodologie pour la fonctionnalisation C-H de centre quaternaire, la synthèse du vérapamil a été réalisée au laboratoire avec succès.[45] Après une première étape de dialkylation, l'oléfine **C** est obtenue par activation C-H sélective du groupement éthyle avec un rendement de 82%. Il s'en suit une hydroamidation pour obtenir l'amide **D** qui est méthylé puis réduit sélectivement, afin d'aboutir au composé attendu avec un rendement global de 17% (Schéma 42).



a) LiHMDS (1.0 équiv.), DMPU (1.0 équiv.), EtI (1.0 équiv.), THF, 20 °C, 1 h; **b)** LiHMDS (5.0 équiv.), DMPU (5 équiv.), ^{i}PrI (5 équiv.), THF, 20 °C, 1 h; **c)** $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), F-TOTP (20 mol%), K_2CO_3 (2 équiv.), DMF, 100 °C, 2 h; **d)** Ru_3CO_{12} (20 mol%), amine **F** (4 équiv.), DMF, CO atmosphère, 120 °C, 17 h; **e)** NaHMDS (1.5 équiv.), MeI (2.0 équiv.), THF, 0 °C, 1 h; **f)** BH_3Me_2S (1.9 équiv.), THF, 0 °C à 20 °C, 18 h puis 1M HCl, 100 °C, 4 h.

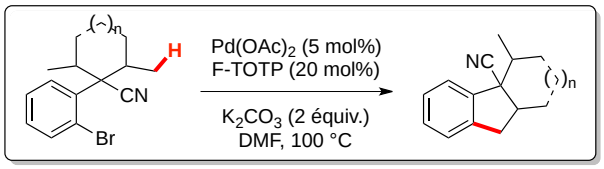
Schéma 42. Synthèse du vérapamil

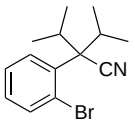
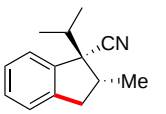
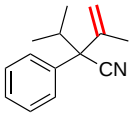
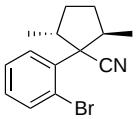
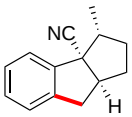
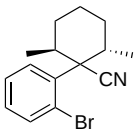
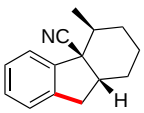
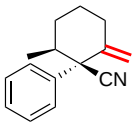
2.2. SYNTHESE DE CARBOCYCLES

2.2.1. Synthèse d'indanes

La méthodologie développée par J. Hitce et O. Baudoin a pu être appliquée à la synthèse de carbocycles fusionnés. Les espèces catalytiques impliquées demeurent inchangées, et seule la quantité de phosphine est augmentée afin d'améliorer les conversions (Tableau 2).

Tableau 2. Synthèse de carbocycles par arylation C(sp^3)-H de précurseurs nitriles



Entrée	Substrat	Produits d'activation C(sp^3)-H	
1		 (+/-)	 62%, 4:1
2		 62%	
3			 70%, 7:3

Le mécanisme CMD suivant a été proposé pour expliquer la formation des oléfines et des carbocycles à 5 chaînons par activation C-H (Schéma 43). L'étape d'addition oxydante, suivie de la cyclométallation par activation C-H, engendre la formation de deux palladacycles possibles à 5 ou 6 chaînons. Lors de cette dernière étape, la création de la liaison C(sp^3)-Pd est réalisée de manière concomitante avec la coupure de la liaison C(sp^3)-H grâce à l'assistance de la base. A ce stade, l'élimination réductrice directe à partir du palladacycle à 6 chaînons conduit à l'indane, alors que la protonation du palladacycle à 5 aboutit après β-H élimination au produit de déshydrogénation.

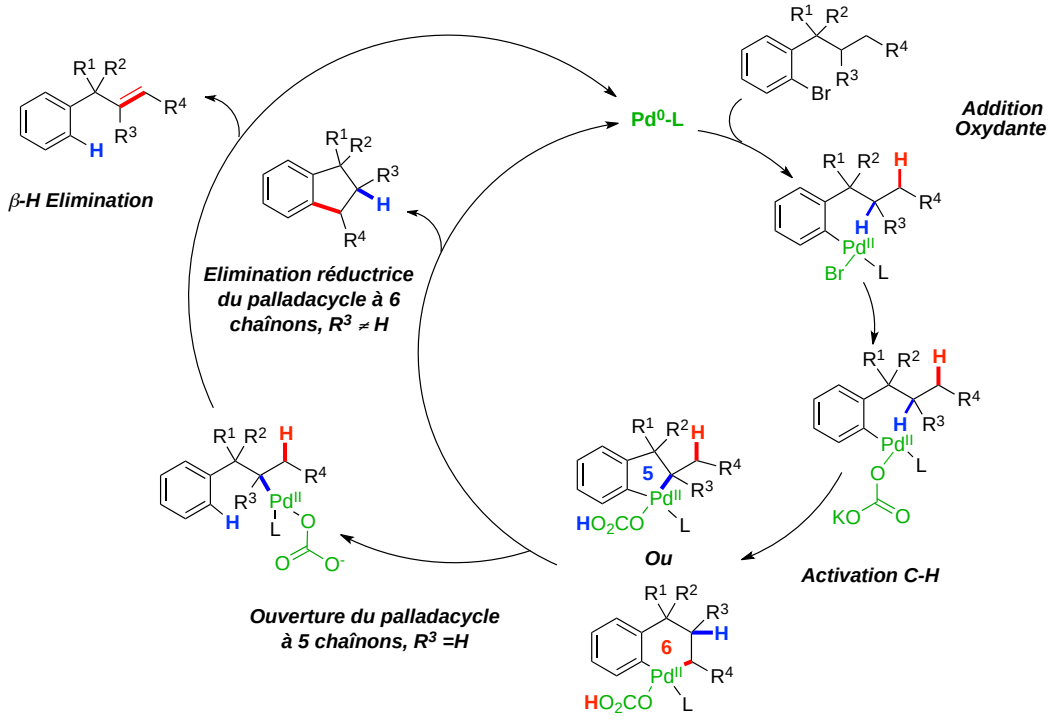


Schéma 43. Mécanisme proposé pour la formation d'oléfines et d'indanes par activation C(sp^3)-H

2.2.2. Synthèse de benzocyclobutènes (BCB)

2.2.2.1. Intérêt du motif benzocyclobutène

De par leurs structures originales et leurs réactivités, les motifs benzocyclobutènes constituent des éléments intéressants pour la chimie médicinale, et également comme intermédiaires en synthèse organique.[46,47] Le Procoralan, bradycardisant commercialisé par un laboratoire pharmaceutique est un bel exemple de molécule bioactive présentant le motif benzocyclobutène (Figure 6).

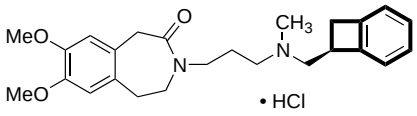


Figure 6. Procoralan®

Ces composés présentent une réactivité intéressante, et peuvent notamment être engagés dans des réactions péricycliques comme les cycloadditions de Diels-Alder (Schéma 44).[48]

---

[46] G. Mehta, S. Kotha, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 625-659.
[47] A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.
[48] M. Chaumontet, P. Retailleau, O. Baudoin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774-1776.

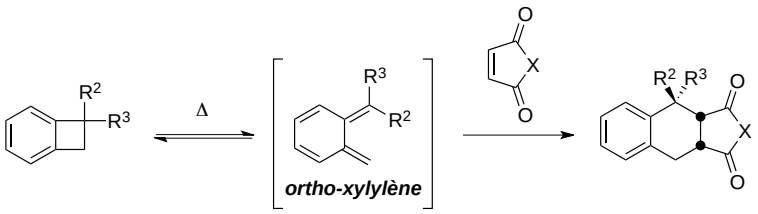


Schéma 44. Mise à profit des benzocyclobutènes dans des réactions d'ouverture électrocyclique puis cycloaddition

Dans le but d'exploiter cette réactivité pour la synthèse de produits naturels polycycliques, notre laboratoire s'est intéréssé au développement d'une méthodologie efficace pour la synthèse de BCB par activation C(sp^3)-H.

2.2.2.2. Optimisation de la réaction

Les premiers résultats prometteurs dans ce domaine ont été obtenus dans la cadre de la réaction de déshydrogénation par activation C(sp^3)-H (Tableau 1). Le benzocyclobutène décrit ci-dessous a alors été obtenu avec un rendement isolé moyen de 60%.

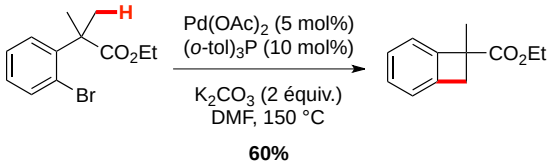


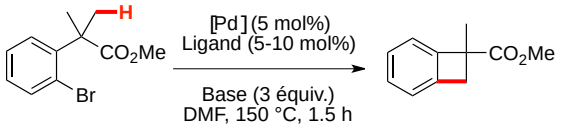
Schéma 45. Résultats précurseurs pour la formation de BCB par activation C(sp^3)-H

Au vu de ces résultats, il semble clairement intéressant de découvrir un système catalytique plus performant, permettant d'étendre le champ d'application de cette réaction à la synthèse de BCB diversement susbtitués.[49]

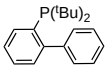
Les travaux d'optimisation résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3), mettent en évidence les différents facteurs clés pour la réussite de ce processus, comme le contre-ion de la base carbonatée (entrée 1 et 2) ou le choix du solvant. En revanche, plusieurs sources de Pd^0 ou Pd^{II} semblent compatibles, influençant relativement peu la réaction (entrées 3 et 4). Enfin, une amélioration significative est possible grâce à l'utilisation d'une monophosphine électroniquement riche et encombrée telle que la tri-*tert*-butylphosphine (entrée 6).

[49] M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J. L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.

Tableau 3. Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation de BCB



Entrée	Source de Pd	Ligand[a]	Base	Rdt GC (%)
1	$Pd(OAc)_2$	P(*o*-tol)$_3$	K_2CO_3	67
2	$Pd(OAc)_2$	P(*o*-tol)$_3$	Cs_2CO_3	10
3	Pd_2dba_3	P(*o*-tol)$_3$	K_2CO_3	70
4	$PdCl_2(MeCN)_2$	P(*o*-tol)$_3$	K_2CO_3	73
5	$PdCl_2(MeCN)_2$	$Cy_3P.HBF_4$	K_2CO_3	2
6	$PdCl_2(MeCN)_2$	$^tBu_3P.HBF_4$	K_2CO_3	93
7	$PdCl_2(MeCN)_2$	JohnPhos[b]	K_2CO_3	89

[a] 10 mol% de Ligand pour une source de Pd^{II} et 5 mol% pour une source de Pd^0.
[b] JohnPhos: 

L'utilisation de la tri-*tert*-butylphosphine permet notamment de diminuer la température à 120 °C, et la synthèse du BCB peut être effectuée sur une échelle de 10 g de produit de départ (Schéma 46).

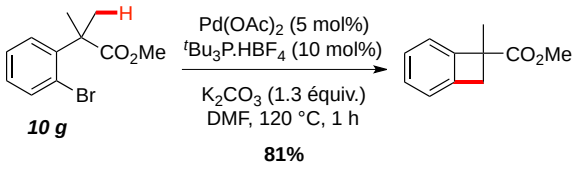


Schéma 46. Conditions réactionnelles permettant la synthèse de BCB sur une échelle de 10 g

2.2.2.3. Champ d'application de la réaction

Dans des conditions plus générales, de nombreux BCB ont été synthétisés, portant sur l'aromatique des substituants électro-donneurs ou attracteurs (Schéma 47). Comme nous l'avons déjà mentionné, la présence d'un carbone benzylique quaternaire est primordiale pour que la réaction ait lieu. Les modifications de la chaîne alkyle montrent une activation C-H préférentielle des groupements méthyles vis-à-vis des groupements *n*-propyle et isopropyle. Enfin, la synthèse d'un pyridocyclobutène témoigne de l'efficacité de ce système catalytique pour la construction de motifs originaux.

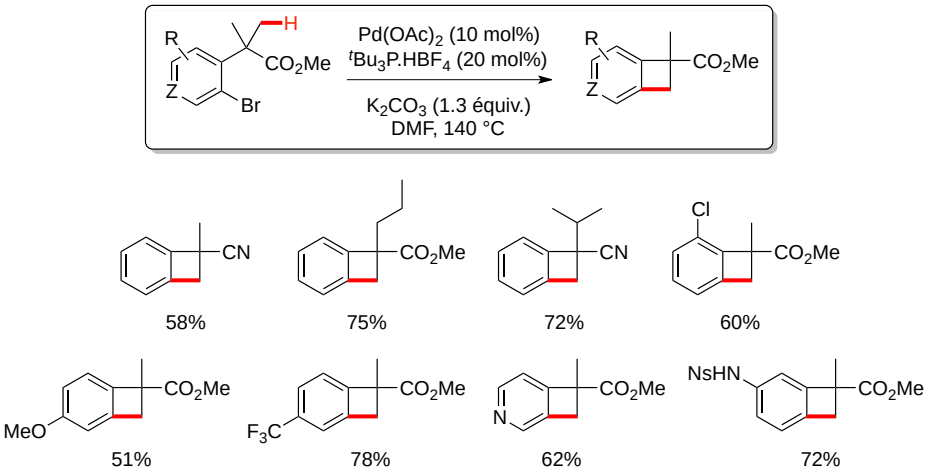
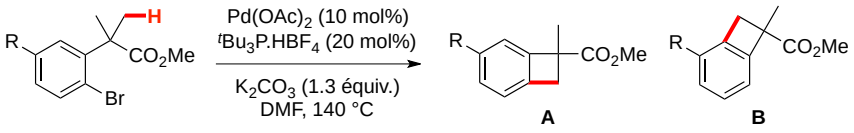


Schéma 47. Champ d'application de la réaction

La présence d'un substituant en position *méta* de la chaine alkyle peut conduire à la formation de deux régioisomères (Tableau 4). Le mécanisme relatif à ce processus d'isomérisation a été étudié au laboratoire et sera présenté dans la partie qui suit. On note que l'utilisation de groupements plus encombrants, tels que l'éther de trityle, inhibe la formation de ce régioisomère.

Tableau 4. Formation de régioisomères avec des groupements en *méta* de la chaîne alkyle



Entrée	R	Rdt (%)	Sélectivité A:B
1	F	68	2.6:1
2	OMe	74	10:1
3	CF_3	81	> 95:5
4	OTr	70	> 95:5

2.2.2.4. Etudes mécanistiques

Tout d'abord, pour des raisons d'encombrement stérique, l'utilisation de la tri-*tert*-butyl phosphine exclut la possibilité d'un mécanisme impliquant deux phosphines coordonnées au palladium.[50,51] Par ailleurs, le produit issu de l'addition oxydante **A** présente une structure différente de celle observée par J. Hartwig **B**, l'halogène est en effet en position *cis* par

[50] J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184-1194.
[51] J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.

rapport à l'aromatique et *trans* du site vacant en raison de l'encombrement du substrat (Figure 7).

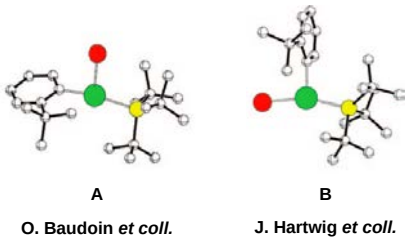


Figure 7. Géométries des complexes d'addition oxydante

La substitution de l'halogène par la base conduit dans notre cas à un complexe (κ^1-OCO_2K) Pd **A_1** (Figure 8). Dans le cas du complexe (κ^2-O_2COK) Pd **B_1**, l'activation C-H nécessite de casser la double interaction entre la base et le palladium, ce qui a pour conséquence d'augmenter significativement la barrière d'activation de l'étape d'activation C-H ($\Delta E^{\#}$ = 44.7 kcal.mol^{-1}). En revanche, lorsque le carbonate est mono-coordiné au palladium, l'activation C-H est facilitée par une liaison agostique entre le Pd et une des liaisons C-H du groupement méthyle, ce qui stabilise l'état de transition associé **A_2** ($\Delta E^{\#}$ = 27.5 kcal.mol^{-1}).

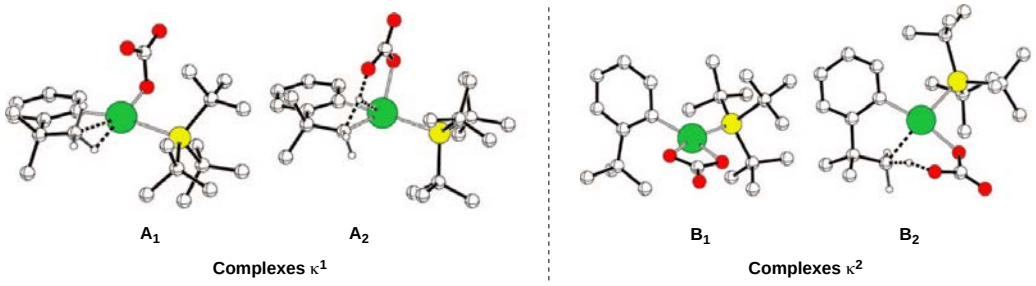


Figure 8. Complexes associés à une coordination κ^1 ou κ^2 de la base sur le palladium

La dissociation de la base suivie par l'élimination réductrice conduit à la formation du benzocyclobutène **A_3** ($\Delta E^{\#}$ = 22.5 kcal.mol^{-1}) (Schéma 48). Cependant, avant la dissociation de la base, la proximité entre l'hydrogène lié au carbonate et l'aromatique peut donner lieu à un mécanisme d'ouverture du palladacycle. Ce processus d'isomérisation 1,4 du palladium, nécessite une énergie d'activation plus faible que l'étape d'élimination réductrice ($\Delta E^{\#}$ = 19.6 kcal.mol^{-1}), et permet d'expliquer la formation du régiosisomère **A_4** (Tableau 4).

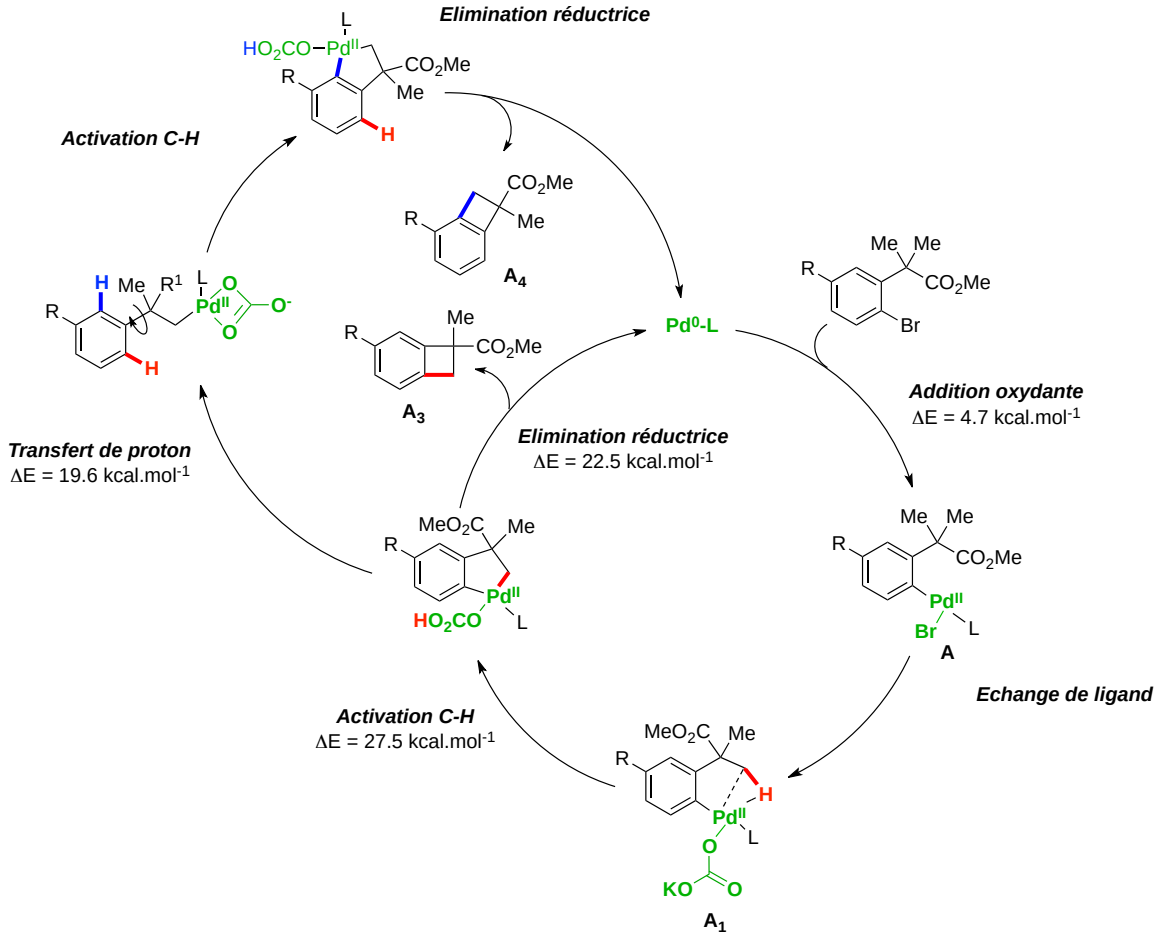
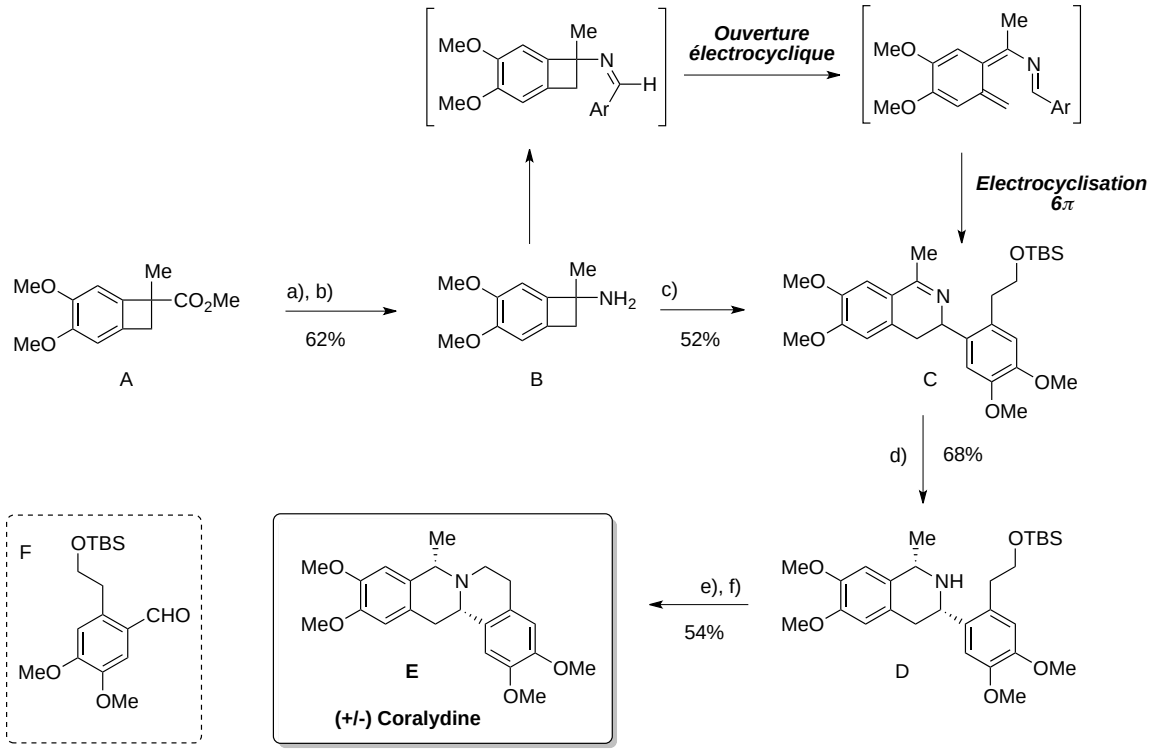


Schéma 48. Mécanisme proposé pour la formation de BCB et le processus d'isomérisation par activation C(sp^3)-H

2.2.2.5. Synthèse de la coralydine

La réactivité des benzocyclobutènes dans des réactions d'électrocyclisation 6π a été exploitée au laboratoire dans le cadre de la synthèse totale d'un alcaloïde, la coralydine (Schéma 49).[52] Le benzocyclobutène **A** obtenu par activation C-H dans les conditions optimisées au laboratoire est ensuite transformé en aminobenzocyclobutène **B** par saponification de l'ester suivie d'un réarrangement de Curtius. L'imine résultant de la condensation avec l'aldéhyde **F** fait ensuite l'objet d'une ouverture électrocyclique thermique induisant l'étape d'électrocyclisation 6π. Pour finir, les étapes successives de réduction de l'imine, déprotection de l'alcool et cyclisation de Mitsunobu permettent l'obtention de la coralydine en 9 étapes avec un rendement global de 6.2%.

[52] M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182.



a) NaOH, MeOH/H_2O, reflux, 90%; **b)** DPPA, Et_3N, toluène, reflux, puis HCl, 80°C, 69%; **c) D**, CH_2Cl_2, 20 °C puis DMF, 160 °C, 52%; **d)** $NaBH_4$, MeOH, 20 °C (d.r. = 6:1); **e)**TBAF, THF, 20 °C, 86%; **f)** HBF_4 puis PPh_3, DIAD, THF, reflux, 63%.

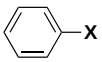
Schéma 49. Synthèse de la coralydine

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. ACTIVATION C(sp^3)-H DE DERIVES CHLORES

1.1. OBJECTIF

Les travaux rapportés précédemment, témoignent de l'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour l'activation C(sp^3)-H pallado-catalysée. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que les partenaires de couplages engagés sont exclusivement des aryles iodés ou bromés. La faible utilisation de précurseurs chlorés peut clairement s'expliquer par les différences d'énergies requises pour l'étape d'addition oxydante de la liaison C-X sur le palladium (Figure 9).[53]



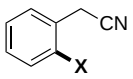
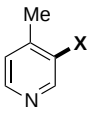
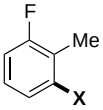
X = Cl, 95.5 kcal.mol^{-1}
X = Br, 80.4 kcal.mol^{-1}
X = I, 65.0 kcal.mol^{-1}

Figure 9. Energies de dissociation de liaison C-X

Pourtant, les substrats chlorés présentent de nombreux avantages. Une méthodologie basée sur l'emploi de ces précurseurs permettrait d'étendre significativement le champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H, pour plusieurs raisons :

- Les coûts associés aux produits de départs sont moindres, et il existe un panel plus large de produits disponibles sur le marché (Tableau 5).

Tableau 5. Comparatif des coûts des précurseurs bromés et chlorés

Substrats commerciaux	Halogène	Prix	Fournisseurs
	X = Br	5.90 €/g	Alfa Aesar
	X = Cl	**2.05 €/g**	**Alfa Aesar**
	X = Br	42.40 €/g	Sigma Aldrich
	X = Cl	**13.20 €/g**	**Sigma Aldrich**
	X = Br	34.10 €/g	Alfa Aesar
	X = Cl	**0.37 €/g**	**Alfa Aesar**

[53] Y. R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press : Boca Raton, FL, 2003, Chapter 5.

- L'encombrement de l'atome de chlore est inférieur à celui du brome, ce qui facilite l'accès au substrat, notamment lors de la fonctionnalisation de la chaîne alkyle en ortho de l'halogène (Rayon de Van der Waals: Cl, 1.75 Å ; Br, 1.85 Å; I, 1.98 Å).

Ces avantages ont largement été exploités dans le cadre des couplages croisés,[54] et plus récemment pour les réactions d'arylation C(sp^2)-H (Schéma 50).[55] Par ailleurs, cette méthodologie efficace pour la construction d'axe biarylique, a pu être appliquée avec succès à la synthèse d'analogues de l'allocolchicine, connue pour ses propriétés anticancéreuses (Schéma 51).[56]

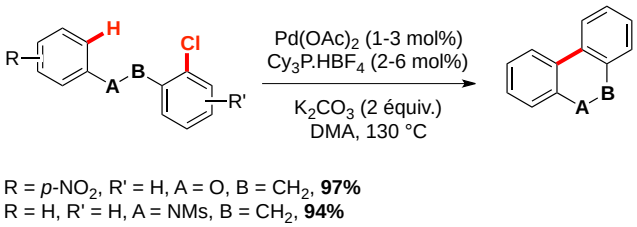


Schéma 50. Arylation C(sp^2)-H intramoléculaire de précurseurs chlorés

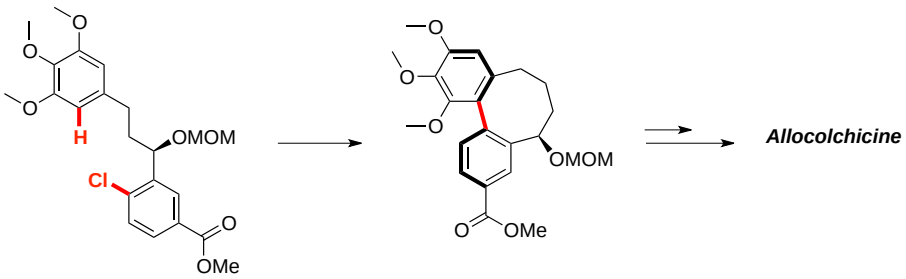
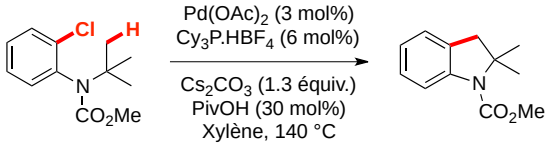


Schéma 51. Synthèse d'allocolchicinoide par arylation C(sp^2)-H de substrat chloré

Des études préliminaires réalisées par Ohno sur la synthèse d'indolines, mettent en évidence la faisabilité de l'arylation C(sp^3)-H de précurseurs chlorés (Schéma 52).[28] Le rendement isolé reste modeste et une optimisation plus approfondie des conditions réactionnelles pourrait améliorer l'efficacité du système catalytique (Schéma 52).

[54] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2002**, *41*, 4176-4211.
[55] L-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.
[56] M. Leblanc, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849-2852.



47%

Schéma 52. Synthèse d'indoline par arylation C(sp^3)-H d'un précurseur chloré

A la vue de ce résultat, il semble intéressant d'exploiter le potentiel de ces substrats dans un large panel de réactions d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire, permettant ainsi la synthèse de carbocycles et hétérocycles à 4 ou 5 chaînons. Ce travail a été effectué en collaboration avec le Dr. Michaël Davi (post-doctorant au laboratoire), le Dr. Julien Sofack-Kreutzer (doctorant au laboratoire), et le Dr. Sophie Rousseaux (doctorante au sein du groupe de K. Fagnou).

Au cours de ce chapitre, nous rapporterons les travaux d'optimisation réalisés sur les systèmes catalytiques impliqués dans l'activation C-H de chlorures d'aryles. Pour chaque partie, mon travail sera présenté plus en détails, à savoir, l'extension de ces méthodologies aux précurseurs hétérocycliques.

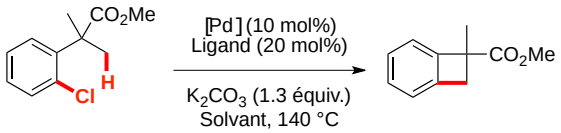
1.2. SYNTHESE DE CARBOCYCLES

1.2.1. Synthèse de benzocyclobutènes

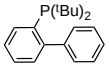
1.2.1.1. Optimisation et champ d'application de la réaction

Lors de son stage post-doctoral au laboratoire, le Dr. Michaël Davi a déterminé les conditions optimales nécessaires à la réussite de cette réaction (Tableau 6). Il s'est basé pour cela sur le système catalytique précédemment développé au laboratoire pour l'arylation de précurseurs bromés.[49] Etant donnée la plus faible réactivité des chloroarènes, les conditions réactionnelles se sont avérées assez limitées, tant au niveau de la température (140 °C), que de la source de palladium (entrée 5) ou encore de la phosphine utilisée (entrée 2, 3 et 4). Une modification de l'un de ces paramètres influe significativement sur le rendement de la réaction. Par ailleurs, plusieurs solvants polaires sont compatibles comme le diméthylacétamide (entrée 6) ou la *N*-méthyl-2-pyrrolidone. En revanche, l'utilisation d'un solvant apolaire en combinaison avec une quantité catalytique d'acide pivalique[27] ne permet pas l'obtention du benzocyclobutène avec un bon rendement (entrée 7).

Tableau 6. Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse de benzocyclobutènes à partir de chlorures d'aryles



Entrée	Source de Pd	Ligand[a]	Solvant	Rdt GC (%)
1	$Pd(OAc)_2$	$^tBu_3P.HBF_4$	DMF	89
2	$Pd(OAc)_2$	$Cy_3P.HBF_4$	DMF	49
3	$Pd(OAc)_2$	JohnPhos[b]	DMF	7
4	$Pd(OAc)_2$	P(*o*-tol)$_3$	DMF	0
5	Pd_2dba_3[a]	$^tBu_3P.HBF_4$	DMF	4
6	$Pd(OAc)_2$	$^tBu_3P.HBF_4$	DMA	92
7	$Pd(OAc)_2$	$^tBu_3P.HBF_4$	Mes.[c]	45

[a] 10 mol% de Ligand, 5 mol% de Pd_2dba_3.
[b] JohnPhos: 

[c] Mésitylène avec 30 mol% d'acide pivalique.

La tri-*tert*-butylphosphine est de loin le ligand le plus performant pour cette réaction (entrée 1). En comparaison, l'arylation de bromures d'aryle tolère une gamme plus large de phosphines, avec de très bonnes conversions pour la tri-*ortho*-tolylphosphine, la JohnPhos ou encore la tri-*tert*-butylphosphine. Dans le cas des chlorés, seule la tri-*tert*-butylphosphine (θ = 182°, Tableau 7) semble détenir les propriétés stériques et électroniques optimales au succès de la réaction.

Tableau 7. Angles du cône de Tolman pour les phosphines PR_3 suivantes

Phosphine:	JohnPhos	P(*o*-tol)$_3$	P^tBu_3	PCy_3	MeP^tBu_2	P^iPr_3	P^nBu_3
Angle de cône θ:	246°	194°	182°	170°	161°	160°	132°

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse de nombreux benzocyclobutènes, dont quelques exemples sont représentés ci-dessous (Schéma 53).

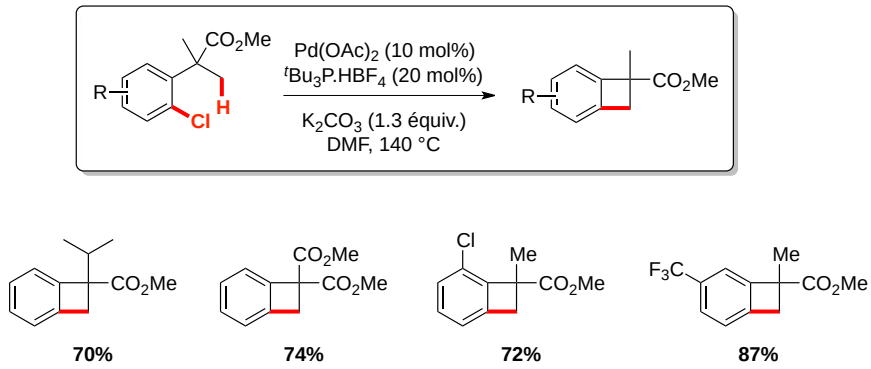


Schéma 53. Exemples de benzocyclobutènes obtenus à partir de précurseurs chlorés

L'extension significative du champ d'application de la réaction s'explique à la fois par la présence d'un plus grand nombre de substrats commerciaux, et également par un accès plus rapide au substrat d'activation C-H. Par exemple, la synthèse du chlorobenzocyclobutène décrite ci-dessous illustre clairement les avantages liés à l'utilisation de chloroarène. Dans ce cas, le produit de départ chloré est synthétisé en une seule étape avec un rendement de 82%, alors que son analogue bromé est obtenu après 4 étapes, avec un rendement global de 49% (Schéma 54).

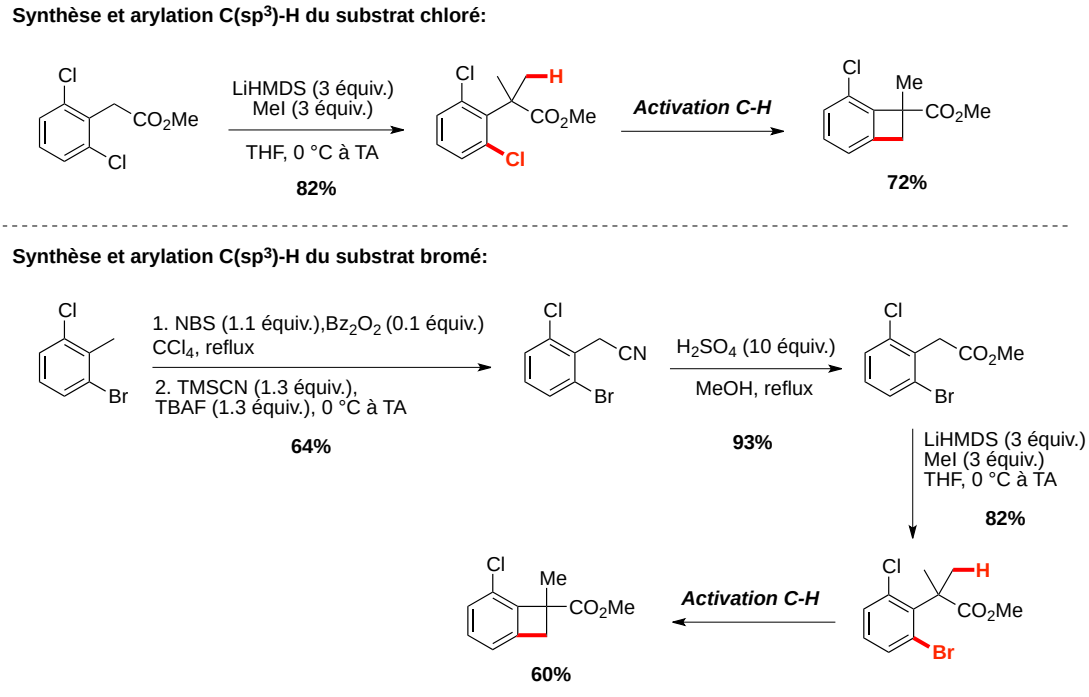
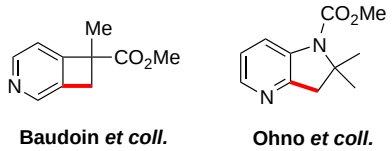


Schéma 54. Comparaison des voies de synthèse des précurseurs chlorés et bromés

1.2.1.2. Application de cette méthodologie aux hétérocycles chlorés

Seulement quelques exemples d'hétérocycles, synthétisés par activation C(sp^3)-H de bromoarènes, ont été rapportés dans la littérature (Figure 10). Du fait de la réactivité inhérente à ces motifs originaux, l'accès aux précurseurs de synthèse peut s'avérer difficile et très éloigné de la voie de synthèse proposée pour les analogues non-hétérocycliques.



Baudoin *et coll.* **Ohno *et coll.***

Figure 10. Exemples d'hétérocycles synthétisés par arylation C(sp^3)-H de précurseurs bromés

Cependant, étant donnée la place majeure des hétérocycles dans l'industrie des colorants, dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique, ces dérivés ont fait l'objet d'une étude approfondie au laboratoire.

En ce qui concerne la synthèse de pyridocyclobutènes, les méthodologies développées restent limitées à un certain type de substrat, et les conditions utilisées sont parfois drastiques (Schéma 55). Il apparaît clairement intéressant de développer une méthode plus générale de synthèse de ce motif, en utilisant par exemple l'arylation C(sp^3)-H de dérivés chlorés développée au laboratoire.

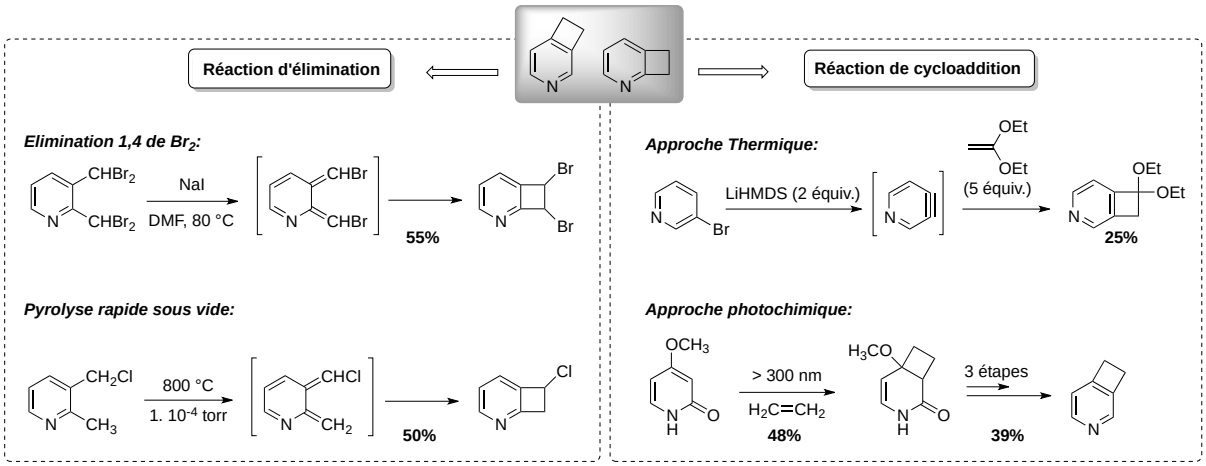


Schéma 55. Conditions rapportées dans la littérature pour la formation de pyridocyclobutène

Une voie de synthèse efficace en deux étapes permet l'obtention du substrat chloré **1.2** avec un rendement global de 83%. Il s'en suit l'étape d'activation C-H qui conduit avec succès au pyridocyclobutène **1.3** (Schéma 56).

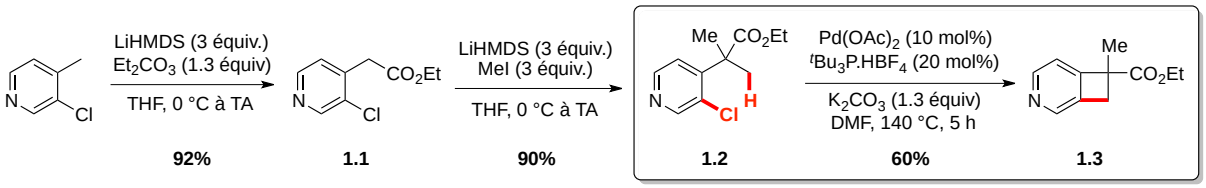


Schéma 56. Synthèse du substrat chloré dérivé de la pyridine et mise en réaction

Dans la continuité de ce résultat, nous avons envisagé de réaliser l'activation C-H du substrat **1.6**, dérivé de la quinoléine. Pour cela, une réaction d'agrandissement de cycle du 3-méthylindole, permet d'obtenir le noyau quinoléine fonctionnalisé **1.4**.[57] Deux étapes conduisent ensuite au substrat d'activation C-H avec de très bons rendements (Schéma 57).

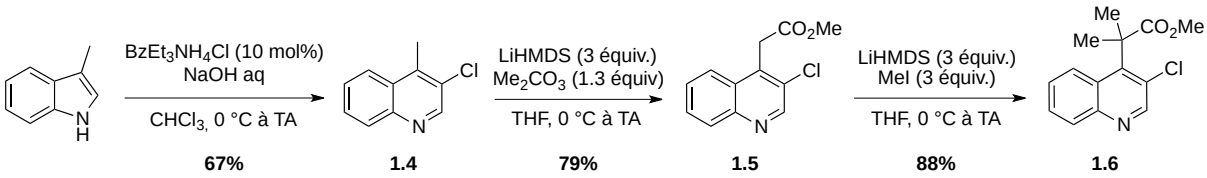
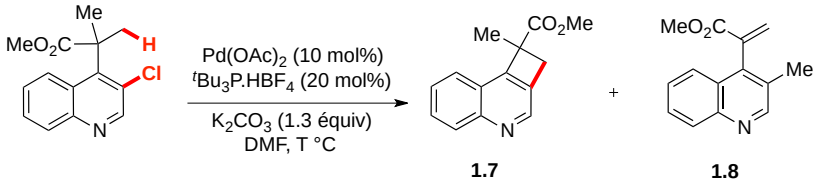


Schéma 57. Synthèse du substrat chloré dérivé de la quinoléine

Dans les conditions du laboratoire, le produit cyclisé attendu a été obtenu en mélange avec le sous-produit oléfinique **1.8**. Ce dernier provient possiblement de l'ouverture électrocyclique du composé **1.7** *via* un processus thermique. Un abaissement de la température à 110 °C a permis de diminuer la formation de ce sous-produit, tout en conservant une bonne conversion en faveur de l'hétérobenzocyclobutène. A cette température, un allongement du temps de la réaction a tout de même été nécessaire, et conduit au produit attendu avec un rendement isolé de 63% (Tableau 8, entrée 4).

Tableau 8. Evaluation de la température pour diminuer le phénomène d'ouverture électrocyclique



Entrée	Température	Temps de réaction	Conversion	Rdt isolé 1.7	Ratio 1.7:1.8
1	140 °C	3 h	100%	n.d.	6:1
2	120 °C	18 h	100%	n.d.	3:1
3	110 °C	24 h	100%	63%	7:1
4	100 °C	36 h	50%	n.d.	> 95:5

[57] S. Kwon, Y. Nishimura, M. Ikeda, Y. Tamura, *Synthesis* **1976**, *4*, 249.

Le sous-produit de la réaction provient effectivement de l'ouverture électrocyclique de l' hétérobenzocyclobutène **1.7**. L'intermédiaire *ortho*-quinodiméthane ainsi formé, conduit après un réarrangement sigmatropique 1,5 à l'oléfine **1.8** (Schéma 58).[58]

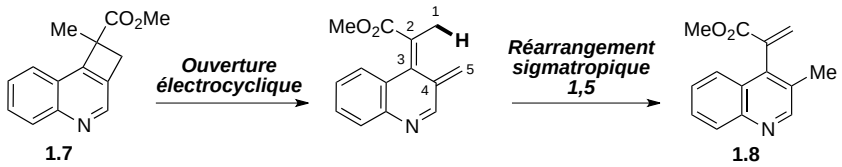


Schéma 58. Mécanisme proposé pour la formation du sous-produit de la réaction

L'arylation C(sp^3)-H d'hétérocyles électroniquement riches a également retenu notre attention. Dans le cas de l'indole, l'accès au substrat a représenté la difficulté majeure de cette étude. Les arylations des positions C-2 et C-3 du noyau indolique n'ont pas permis d'obtenir les résultats escomptés. Nous avons par conséquent envisagé la synthèse du précurseur **1.13**, en 5 étapes, à partir du 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indol-4-one (Schéma 59).[59]

L'étape d'arylation intramoléculaire a été réalisée avec succès dans les conditions précédemment décrites. Etonnamment, le produit attendu **1.14** a été obtenu en mélange avec le régioisomère **1.15** qui provient de l'activation C-H de la position C-3 du substrat indolique.

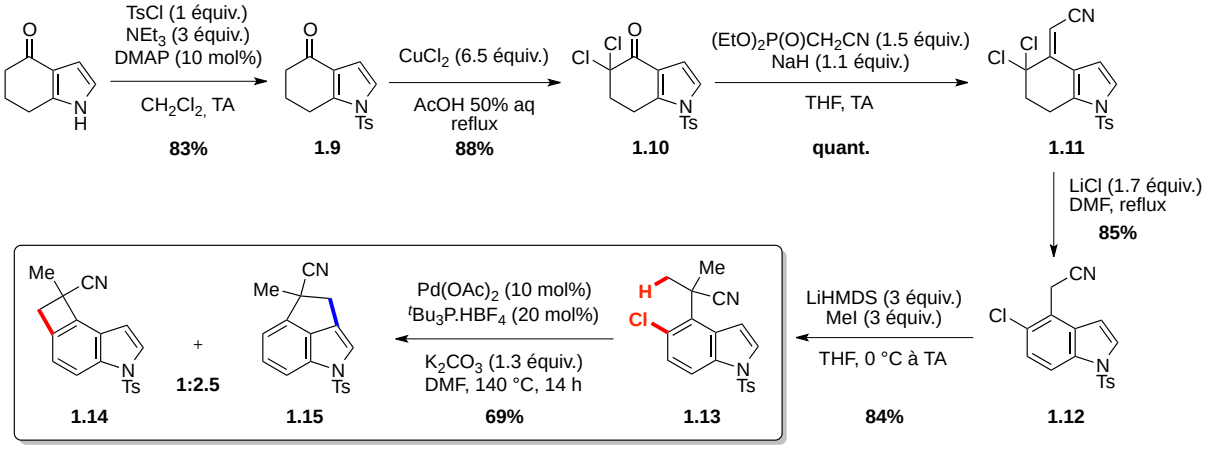


Schéma 59. Synthèse du substrat indolique et mise en réaction

La formation de ce régioisomère peut s'expliquer par un phénomène de réouverture du palladacycle puis migration 1,5 du palladium, dont la barrière d'activation serait plus faible

[58] C. W. Jefford, G. Bernardinelli, Y. Wang, D. C. Spellmeyer, A. Buda, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1157-1165
[59] M. Matsumoto, N. Watanabe, Y. Ishida, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 3157-3162.

que celle requise pour l'élimination réductrice (Schéma 60). Ce processus d'isomérisation a déjà été mis en évidence au laboratoire, en série non hétérocyclique, lorsqu'un substituant est présent en position méta de la chaîne à activer (Tableau 4).

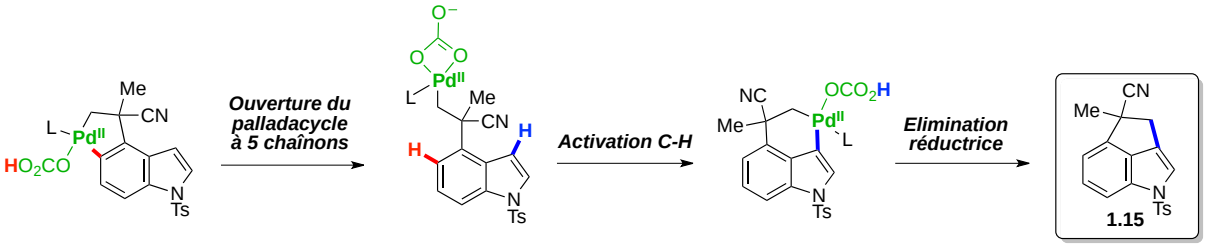


Schéma 60. Mécanisme de migration 1,5 du palladium

Il est intéressant de noter que le régioisomère **1.15** constitue le premier exemple de molécule isolée avec un squelette de type 3,4-dihydro-1*H*-cyclopenta[*c*,*d*]indole. Cette structure n'est d'ailleurs pas très éloignée de celle de la dendrobine, alcaloïde isolé d'une orchidée chinoise (Figure 11).[60]

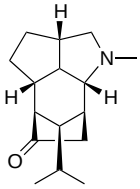


Figure 11. Structure de la dendrobine

En ce qui concerne le noyau thiophène, une séquence réactionnelle plus courte, conduit en 3 étapes au substrat d'activation C-H **1.17**, avec un rendement global de 57%. Malheureusement, le thiophénocyclobutène correspondant n'a pas pu être isolé dans les conditions du laboratoire (Schéma 61). L'analyse GC/MS du milieu réactionnel a mis en évidence la présence d'un mélange du sous-produit de déhalogénation avec le précurseur de départ **1.17**.

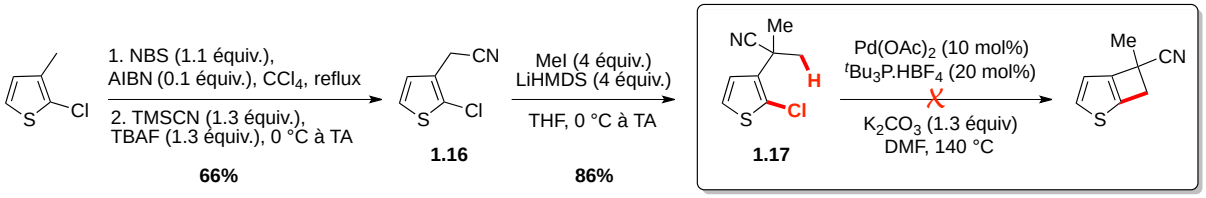


Schéma 61. Synthèse du précurseur chloré dérivé du thiophène et mise en réaction

[60] S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 79-87.

Pourtant, une voie de synthèse de thiophénocyclobutènes par pyrolyse rapide sous vide (FVP) a été rapportée dans la littérature, témoignant de la possibilité de synthétiser ce motif, malgré les contraintes stériques associées.[47] Dans ces conditions drastiques, une molécule de chlorure d'hydrogène est libérée pour former l'intermédiaire *ortho*-quinodiméthane hétérocyclique. Celui-ci génère ensuite le thiophénocyclobutène par une réaction d'électrocyclisation (Schéma 62).

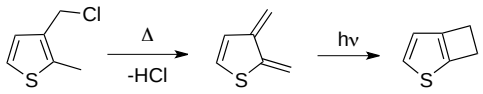


Schéma 62. Synthèse de thiocyclobutène par pyrolyse rapide sous vide

D'après les données de la littérature, les angles de torsion du noyau thiophène sont supérieurs à ceux du noyau benzénique (Figure 12).[61] Cette augmentation est encore plus importante dans le cas de l'hydrogène en α du soufre (129° *vs* 120°), ce qui accroît d'autant plus les tensions de cycles du thiophénocyclobutène correspondant.

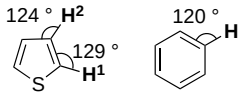


Figure 12. Angles de torsion du thiophène *vs* benzène

Dans le but de diminuer les contraintes stériques, il serait judicieux de synthétiser le régioisomère présenté ci-dessous. Cependant, des travaux antérieurs réalisés au laboratoire n'ont pas permis d'isoler ce bicycle à partir du précurseur bromé (Schéma 63). Par conséquent, nous n'avons pas poursuivi nos efforts sur la synthèse et l'activation C-H de ce type de substrat.

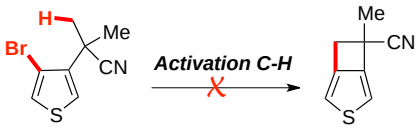


Schéma 63. Essai infructueux de formation de thiophénocyclobutène

[61] J. Nakayama, K. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4612-4617.

1.2.2. Synthèse de carbocycles à 5 chaînons

1.2.2.1. Formation d'indanes

Les travaux antérieurs de Julien Hitce ont permis de synthétiser des composés indaniques par arylation C(sp^3)-H de précurseurs bromés (Tableau 2). Dans ce cas, le produit cyclisé est obtenu en mélange avec le produit de déshydrogénation (Schéma 64). Il serait donc intéressant de développer un système catalytique régiosélectif et diastéréosélectif, permettant la formation d'indanes à partir de chlorure d'aryles.

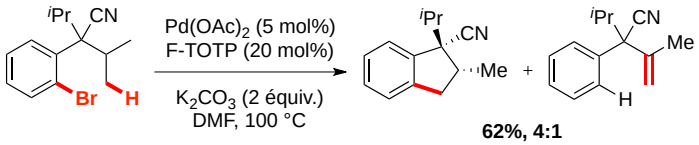
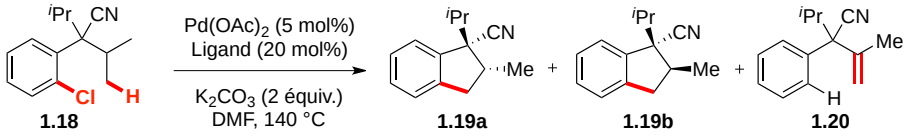


Schéma 64. Formation d'indane et oléfine à partir de substrat bromé

Le travail d'optimisation a été réalisé par le Dr. Julien Sofack-Kreutzer, doctorant au sein du laboratoire. Chaque paramètre de la réaction a été étudié, comme la base, la source de palladium, la nature du ligand ainsi que le solvant. De manière analogue aux benzocyclobutènes, le ligand s'est avéré être un facteur clé de la réaction. Les résultats résumés ci-dessous (Tableau 9), mettent en évidence l'influence de la nature de la phosphine sur la réactivité et la sélectivité de la réaction.

Tableau 9. Optimisation du ligand pour la synthèse d'indanes à partir de dérivés chlorés



Entrée	Ligand	Rdt GC (%) 1.19a+1.19b	Selectivité (1.19a+1.19b):1.20	r.d. 1.19a:1.19b
1	F-TOTP	0	-	-
2	$^{t}Bu_3P.HBF_4$	53	1:1	20:1
3	$Cy_3P.HBF_4$	88	>40:1	4:1
4	$Cyp_3P.HBF_4$	94	>40:1	4:1
5	$^{i}Pr_3P.HBF_4$	93	>40:1	4:1
6	$^{n}Bu_3P.HBF_4$	27	>40:1	-

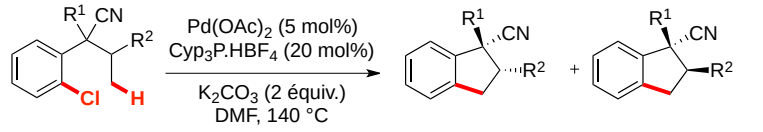
Alors que la F-TOTP (Schéma 64) est inactive (entrée 1), la pluspart des tri-alkylphosphines conduisent à de bonnes conversions (entrées 3, 4 et 5). Les sélectivités en faveur du produit cyclisé sont excellentes (>40 :1) et les diastéréosélectivités modérées (4 :1). De part leurs

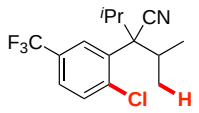
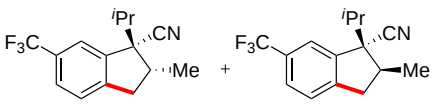
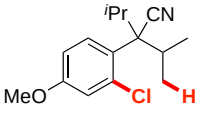
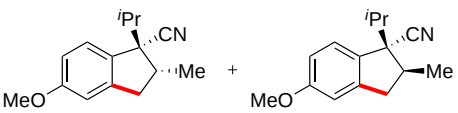
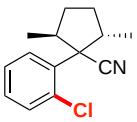
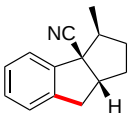
propriétés stériques et électroniques, les tri-alkylphosphines (angles de cônes entre 160° et 170°), semblent optimales pour cette réaction. Effectivement, l'utilisation de la P^nBu_3, dont l'angle de cône est inférieur, diminue significativement la conversion. Par ailleurs, l'emploi d'une phosphine trop encombrante telle que la P^tBu_3 (182°), favorise la formation du palladacycle à 5 chaînons et donc le produit de déshydrogénation.

Ceci est en accord avec les résultats obtenus pour la formation de BCB, où la P^tBu_3 s'est avérée optimale. En revanche, les phosphines riches moins encombrantes (angle de cône entre 160° et 170°) semblent plus adaptées pour générer des composés indaniques.

Ces conditions ont ensuite été appliquées à des substrats substitués sur l'aryle, et également à la synthèse de composés tricycliques. Quelques exemples d'applications sont représentés ci-dessous (Tableau 10).

Tableau 10. Applications des conditions réactionnelles à la synthèse de composés indaniques



Entrée	Substrat	Produits d'activation C(sp^3)-H
1		 **82%, r.d. 4:1**
2		 **88%, r.d. 4:1**
3		 **79%**

1.2.2.2. Application de cette méthodologie aux hétérocycles chlorés

Dans ce contexte, mon travail a constitué en l'application de cette méthodologie à des substrats hétérocycliques. Les précurseurs chlorés ont été obtenus rapidement à partir des intermédiaires communs **1.16** et **1.12**, déjà utilisés dans le cadre de la synthèse de BCB.

L'activation du chlorothiophène **1.21** a permis l'obtention du produit cyclique **1.22** avec une diastéréosélectivité de 4 :1, identique à celle obervée en série non-hétérocyclique (Schéma 65).

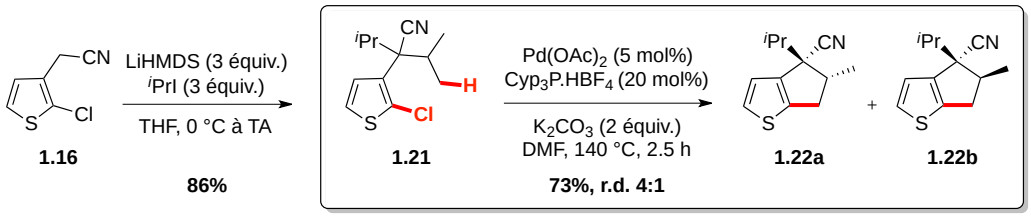


Schéma 65. Synthèse et activation C-H du dérivé thiophénique chloré 1.23

Etonnamment, l'activation C-H du substrat indolique conduit à un seul diastéréoisomère avec un rendement correct de 62% (Schéma 66). Dans ce cas, l'encombrement en *ortho* de la chaîne alkyle à activer est supérieur à celui d'un atome d'hydrogène, ce qui peut expliquer la meilleure diastéréosélectivité observée.

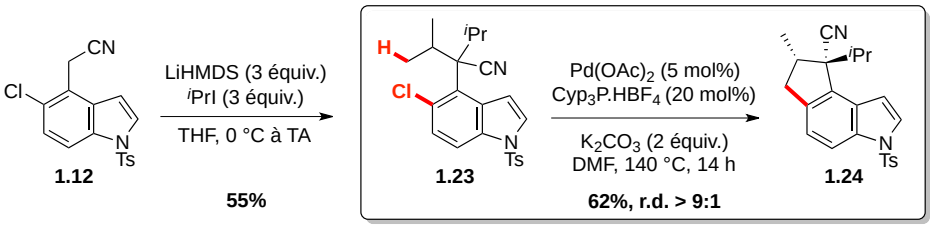


Schéma 66. Synthèse et activation C-H du précurseur indolique chloré 1.23

Dans le cadre d'un autre projet au laboratoire, nous avons montré qu'il était également possible de réaliser l'arylation C(sp^3)-H du substrat furanique chloré **1.25** (Schéma 67). Le produit de cyclisation a été obtenu majoritairement, mais malheureusement le produit de déhalogénation n'a pas pu être séparé lors de la purification. Nous reviendrons dans la partie 2.2.2.1 sur les difficultés rencontrées lors de la synthèse du précurseur **1.25**.

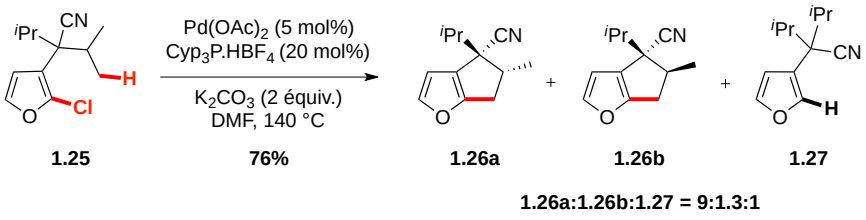


Schéma 67. Activation C-H du dérivé furanique chloré 1.25

1.2.3. Etude de la régiosélectivité et diastéréosélectivité de l'activation C-H

Des calculs DFT (B3PW91) ont été réalisés en collaboration avec l'équipe du Dr. E. Clot de l'université de Montpellier, dans le but de comprendre les diastéréosélectivités et les sélectivités indane/oléfine/benzocyclobutène observées. La modélisation des complexes fait

intervenir l'utilisation de la phosphine $P(Cyp)_3$ comme ligand, et l'hydrogénocarbonate HCO_3^- comme base.

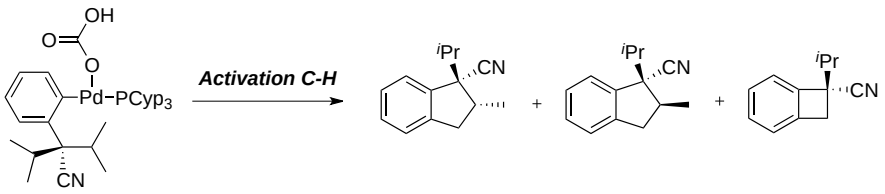


Schéma 68. Paramètres utilisés pour l'étude de la diastéréosélectivité et sélectivité indane/BCB

1.2.3.1. Addition oxydante

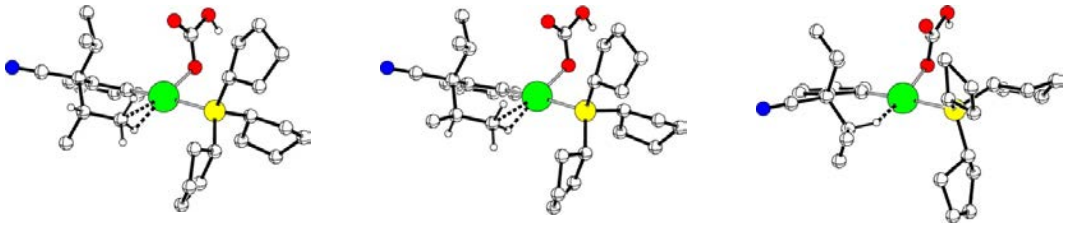
D'après les travaux de J. Hartwig, l'étape d'addition oxydante de la liaison C-Cl s'effectue uniquement sur un complexe de type Pd^0L, et non Pd^0L_2.[62] Dans notre cas, la barrière d'activation calculée pour le composé **1.18** (12.3 kcal.mol^{-1}) est plus élévée que son analogue bromé (4.7 kcal.mol^{-1}), ce qui s'explique par les différentes énergies de dissociation de liaisons (Figure 9). Malgré cette augmentation, l'énergie requise pour l'addition oxydante reste faible comparativement à celle de l'étape d'activation C-H, qui constitue l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique.

1.2.3.2. Stabilité des complexes agostiques

De manière analogue à la synthèse des BCB (Figure 8), la substitution de l'halogène par la base conduit à un complexe ML_3 où la base est *cis* de l'aromatique et *trans* du site vacant. Du fait de la coordination κ^1 (et non κ^2) de la base sur le métal, le site vacant autour du palladium permet la création d'une interaction agostique entre une des liaisons C-H isopropyliques et le centre métallique.

Trois complexes agostiques peuvent être considérés, conduisant respectivement aux diastéréoisomères *cis* et *trans*, et au benzocyclobutène (Figure 13). Ces espèces constituent les points de départs des trois chemins réactionnels possibles.

[62] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141–8154.



Agos-a **Agos-b** **Agos-c**

Figure 13. Modélisation des complexes agostiques

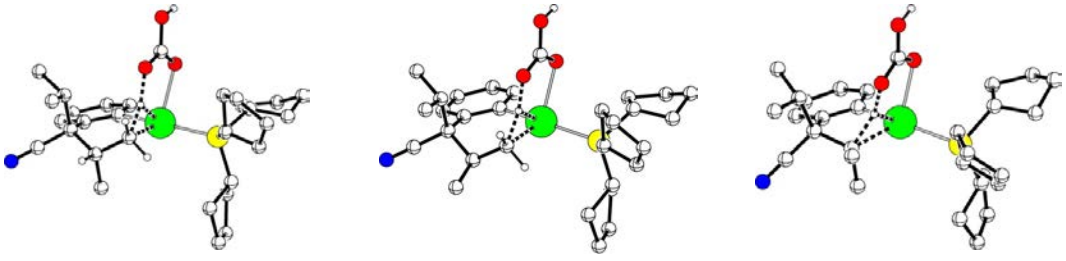
Le complexe **Agos-a** s'est avéré plus stable que ses analogues **Agos-b** et **Agos-c**, respectivement plus hauts en énergie de 4,1 et 6,8 kcal.mol^{-1}. Ces différences de stabilité s'expliquent essentiellement par la distance Pd$^{\cdots}$C$_{agos}$, plus courte pour **Agos-a** que **Agos-b** et **Agos-c** (Tableau 11).

Tableau 11. Distances Pd$^{\cdots}$C$_{agos}$ pour les différents complexes agostiques

Complexe	Distance Pd$^{\cdots}$C (Å)
Agos-a	2.408
Agos-b	2.430
Agos-c	2.819

1.2.3.3. Etats de transition du processus CMD

Les trois états de transition **TSCH-x** suivants ont été localisés à partir des complexes **Agos-x** (Figure 14). D'après les travaux de Macgregor,[63] l'interaction agostique peut engendrer la déprotonation de l'hydrogène en position géminale, dont le caractère électropositif est plus élevé. Par ailleurs, dans le cas de la géométrie *trans*, ce dernier est plus accessible par la base comparativement à l'hydrogène engagé dans l'interaction agostique.



TSCH-a **TSCH-b** **TSCH-c**

Figure 14. Modélisation des états de transition du processus CMD

[63] L. J. L. Häller, M. J. Page, S. A. Macgregor, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4604-4605.

Les énergies d'activation conduisant aux états de transition **TSCH-x** à partir des complexes **Agos-x** sont représentées ci-dessous (Tableau 12).

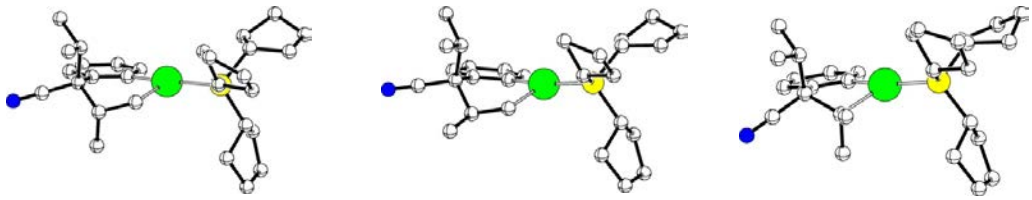
Tableau 12. Energies d'activation des états de transition TSCH-x

Complexe	$\Delta G_{1,x}^{\#}$ (kcal.mol^{-1})
TSCH-a	26.2
TSCH-b	27.5
TSCH-c	33.8

L'état de transition **TSCH-c** correspondant à la formation du BCB, implique la déprotonation de l'hydrogène engagé dans l'interaction agostique, ce qui peut expliquer l'augmentation de la barrière d'activation associée. Le chemin conduisant au diastéréoisomère *cis* ($\Delta G_{1,a}^{\#}$) est favorisé de 1.3 kcal.mol^{-1} par rapport à celui menant au diastéréoisomère *trans* ($\Delta G_{1,b}^{\#}$). Ces données théoriques sont en adéquation avec les résultats expérimentaux, puisque la valeur de $\Delta(\Delta G)$ expérimentale est de 1.1 kcal.mol^{-1}, pour un ratio *cis*/*trans* de 4 :1, à la température de 140 °C.

1.2.3.4. Formation des palladacycles et couplage C-C

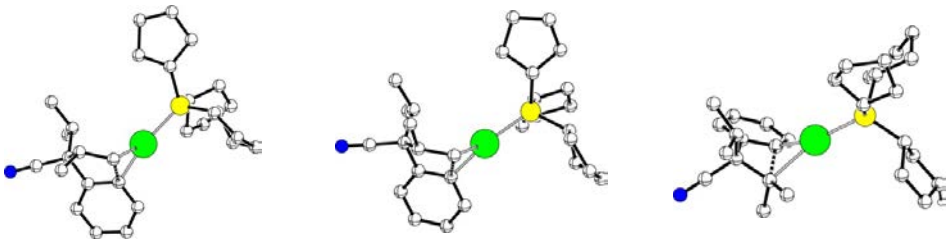
L'activation C-H, suivie de la dissociation de la base, conduit aux palladacycles à 6 (**Cyc-a**, **Cyc-b**) ou 5 chaînons (**Cyc-c**) (Figure 15).



Cyc-a **Cyc-b** **Cyc-c**

Figure 15. Modélisation des palladacycles Cyc-x

Les énergies d'activation requises pour l'élimination réductrice, *via* l'état de transition **TSCC-x** (Figure 16), sont significativement moins importantes pour les palladacycles à 6 chaînons **Cyc-a** et **Cyc-b** (Tableau 13).



TSCC-a **TSCC-b** **TSCC-c**

Figure 16. Modélisation des états de transition associés à l'étape d'élimination réductrice

Tableau 13. Energies d'activation des états de transition TSCC-x

Complexe	$\Delta G_{2,x}^{\#}$ (kcal.mol^{-1})
TSCC-a	10.4
TSCC-b	12.6
TSCC-c	24.7

L'instabilité du complexe **TSCC-c** s'explique par la contrainte stérique associée à la formation d'un cycle à 4 chaînons. Les élongations des liaisons Pd–Csp^2 et Pd–Csp^3 sont significativement plus importantes dans ce cas, entraînant une augmentation de la barrière d'activation de l'élimination réductrice. En revanche, le passage des complexes **Cyc-a** et **Cyc-b** aux états de transitions **TSCC-a** et **TSCC-b** implique de faibles élongations de liaisons, ce qui rend la formation des diastéréoisomères indaniques plus facile.

1.2.3.5. Diagramme d'énergie

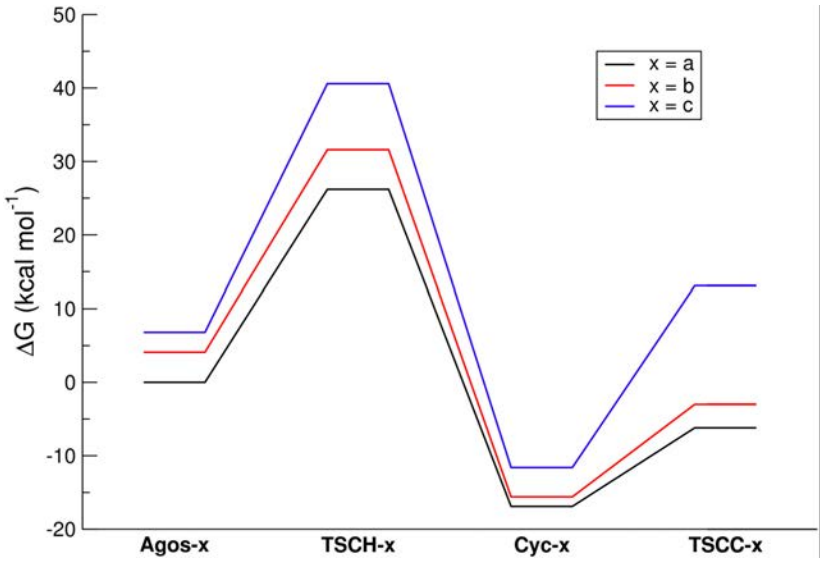


Schéma 69. Diagramme énergétique de la réaction, de l'intéraction agostique au couplage C-C

A la vue de ce diagramme, l'étape d'activation C-H apparaît clairement comme étant l'étape cinétiquement déterminante de la catalyse. De plus, le chemin réactionnel conduisant au benzocyclobutène est nettement défavorisé par rapport à la formation d'indane. Il en est de même pour la formation d'oléfines (Schéma 64), qui fait intervenir le même intermédiaire **TSCH-c**.

1.2.3.6. Formation de BCB vs indane

Il est intéressant de noter, que dans le cas du composé **1.28**, l'activation C-H conduit sélectivement au benzocyclobutène **1.29**, malgré la présence d'un groupement isopropyle (Schéma 70 et Schéma 53).

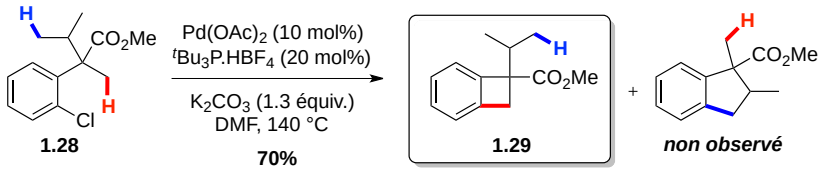
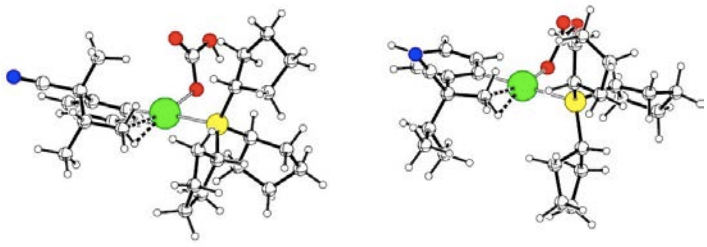


Schéma 70. Activation sélective du méthyle *vs* isopropyle

Dans ce cas, la formation du BCB implique l'activation d'un des hydrogènes du carbone primaire. Ceci n'est pas envisageable lorsque deux groupements isopropyles sont présents puisque l'activation C-H d'un carbone tertiaire est mise en jeu.

Des calculs DFT ont été effectués dans le but de comprendre la sélectivité BCB/indane lors de l'activation C-H du précurseur **1.28**. Pour être le plus proche de la modélisation précédente, le groupement ester a été remplacé par un nitrile, et le ligand $PCyp_3$ a été considéré.

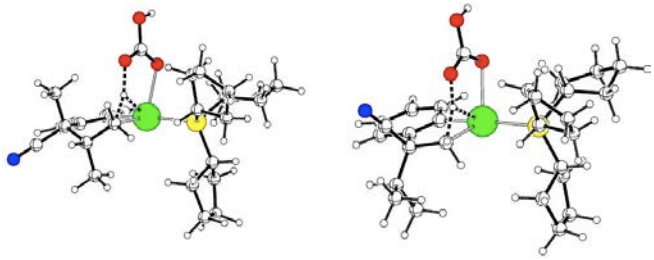
Les complexes agostiques **Agos-a'** et **Agos-d'** conduisent respectivement à l'indane et au benzocyclobutène (Figure 17).



Agos-a' **Agos-d'**

Figure 17. Modélisation des complexes agostiques Agos-a' et Agos-d'

En accord avec les résultats expérimentaux, l'état de transition calculé pour l'activation C-H du méthyle **TSCH-d'** est plus bas en énergie de 2 kcal.mol^{-1} par rapport à **TSCH-a'** (Figure 18).



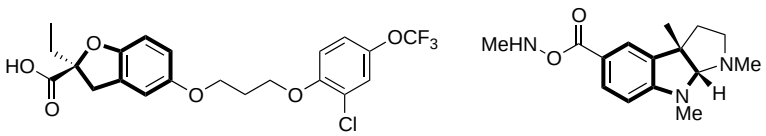
TSCH-a' **TSCH-d'**

Figure 18. Modélisation des états de transition pour l'étape d'activation C-H

Par ailleurs, l'utilisation au laboratoire de la P^{t}Bu$_3$ (et non la PCyp$_3$), influe certainement sur la régiosélectivité de la réaction, en faveur de l'activation C-H du groupement méthyle.

1.3. SYNTHESE D'HETEROCYCLES

Dans la continuité de ces travaux et en collaboration avec le Dr Sophie Rousseaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés de types indolines, dihydrobenzofuranes et indanones, à partir de substrats chlorés. Du fait de l'omniprésence de ces motifs dans des composés bioactifs, il apparaît intéressant de développer une méthode efficace de synthèse de ces hétérocycles par activation C-H (Figure 19). Par ailleurs, cette approche a été validée par H. Ohno et K. Fagnou, dans le cadre de la synthèse d'indolines[28] et dihydrobenzofuranes[27] par arylation C(sp^3)-H de dérivés bromés.



Antidiabétique ***(-)-Physostigmine***

Figure 19. Exemples de molécules bioactives incorporant une unité indoline ou dihydrobenzofurane

1.3.1. Indolines et dihydrobenzofuranes

Le système catalytique utilisé pour la synthèse d'indolines et dihydrobenzofuranes diffère de celui précédemment décrit pour la formation de carbocycles. En effet, les conditions décrites par le groupe de Fagnou se sont avérées plus performantes, à savoir l'utilisation d'une

combinaison de carbonate de césium et d'acide pivalique dans un solvant apolaire (Schéma 71).

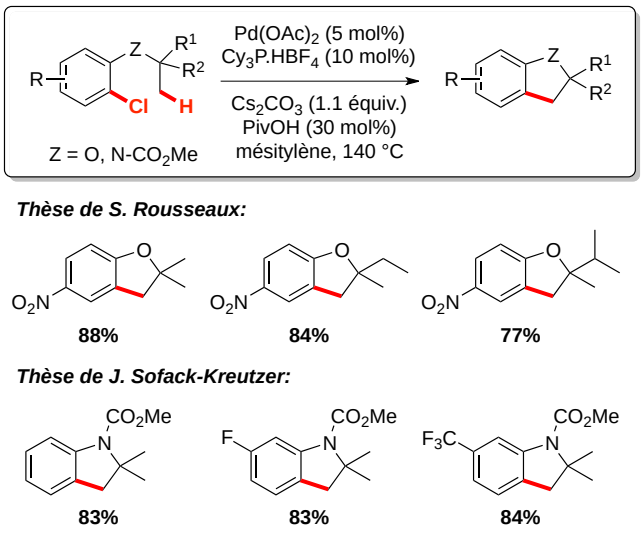


Schéma 71. Conditions optimisées pour la formation d'hétérocycles par activation C-H de précurseurs chlorés

Dans le cadre de mes travaux de thèse, nous avons appliqué cette méthodologie à la chloropyridine **1.31**. Dans un premier temps, l'alkylation de la 2-chloro-3-aminopyridine conduit à l'amine secondaire *tert*-butylique **1.30**.[64] L'atome d'azote est ensuite protégé en présence de chloroformiate de méthyle pour conduire au carbamate **1.31** (Schéma 72). Le faible rendement pour l'étape de protection peut s'expliquer par la formation d'un sel de pyridinium en présence de chloroformiate de méthyle.

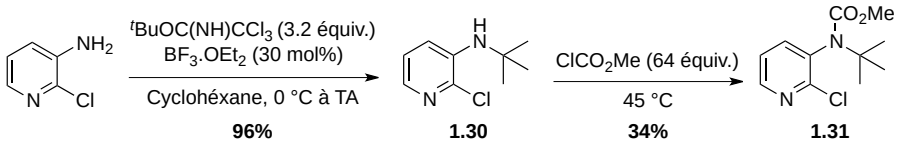


Schéma 72. Synthèse du précurseur chloré dérivé de la pyridine

Dans les conditions réactionnelles précédemment décrites, l'étape clé d'activation C-H conduit avec succès à l'aza-indoline **1.32** (Schéma 73).

[64] E. Bacque, M. El. Qacemi, S. Zard, *Org. Lett.* **2005,** *7*, 3817-3820.

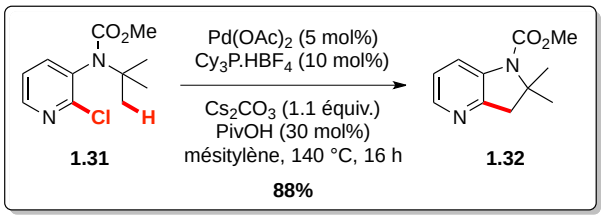


Schéma 73. Synthèse d'aza-indoline par activation C-H de dérivé chloré

1.3.2. Indanones

Sophie Rousseaux s'est également intéressée à la synthèse de composés de types indanones à partir de substrats chlorés. Les conditions réactionnelles optimales sont identiques à celles utilisées pour les dihydrobenzofuranes et les indolines (Schéma 71). Elles ont été appliquées avec succès à un large panel de composés, dont quelques exemples sont représentés ci-dessous (Schéma 74).

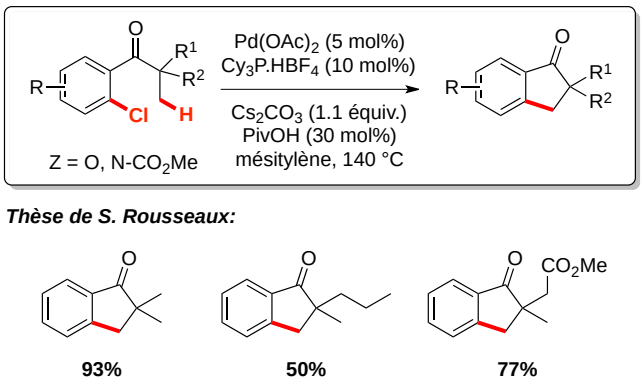
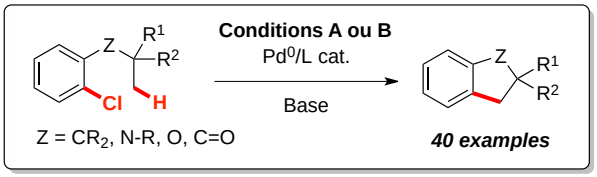


Schéma 74. Conditions réactionnelles pour la formation d'indanones et exemples d'application

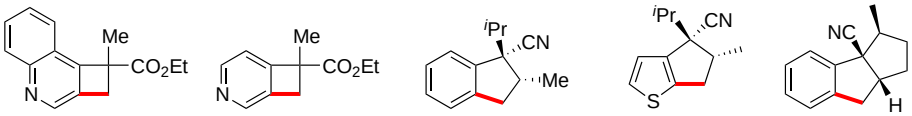
1.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation de précurseurs chlorés a permis d'étendre significativement le champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire (Schéma 75).[65] Par ailleurs, ces travaux ont conduit à la synthèse de nombreux hétérocycles, difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse plus traditionnelles. Deux jeux de conditions différents permettent soit la formation de carbocycles fusionnés (conditions A), soit la synthèse d'indolines, dihydrobenzofuranes et indanones (conditions B).

[65] S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreutzer, C. Pierre, C. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716.

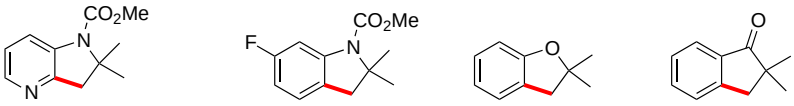


Conditions A:
$Pd(OAc)_2/P(^tBu)_3$ ou $P(Cyp)_3$ cat., K_2CO_3, DMF, 140 °C



63% **60%** r.d. 4:1, **92%** r.d. 4:1, **73%** **79%**

Conditions B:
$Pd(OAc)_2/PCy_3$ cat., Cs_2CO_3/PivOH, Mésitylène, 140 °C



88% **83%** **77%** **93%**

Schéma 75. Résumé des conditions réactionnelles et du champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H de chloroarènes

Concernant la formation d'indane par activation C-H, une étude théorique approfondie a permis de comprendre les diastéréosélectivités et sélectivités observées lors de cette réaction (Schéma 76).

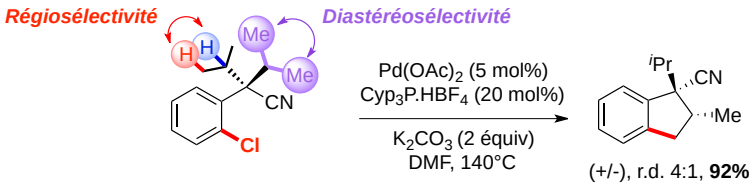


Schéma 76. Diastéréosélectivité et régiosélectivité observées pour la formation d'indane

Le cycle catalytique, décrit ci-dessous, résume les résultats obtenus à partir des calculs DFT (Schéma 77).

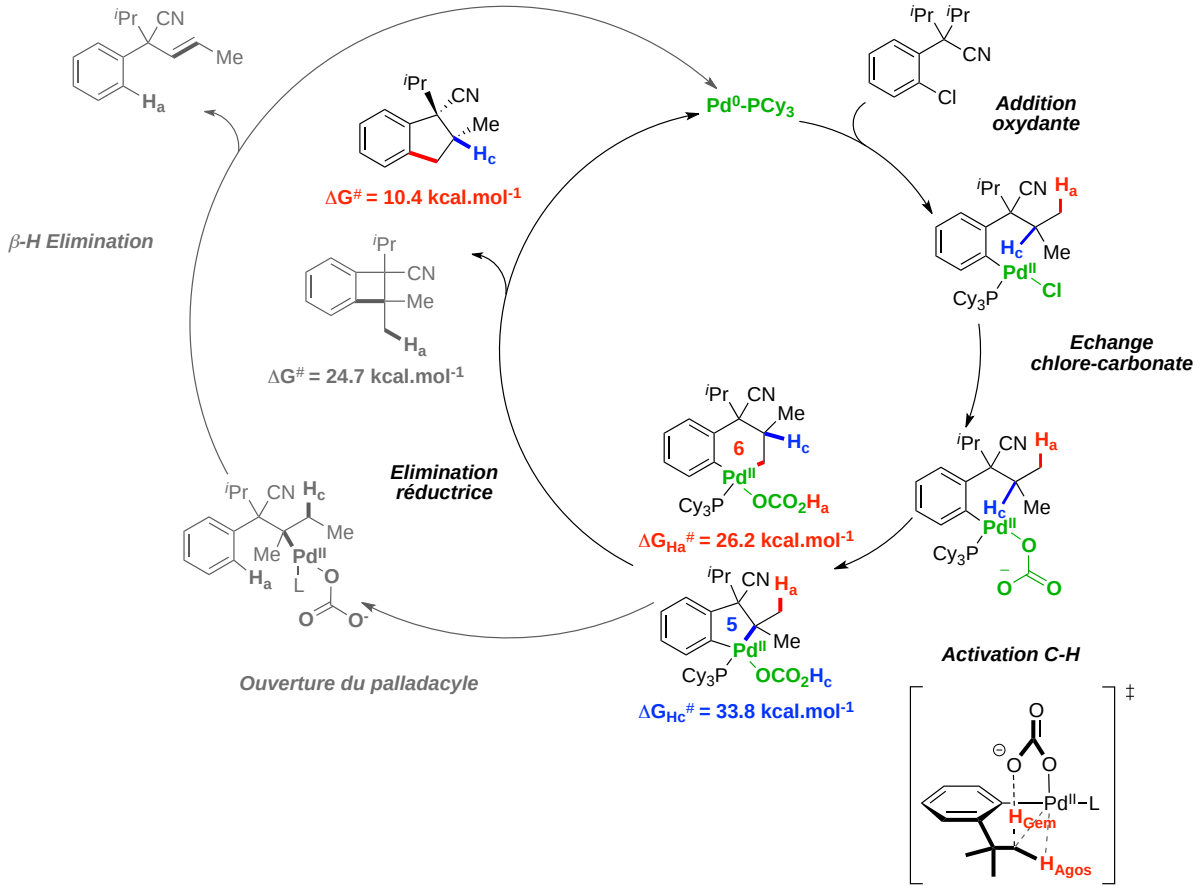


Schéma 77. Mécanisme proposé pour la formation d'indanes par activation C-H de précurseurs chlorés

Dans la continuité de ces travaux, nous nous sommes intéressés au développement d'une version énantiosélective de cette réaction. L'utilisation d'un ligand chiral adapté pourrait conduire de manière régio-, diastéréo- et énantiosélective au produit indanique énantiopur (Schéma 78). Un chapitre de ce manuscrit sera entièrement consacré à cette étude.

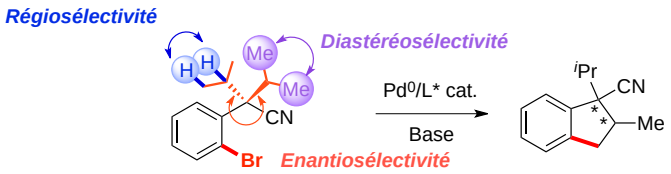
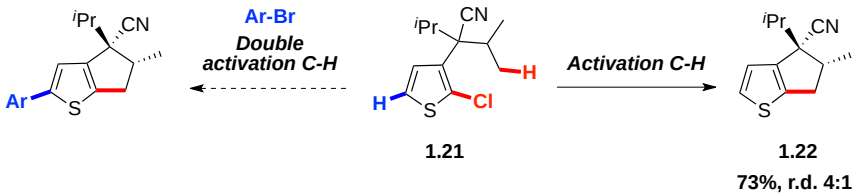


Schéma 78. Formation énantiosélective d'indanes par activation C-H asymétrique

Nous avons précédemment montré qu'il était possible de synthétiser des hétérocycles polycycliques tels que le thiophène **1.22**, par arylation C(sp^3)-H du précurseur chloré **1.21**. Du fait de la réactivité connue de certains de ces motifs envers l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire, nous avons également envisagé de réaliser des réactions de double activation C-H impliquant une seule et même espèce catalytique (Schéma 79).



1.21 **1.22**

73%, r.d. 4:1

Schéma 79. Réaction de double arylation C-H

1.5. PARTIE EXPERIMENTALE

1.5.1. General information

Reactions involving air-sensitive compounds were performed under an oxygen-free atmosphere of argon with rigid exclusion of moisture from reagents and glassware using standard techniques.[66]

Commercially available chemicals were used without further purification unless otherwise specified. Ligands $^{t}Bu_3P.HBF_4$ and $Cy_3P.HBF_4$ were purchased from Strem and $Cyp_3P.HBF_4$ was received from Sigma Aldrich. Palladium (II) acetate was obtained from Strem or Johnson Matthey. K_2CO_3 and Cs_2CO_3 were purchased respectively from Acros Organics and Sigma Aldrich, dried under vaccum at 140 °C for 24 hours, and then stored under argon atmosphere in a glovebox. Anhydrous solvents were obtained by distillation over calcium hydride (Et_3N, CH_2Cl_2, pyridine) or by distillation over sodium/benzophenone (THF, toluene, mesitylene, Et_2O). DMF (99.8% extra dry) and DMSO (99.7% extra dry) were purchased from Acros Organics.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) or TLC stains ($KMnO_4$, ninhydrin). Flash chromatography was performed using EM Silica Gel 60 (60-200 mesh) with the indicated solvent system according to standard technique.[67]

GC analyses were performed with a Shimadzu QP2010 GCMS apparatus, with simultaneous double injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI) or a FID detection system.

Melting points were obtained on a Buchi melting point apparatus. Infrared spectra were taken on a Thermo Scientific Nicolet iS10 FT-IR spectrometer and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

Nuclear magnetic resonance spectra (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P, DEPT, COSY, HSQC, HMQC) were recorded either on a Bruker ALS 300, AV 300, DRX 300, AV 400 or ARX 400 spectrometer (300, 300, 300, 400 et 400 MHz respectively) in deuterated chloroform (residual peaks ^{1}H δ 7.26 ppm, ^{13}C δ 77.16 ppm) unless otherwise noted. The ^{19}F and ^{31}P spectra were calibrated

[66] D. F. Shriver, M. A. Drezdzon, The manipulation of air-sensitive compounds; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.
[67] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

using $CFCl_3$ and H_3PO_4 as internal references. All spectra were obtained with complete proton decoupling. Data are reported in parts per million (ppm) as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, sept = septuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz and integration. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using DEPT, COSY, HSQC and HMQC experiments.

High-resolution mass spectra were measured under electrospray ionization (ESI) or electronic impact (EI) mode.

1.5.2. General procedures

General procedure A : Synthesis of BCB

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), $^tBu_3P.HBF_4$ (20 mol%) and K_2CO_3 (1.3 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of aryl bromide (1 eq) in dry DMF (0.25 M) was added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature and then stirred at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite®. The solvent from the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC or flash chromatography to afford the desired BCB.

General procedure B : Synthesis of indanes

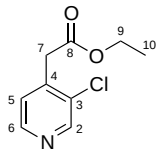
In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), $Cy_3P.HBF_4$ (20 mol%) and K_2CO_3 (2 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of aryl bromide (1 eq) in dry DMF (0.2 M) was added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature and then stirred at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite®. The solvent from the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC or flash chromatography to afford the desired indane.

General procedure C : Synthesis of indolines

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (10 mol%), Cs_2CO_3 (2 eq) and PivOH (30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of aryl bromide (1 eq) in mesitylene (0.2 M, freshly distilled) was added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature and then stirred at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite®. The solvent from the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC or flash chromatography to afford the desired BCB.

*1.5.3. Synthesis of compounds **1.x***

ethyl (3-chloro-pyridin-4-yl)acetate (1.1)



$C_9H_{10}ClNO_2$
199,63

LiHMDS (1.06 M in THF, 29.6 mL, 31.4 mmol, 4 eq) was added at 0 °C to a solution of 3-chloro-4-methylpyridine (863 µL, 7.84 mmol, 1 eq) and Et_2CO_3 (1.23 mL, 10.19 mmol, 1.3 eq) in THF (8.9 mL), under argon atmosphere. The solution was then stirred for 3 h at room temperature. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (15% EtOAc/CyHex) affording **1.1** as an incolor oil (1.443 g, 7.23 mmol, 92%). R_f 0.34 (50% EtOAc/CyHex).

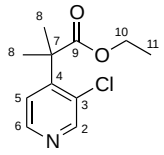
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (s, $1HC_2$), 8.39 (d, *J* = 5 Hz, $1HC_6$), 7.20 (d, *J* = 5 Hz, $1HC_5$), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, $2HC_9$), 3.72 (s, $2HC_7$), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.0 (C_8), 149.4 (C_2), 147.8 (C_6), 141.1 (C_4), 132.5 (C_3), 125.8 (C_5), 61.4 (C_9), 38.3 (C_7), 14.1 (C_{10}) ppm.

IR (neat) υ 2962, 1732, 1229, 1158, 1096, 1028, 826 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_9H_{10}{}^{35}ClNO_2$ [$M^{+\cdot}$] 199; $C_9H_{10}{}^{37}ClNO_2$ [$M^{+\cdot}$] 201.

ethyl 2-(3-chloro-pyridin-4-yl)-2-methylpropionate (1.2)



$C_{11}H_{14}ClNO_2$
227,69

LiHMDS (1.06 M in THF, 19 mL, 20.3 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **1.1** (1.35 g, 6.76 mmol, 1 eq) in THF (28 mL) under argon atmosphere. After stirring for 2 h at room temperature, iodomethane (1.3 mL, 20.3 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Monitoring GCMS showed about 80% conversion. Therefore LiHMDS (4 mL) were added and the reaction mixture was stirred for two extra hours. Then iodomethane (300 µL) were added and the solution was stirred for three hours. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (15% EtOAc/CyHex) affording **1.2** as a yellow oil (1.377 g, 6.05 mmol, 90%). R_f 0.41 (50% EtOAc/CyHex).

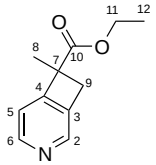
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, $1HC_2$), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, $1HC_6$), 7.29 (d, *J* = 5.2 Hz, $1HC_5$), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, $2HC_{10}$), 1.58 (s, $6HC_8$), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3 (C_9), 150.9 (C_4), 150.2 (C_2), 148.3 (C_6), 131.6 (C_3), 121.6 (C_5), 61.4 (C_{10}), 46.5 (C_7), 25.1 (C_8), 13.9 (C_{11}) ppm.

IR (neat): υ 2962, 1732, 1248, 1146, 1126, 1040, 1024 cm^{-1}.

HRMS (CI): m/z $C_{11}H_{14}ClNO_2$ $[M^+H]^+$ calculated: 228.0791; $[M^+H]^+$ found: 228.0791.

ethyl 7-methyl-3-azabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-7-carboxylate (1.3)



$C_{11}H_{13}NO_2$
191,23

Following general procedure **A** starting from **1.2** (300 mg, 1.32 mmol), $Pd(OAc)_2$ (29.6 mg, 0.132 mmol), $^tBu_3P.HBF_4$ (76.6 mg, 0.087 mmol) and K_2CO_3 (237.0 mg, 1.72 mmol) in DMF

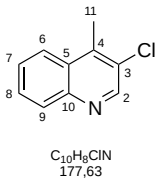
(5.0 mL). The reaction mixture was stirred for 5 h. Purification was performed by flash chromatography (30% EtOAc/CyHex) affording the cyclobutarene **1.3** (146 mg, 0.76 mmol, 58%) as a pale yellow oil. R_f 0.21 (50% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 4.7 Hz, $1HC_6$), 8.31 (s, $1HC_2$), 7.09 (d, *J* = 4.7 Hz, $1HC_5$), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, $2HC_{11}$), 3.78 (d, *J* = 14.3 Hz, $1HC_9$), 3.14 (d, *J* = 14.3 Hz, $1HC_9$), 1.67 (s, $3HC_8$), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5 (C_{10}), 157.5 (C_4), 148.5 (C_6), 143.9 (C_2), 139.0 (C_3), 116.9 (C_5), 61.3 (C_{11}), 53.6 (C_7), 41.8 (C_9), 22.6 (C_8), 14.2 (C_{12}) ppm.

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_{13}NO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 191.0946; [$M^{+\cdot}$] found: 191.0942.

3-chloro-4-methylquinoline (1.4)



NaOH (1.14 g) in water (2.28 mL) was added to a vigorously stirred solution of 3-methylindole (500 mg, 3.8 mmol, 1 eq) and benzyltriethylammonium chloride (86 mg, 0.38 mmol, 10 mol%) in chloroform (5 mL), under ice-cooling. The resulting mixture was stirred for 3 h at 0 °C, and left overnight at room temperature. The aqueous layer was extracted twice with chloroform. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.4** as a brown oil (450 mg, 2.54 mmol, 67%). R_f 0.61 (50% EtOAc/CyHex).

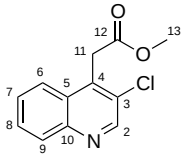
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (s, $1HC_2$), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, $1HC_9$), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, $1HC_6$), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_8$), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, $1HC_7$), 2.75 (s, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 149.8 (C_2), 146.3 (C_{10}), 140.8 (C_4), 130.2 (C_9), 129.1 (C_8), 128.6 (C_3 or C_5), 128.5 (C_3 or C_5), 127.5 (C_7), 123.9 (C_6), 15.1 (C_{11}) ppm.

IR (neat): υ 2920, 1455, 1159, 1118, 1011, 749 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{10}H_8{}^{35}ClN$ [$M^{+\cdot}$] 177; $C_{10}H_8{}^{37}ClN$ [$M^{+\cdot}$] 179.

methyl 2-(3-chloroquinolin-4-yl)acétate (1.5)



$C_{12}H_{10}ClNO_2$
235,67

LiHMDS (1.06 M in THF, 3.2 mL, 3.4 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of 3-chloro-4-methylquinoline **1.4** (150 mg, 0.84 mmol, 1 eq) and dimethylcarbonate (92 µL, 1.09 mmol, 1.3 eq) in THF (1 mL), under argon atmosphere. The resulting solution was stirred for 3 h. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.5** as a pale yellow solid (143 mg, 0.67 mmol, 79%). R_f 0.52 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 103 °C.

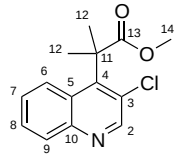
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (s, $1HC_2$), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, $1HC_9$), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, $1HC_6$), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, $1HC_8$), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, $1HC_7$), 4.28 (s, $2HC_{11}$), 3.69 (s, $3HC_{13}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.6 (C_{12}), 149.9 (C_2), 146.7 (C_{10}), 136.7 (C_4), 130.5 (C_9), 129.5 (C_5), 129.4 (C_8), 128.2 (C_7), 128.1 (C_3), 123.5 (C_6), 52.7 (C_{13}), 34.7 (C_{11}) ppm.

IR (neat): υ 2962, 1719, 1333, 1234, 1213, 1184, 957, 764 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{12}H_{10}{}^{35}ClNO_2$ **[$M^{+\cdot}$]** 235; $C_{12}H_{10}{}^{37}ClNO_2$ **[$M^{+\cdot}$]** 237.

methyl 2-(3-chloroquinolin-4-yl)-2-methylpropanoate (1.6)



$C_{14}H_{14}ClNO_2$
263,72

LiHMDS (1.06 M in THF, 1.31 mL, 1.39 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **1.5** (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in THF (2.3 mL) under argon atmosphere. After

stirring for 30 min at room temperature, iodomethane (100 µL, 1.39 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.6** as a yellow oil (99 mg, 0.41 mmol, 88%). R_f 0.57 (50% EtOAc/CyHex).

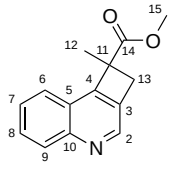
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.64 (s, $1HC_2$), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, $1HC_9$), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_6$), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_6$), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_8$), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, $1HC_7$), 3.49 (s, $3HC_{14}$), 1.86 (s, $6HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 177.9 (C_{14}), 152.0 (C_2), 147.0 (C_{10}), 144.5 (C_4), 130.8 (C_9), 128.4 (C_8), 127.9 (C_5), 127.6 (C_3), 126.9 (C_7), 123.6 (C_6), 52.5 (C_{14}), 49.1 (C_{11}), 27.7 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2948, 1732, 1255, 1148, 1130, 760 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{14}H_{14}ClNO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 263.0713; [$M^{+\cdot}$] found: 263.0712.

methyl 1,2-dihydro-1-methylcyclobuta[*c*]quinoline-1-carboxylate (1.7)



$C_{14}H_{13}NO_2$
227,26

Following general procedure **A** starting from **1.6** (50 mg, 0.19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.3 mg, 0.019 mmol), $^tBu_3P.HBF_4$ (11.0 mg, 0.038 mmol) and K_2CO_3 (34.0 mg, 0.25 mmol) in DMF (760 µL). The reaction mixture was stirred for 24 h at 110 °C. Purification was performed by flash chromatography (20% EtOAc/CyHex) affording the desired cyclobutarene **1.7** as a yellow oil (27 mg, 0.12 mmol, 63%). R_f 0.27 (50% EtOAc/CyHex).

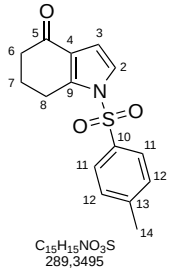
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.71 (s, $1HC_2$), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, $1HC_9$), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, $1HC_6$), 7.67 (t, *J* = 7.1 Hz, $1HC_8$), 7.56 (t, *J* = 7.1 Hz, $1HC_7$), 3.91 (d, *J* = 13.7 Hz, $1HC_{13}$), 3.73 (s, $3HC_{15}$), 3.25 (d, *J* = 13.7 Hz, $1HC_{13}$), 1.86 (s, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 (C_{14}), 153.0 (C_4), 146.4 (C_{10}), 144.5 (C_2), 134.7 (C_3), 129.8 (C_9), 128.1 (C_8), 126.5 (C_7), 122.6 (C_5), 121.8 (C_6), 52.7 (C_{11}), 51.6 (C_{15}), 40.8 (C_{10}), 21.4 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2931, 1728, 1282, 1147, 766, 756 cm^{-1}.

HRMS (EI): $C_{14}H_{13}NO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 227.0946; [$M^{+\cdot}$] found: 227.0947.

6,7-dihydro-1-tosyl-1*H*-indol-4(5*H*)-one (1.9)



Et_3N (1.5 mL, 11.1 mmol, 3 eq) was added dropwise at room temperature to a solution of 1,5,6,7-Tetrahydro-4*H*-indol-4-one (500 mg, 3.7 mmol, 1 eq) in dichloromethane (9.3 mL). TsCl (705 mg, 3.7 mmol, 1 eq) and DMAP (45 mg, 0.37 mmol, 10 mol%) were added and the resulting suspension was stirred until TsCl was consumed. Then the mixture was poured into water and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **1.9** as a pale pink solid (884 mg, 3.05 mmol, 83%). R_f 0.39 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 136 °C.

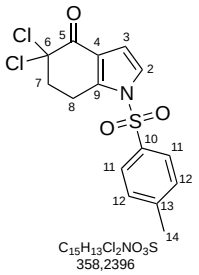
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, $2HC_{12}$), 7.24 (d, *J* = 3.5 Hz, $1HC_2$), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, $1HC_3$), 2.97 (t, *J* = 6.2 Hz, $2HC_8$), 2.44-2.40 (m, $5HC_{6,14}$), 2.14-2.04 (m, $2HC_7$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.4 (C_5), 146.0 (C_{13}), 143.8 (C_9), 135.4 (C_{10}), 130.5 (C_{12}), 127.3 (C_{11}), 124.9 (C_4), 122.4 (C_2), 108.3 (C_3), 37.5 (C_6), 23.4 (C_7), 21.8 (C_{14}) ppm.

IR (neat): υ 2964, 1660, 1373, 1119, 701, 673, 656 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{15}H_{15}NO_3S$ [$M^{+\cdot}$] 289.

5,5-dichloro-6,7-dihydro-1-tosyl-1*H*-indol-4(5*H*)-one (1.10)



$CuCl_2$ (5.6 g, 41.4 mmol, 6 eq) was added to a solution of **1.9** (2 g, 6.9 mmol, 1 eq) in 50% acetic acid solution (10 mL). The resulting mixture was refluxed for 4 h. At this stage, only the monochlorinated compound was observed by GC/MS analysis. $CuCl_2$ (1 g, 3.46 mmol, 0.5 eq) was added and the mixture stirred under reflux overnight. After hydrolysis with water, the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (30% EtOAc/CyHex) affording **1.10** as a pale pink solid (884 mg, 3.05 mmol, 83%). R_f 0.65 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 144 °C

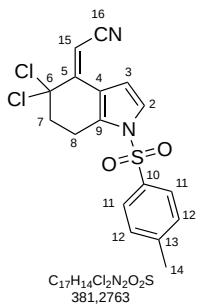
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, $2HC_{12}$), 7.28 (d, *J* = 3.5 Hz, $1HC_2$), 6.67 (d, *J* = 3.5 Hz, $1HC_3$), 3.19 (t, *J* = 5.8 Hz, $2HC_7$), 2.88 (t, *J* = 5.8 Hz, $2HC_8$), 2.43 (s, $3HC_{14}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 180.1 (C_5), 146.6 (C_{13}), 141.5 (C_{10}), 134.9 (C_9), 130.7 (C_{12}), 127.3 (C_{11}), 123.9 (C_2), 120.1 (C_4), 109.9 (C_3), 85.7 (C_6), 43.6 (C_8), 22.1 (C_7) ppm.

IR (neat): υ 3123, 1688, 1378, 1174, 1134, 1108, 715, 678, 659 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3S$ [$M^{+\cdot}$] 357.

2-(5,5-dichloro-6,7-dihydro-1-tosyl-1*H*-indol-4(5*H*)-ylidene)acetonitrile (1.11)



A solution prepared from diethylcyanomethylphosphonate (666 µL, 4.10 mmol, 1.47 eq) and NaH (60% in oil, 123 mg, 3.069 mmol, 1.1 eq) was stirred for 30 min at room temperature, under argon atmosphere. **1.10** (1 g, 2.79 mmol, 1 eq) was added to this solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. GC/MS monitoring did not show a complete conversion, and another solution of sodium salt of diethylcyanomethylphosphonate was added. After hydrolysis with water, the aqueous layer was extracted twice with ethylacetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (50% EtOAc/CyHex) affording **1.11** as an orange solid in quantitative yield (1.065 g, 2.79 mmol, quant.). R_f 0.73 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 97 °C.

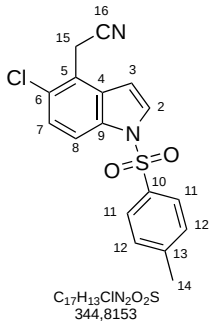
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.33-7.36 (m, $3HC_{12,2}$), 7.26 (d, *J* = 3.7 Hz, $1HC_3$), 6.06 (s, $1HC_{15}$), 3.13 (t, *J* = 5.9 Hz, $2HC_7$), 2.70 (t, *J* = 5.9 Hz, $2HC_8$), 2.48 (s, $3HC_{14}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.7 (C_5), 146.2 (C_{13}), 135.2 (C_{10}), 132.8 (C_9), 130.5 (C_{12}), 127.1 (C_{11}), 123.4 (C_2), 118.3 (C_4), 117.5 (C_{16}), 109.7 (C_3), 92.1 (C_{15}), 85.6 (C_6), 43.3 (C_8), 22.4 (C_7), 21.8 (C_{14}) ppm.

IR (neat): υ 2956, 1171, 1158, 1144, 688, 660 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$(-HCl)] 344.

2-(5-chloro-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)acetonitrile (1.12)



A mixture of **1.11** (1.065 g, 2.79 mmol, 1 eq) and LiCl (201 mg, 4.75 mmol, 1.7 eq) in DMF (100 mL) was refluxed for 3 h under argon atmosphere. After hydrolysis with water, the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were

dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (25% EtOAc/CyHex) affording **1.12** as a pale brown solid (815 mg, 2.36 mmol, 85%). R_f 0.67 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 200 °C.

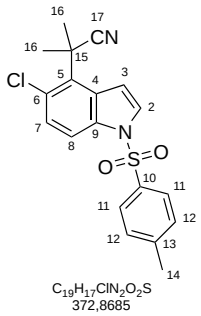
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_8$), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.68 (d, *J* = 3.7 Hz, $1HC_2$), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_7$), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, $2HC_{12}$), 6.77 (d, *J* = 3.4 Hz, $1HC_3$), 3.99 (s, $2HC_{15}$), 2.36 (s, $3HC_{14}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.8 (C_{13}), 134.8 (C_{10}), 133.4 (C_9), 131.2 (C_4), 130.3 (C_{12}), 129.0 (C_6), 128.4 (C_2), 126.9 (C_{11}), 125.8 (C_7), 120.2 (C_5), 116.5 (C_{16}), 114.9 (C_8), 106.3 (C_3), 21.7 (C_{14}), 18.8 (C_{15}) ppm.

IR (neat): υ 3137, 1372, 1167, 1144, 1123, 708, 667 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_{17}H_{13}{}^{35}ClN_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] 344; $C_{17}H_{13}{}^{37}ClN_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] 346.

2-(5-chloro-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)-2-methylpropanenitrile (1.13)



LiHMDS (1.06 M in THF, 2.19 mL, 2.32 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **1.12** (200 mg, 0.58 mmol, 1 eq) in THF (3 mL). After stirring for 30 min at room temperature, iodomethane (144 µL, 2.32 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (15% EtOAc/CyHex) affording **1.13** as a pale brown solid (182 mg, 0.49 mmol, 84%). R_f 0.65 (50% EtOAc/CyHex).

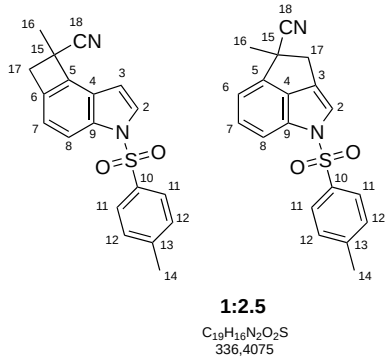
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_8$), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.66 (d, *J* = 3.9 Hz, $1HC_2$), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, $1HC_7$), 7.28 (d, *J* = 4.0 Hz, $1HC_3$), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, $2HC_{12}$), 2.33 (s, $3HC_{14}$), 2.03 (s, $6HC_{16}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 (C_{13}), 134.6 (C_{10}), 134.2 (C_9), 130.1 (C_{12}), 129.5 (C_4), 129.2 (C_6 or C_5), 128.3 (C_7), 128.3 (C_6 or C_5), 127.1 (C_2), 126.9 (C_{11}), 124.7 (C_{17}), 114.2 (C_8), 108.2 (C_3), 37.8 (C_{15}), 28.9 (C_{16}), 21.6 (C_{14}) ppm.

IR (neat): υ 3143, 2230, 1379, 1159, 1137 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{17}ClN_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 372.0699; [$M^{+\cdot}$] found: 372.0701.

7-methyl-3-tosyl-6,7-dihydro-3*H*-cyclobuta[*e*]indole-7-carbonitrile (1.14) and 4-methyl-1-tosyl-3,4-dihydro-1*H*-cyclopenta[*cd*]indole-4-carbonitrile (1.15)



Following general procedure **A** starting from **1.13** (100 mg, 0.27 mmol), $Pd(OAc)_2$ (6.1 mg, 0.027 mmol), $^{t}Bu_3P.HBF_4$ (15.7 mg, 0.054 mmol) and K_2CO_3 (48.5 mg, 0.25 mmol) in DMF (1.1 mL). The reaction mixture was stirred overnight. After preparative thin layer chromatography (10% Ethyl acetate/cyclohexane), a mixture of **1.14** and **1.15** (ratio: 1:2.5) was isolated as a colorless oil (60 mg, 0.18 mmol, 69%). After an other preparative thin layer chromatography (15% EtOAc/CyHex) and several elutions, the major product **1.15** was isolated as a pure fraction, and the minor product as an inseparable mixture of **1.14** and **1.15** (ratio: 3.4:1). R_f 0.54 (50% EtOAc/CyHex).

Major product (1.15) :

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, $1HC_8$), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, $1HC_7$), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, $2HC_{12}$), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, $1HC_6$), 7.04 (s, $1HC_2$), 3.88 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, $1HC_{17}$), 3.43 (dd, *J* = 16.9, 1.5 Hz, $1HC_{17}$), 2.39 (s, $3HC_{14}$), 1.82 (s, $3HC_{16}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.2 (C_{13}), 143.2 (C_4), 136.5 (C_5), 135.7 (C_{10}), 130.3 (C_9), 130.1 (C_{12}), 129.1 (C_7), 126.9 (C_{11}), 123.4 (C_3), 122.9 (C_{18}), 117.9 (C_2), 117.0 (C_6), 113.8 (C_8), 48.6 (C_{15}), 44.3 (C_{17}), 27.4 (C_{16}), 21.7 (C_{14}) ppm.

IR (neat): υ 2926, 1360, 1173, 1158, 1073, 764, 670 cm^{-1}.

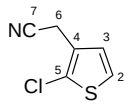
Minor product (1.14) :

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.4, 135.7, 135.4, 135.1, 130.1, 129.0, 128.4, 127.0, 124.5, 122.3, 119.4, 115.4, 104.6, 44.6, 37.7, 23.6, 21.7 ppm.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{16}N_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 336.0932; [$M^{+\cdot}$] found: 336.0931.

2-(2-chlorothiophen-3-yl)acetonitrile (1.16)



C_6H_4ClNS
157,62

NBS (939 mg, 5.28 mmol, 1 eq) and benzoyl peroxide (256 mg, 1 mmol, 0.20 eq) were added to a solution of 2-chloro-3-methylthiophene (700 mg, 5.28 mmol, 1 eq) in CCl_4 (15 mL). The resulting mixture was refluxed for 40 min. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue obtained was dissolved in dry acetonitrile (52 mL). To this solution, TMSCN (919 µL, 6.86 mmol, 1.3 eq) and TBAF (1M in THF, 6.86 mL, 6.86 mmol, 1.3 eq) were added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 3 h at room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.16** as an orange oil (550 mg, 3.49 mmol, 66% for the two steps). R_f 0.64 (50% EtOAc/CyHex).

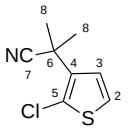
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, *J* = 5.7 Hz, $1HC_2$), 6.98 (d, *J* = 5.8 Hz, $1HC_3$), 3.65 (s, $2HC_6$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 127.7 (C_4), 126.9 (C_3), 126.5 (C_5), 123.9 (C_2), 116.6 (C_7), 16.8 (C_6) ppm.

IR (neat): υ 3112, 2252, 1414, 1034, 827, 689 cm^{-1}.

GC/MS: m/z $C_6H_4{}^{35}ClNS$ [$M^{+\cdot}$] 157; $C_6H_4{}^{37}ClNS$ [$M^{+\cdot}$] 159.

2-(2-chlorothiophen-3-yl)-2-methylpropanenitrile (1.17)



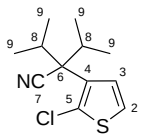
C_8H_8ClNS
185,67

LiHMDS (1.06 M in THF, 2.4 mL, 2.54 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0°C to a solution of **1.16** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq) in THF (3 mL). After stirring for 30 min at room temperature, iodomethane (160 µL, 2.54 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.17** as a yellow oil (101 mg, 0.54 mmol, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (d, *J* = 5.9 Hz, $1HC_2$), 6.96 (d, *J* = 5.9 Hz, $1HC_3$), 1.79 (s, $6HC_8$) ppm.

GC/MS: m/z $C_8H_8{}^{35}ClNS$ [$M^{+\cdot}$] 185; $C_8H_8{}^{37}ClNS$ [$M^{+\cdot}$] 187.

2-(2-chlorothiophen-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (1.21)



$C_{12}H_{16}ClNS$
241,7801

LiHMDS (1.06 M in THF, 2.4 mL, 2.54 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **1.16** (100 mg, 0.63 mmol, 1 eq) in THF (3 mL), under argon atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, isopropyl iodide (642 µL, 2.54 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude

was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.21** as a pale yellow solid (141 mg, 0.58 mmol, 92%). R_f 0.71 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 56 °C.

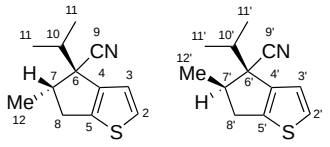
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (d, *J* = 5.9 Hz, $1HC_2$), 6.93 (d, *J* = 5.8 Hz, $1HC_3$), 2.65 (m, *J* = 6.7 Hz, $2HC_8$), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 130.2 (C_3), 129.9 (C_4 or C_5), 126.7 (C_4 or C_5), 122.1 (C_2), 120.9 (C_7), 55.2 (C_6), 33.4 (C_8), 19.0 (C_9), 18.3 (C_9) ppm.

IR (neat): υ 2976, 2229, 1467, 1392, 1021, 849, 721 cm^{-1}.

HRMS (EI): $C_{12}H_{16}Cl^{35}NS$ **[**$M^{+\cdot}$**]** calculated: 241.0686; **[**$M^{+\cdot}$**]** found: 241.0689.

5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (1.22)



d.r. 4:1

$C_{12}H_{15}NS$
205,32

Following general procedure **B** starting from **1.21** (74 mg, 0.31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.5 mg, 0.016 mmol), $Cyp_3P.HBF_4$ (20.6 mg, 0.062 mmol), K_2CO_3 (84.6 mg, 0.61 mmol), in DMF (1.47 mL). The reaction mixture was stirred for 2.5 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **1.22a** and **1.22b** as a yellow oil (46 mg, 0.23 mmol, 72%). R_f 0.68 (50% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, $1HC_2$), 6.90 (d, *J* = 5.1 Hz, $1HC_3$), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.02-2.91 (m, $1HC_7$), 2.60 (dd, *J* = 15.5, 5.2 Hz, $1HC_8$), 2.13-2.01 (m, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.08 (dd, *J* = 6.3, 6.5 Hz, $6HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.0 ($2C_{4,5}$), 128.9 (C_2), 121.9 (C_3), 120.5 (C_9), 55.0 (C_6), 45.1 (C_7), 36.1 (C_8), 35.5 (C_{10}), 19.9 (C_{12}), 18.7 (C_{11}), 18.4 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer:

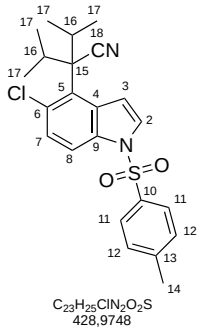
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94 (d, *J* = 5.1 Hz, $1HC_{3'}$), 3.49-3.36 (m, $1HC_{7'}$), 3.05 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, $1HC_{8'}$), 2.24-2.15 (m, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, $3HC_{12'}$), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11'}$), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.6 ($C_{5'}$), 141.9 ($C_{4'}$), 128.1 ($C_{2'}$), 123.5 ($C_{9'}$), 122.4 ($C_{3'}$), 51.4 ($C_{6'}$), 50.8 ($C_{7'}$), 35.9 ($C_{8'}$), 32.3 ($C_{10'}$), 20.3 ($C_{11'}$), 17.8 ($C_{11'}$), 14.3 ($C_{12'}$) ppm.

IR (neat): υ 2966, 1465, 1389, 838, 713 cm^{-1}.

HRMS (EI): $C_{12}H_{15}NS$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 205.0925; [$M^{+\cdot}$] found: 205.0928.

2-(5-chloro-1-tosyl-1*H*-indol-4-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (1.23)



LiHMDS (1.06 M in THF, 1.09 mL, 1.16 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution **1.12** (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq) and isopropyliodide (1.44 mL, 14.5 mmol, 50 eq) in THF (0.75 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After hydrolysis with a saturated solution of NH_4Cl, the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the reaction was run on the residue an extra time. The crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **1.23** as a colorless oil (69 mg, 0.16 mmol, 55%). R_f 0.72 (50% EtOAc/CyHex).

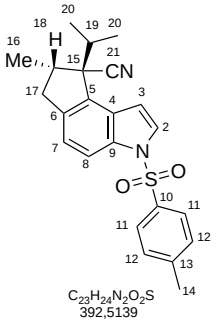
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, *J* = 3.9 Hz, $1HC_2$), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, $1HC_8$), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, $2HC_{11}$), 7.61 (d, *J* = 3.9 Hz, $1HC_3$), 7.29 (d, $1HC_7$), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{12}$), 3.29 (m, *J* = 6.7 Hz, $2HC_{16}$), 2.36 (s, $3HC_{14}$), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{17}$), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{17}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (C_{13}), 135.1 (C_{10}), 133.8 (C_9 or C_4), 133.1 (C_9 or C_4), 130.2 (C_{12}), 129.0 (C_7), 127.9 (C_6 or C_5), 127.8 (C_6 or C_5), 127.0 (C_{11}), 126.5 (C_3), 121.8 (C_{18}), 113.8 (C_8), 109.8 (C_2), 58.7 (C_{15}), 33.9 (C_{16}), 21.7 (C_{14}), 20.6 (C_{18}), 20.5 (C_{18}) ppm.

IR (neat): υ 3026, 1604, 1495, 1171, 1030 cm^{-1}.

HR/MS (EI): m/z $C_{23}H_{25}ClN_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 428.1325; [$M^{+\cdot}$] found: 428.1325.

3,6,7,8-tetrahydro-8-isopropyl-7-methyl-3-tosylcyclopenta[*e*]indole-8-carbonitrile (1.24)



Following general procedure **B** starting from **1.23** (42 mg, 0.098 mmol, 1 eq) ,K_2CO_3 (27 mg, 0.19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.1 mg, 0.005 mmol), $Cyp_3P.HBF_4$ (6.39 mg, 0.019 mmol) in DMF (490 μL). The reaction mixture was stirred overnight. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **1.24** as a white oil (24 mg, 0.061 mmol, 62%). R_f 0.72 (50% EtOAc/CyHex).

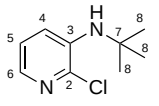
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, $1HC_8$), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, $2HC_{11}$), 7.63 (d, *J* = 3.7 Hz, $1HC_2$), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, $2HC_{12}$), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, $1HC_7$), 6.90 (d, *J* = 3.8 Hz, $1HC_3$), 3.28 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, $1HC_{17}$), 2.76-2.69 (m, $1HC_{16}$), 2.59 (dd, *J* = 15.9, 2.2 Hz, $1HC_{17}$), 2.35 (s, $3HC_{14}$), 2.23 (m, *J* = 13.6 Hz, $1HC_{19}$), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{21}$), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{20}$), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{20}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.2 (C_{13}), 136.7 (C_6), 135.4 (C_{10}), 134.6 (C_5), 132.5 (C_9), 130.1 (C_{12}), 127.8 (C_4), 127.3 (C_2), 127.0 (C_{11}), 121.4 (C_7), 120.9 (C_{18}), 113.9 (C_8), 106.7 (C_3), 58.6 (C_{15}), 39.5 (C_{17}), 38.2 (C_{16}), 35.8 (C_{19}), 21.7 (C_{14}), 20.5 (C_{21}), 19.5 (C_{20}), 18.3 (C_{20}) ppm.

IR (neat): υ 2967, 1371, 1174, 1136, 1088, 685, 663 cm^{-1}.

HR/MS (EI): m/z $C_{23}H_{24}N_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 392.1558; [$M^{+\cdot}$] found: 392.1563.

N-tert-butyl-2-chloropyridin-3-amine (1.30)

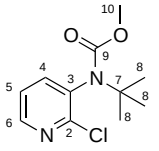


$C_9H_{13}ClN_2$
184,6659

Tert-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (3.46 mL, 19.3 mmol, 2.5 eq) and $BF_3.OEt_2$ (200 µL, 25.8 mL/mol) were added at room temperature to a solution of 3-amino-2-chloropyridine (1 g, 7.75 mmol, 1 eq) in cyclohexane (10 mL) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 6 h at room temperature. Monitoring GC/MS did not show a complete conversion and *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (1 mL) in combination with $BF_3.OEt_2$ (100 µL) were added. After stirring for two extra hours, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed with $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **1.30** as an incolor oil (1.374 g, 7.47 mmol, 96%). Experimental data were in agreement with those reported. [68]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, *J* = 4.5 Hz, $1HC_6$), 7.17 (d, *J* = 8.13 Hz, $1HC_4$), 7.04 (dd, *J* = 8.1, 4.6 Hz, $1HC_5$), 4.41 (s broad, HN), 1.40 (s, $9HC_8$) ppm.

methyl *tert*-butyl-2-chloropyridin-3-ylcarbamate (1.31)



$C_{11}H_{15}ClN_2O_2$
242,7020

A mixture of *N-tert*-butyl-2-chloropyridin-3-amine (600 mg, 3.26 mmol, 1 eq) and methyl chloroformiate (16 mL) was heated at 45 °C overnight. After evaporation of the methyl chloroformiate, the residue was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **1.31** as a white solid (250 mg, 1.03 mmol, 32%). R_f 0.5 (50% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, $1HC_6$), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, $1HC_4$), 7.26 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, $1HC_5$), 3.57 (s, $3HC_{10}$), 1.42 (s, $9HC_8$) ppm.

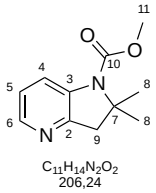
[68] J. Morris, D. Wishka, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2642-2644.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5 (C_9), 152.3 (C_2), 148.1 (C_6), 139.4 (C_4), 136.3 (C_3), 122.6 (C_5), 58.6 (C_7), 52.6 (C_{10}), 29.3 (C_8) ppm.

IR (neat): υ 2952, 1709, 1403, 1331, 1289, 1094, 771 cm^{-1}.

HRMS (CI): m/z $C_{11}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ calculated: 243.0900; $[M+H]^+$ found: 243.0899.

methyl-2,2-dimethyl-2,3-dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyridine-1-carboxylate (1.32)



$C_{11}H_{14}N_2O_2$
206,24

Following general procedure **C** starting from **1.31** (50 mg, 0.21 mmol), Cs_2CO_3 (75 mg, 0.23 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.36 mg, 0.0105 mmol), $PCy_3.HBF_4$ (7.73 mg, 0.021 mmol) and PivOH (6.43 mg, 0.063 mmol) in mesytilene (1 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (20% EtOAc/CyHex) affording **1.32** as a yellow oil (38 mg, 0.18 mmol, 88%). Experimental data were in agreement with those reported.[28]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 4.6 Hz, $1HC_6$), 7.62-8.20 (s broad, $1HC_4$), 7.04 (dd, *J* = 5.0, 8.0 Hz, $1HC_5$), 3.84 (s, $3HC_{11}$), 3.14 (s, $2HC_9$), 1.59 (s, $6HC_8$) ppm.

2. SYNTHESE DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR REACTION DE DOUBLE ACTIVATION C-H

2.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

L'étude bibliographique qui suit, regroupe quelques exemples de procédés catalytiques impliquant plusieurs étapes d'activation C-H. Ces méthodologies témoignent de l'efficacité de cette stratégie pour la construction rapide de complexité moléculaire.

2.1.1. Activations C(sp^2)-H multiples via une étape de carbopalladation

Le groupe de R. Larock a développé une méthodologie de synthèse de molécules polycycliques impliquant successivement deux étapes d'activation C-H pallado-catalysée (Schéma 80).[69]

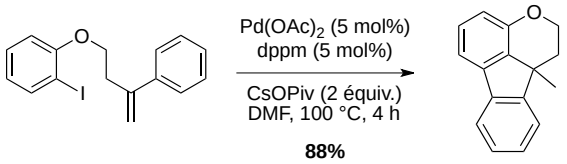


Schéma 80. Réaction de double activation C-H *via* une étape de carbopalladation

L'étape d'addition oxydante, suivie de la carbopalladation de l'alcène, conduit à l'espèce alkyle-Pd^{II} **A**. Une première étape d'activation C-H, accompagnée simultanément d'une migration 1,4 du palladium, aboutit à la formation de l'aryle-Pd^{II} **B** ou **C**. Cet intermédiaire subit ensuite une deuxième étape d'activation C-H intramoléculaire qui mène au palladacycle **D,** puis au composé tétracyclique après élimination réductrice (Schéma 81).

[69] Q. Huang, A. Fazio, G. Dai, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460-7461.

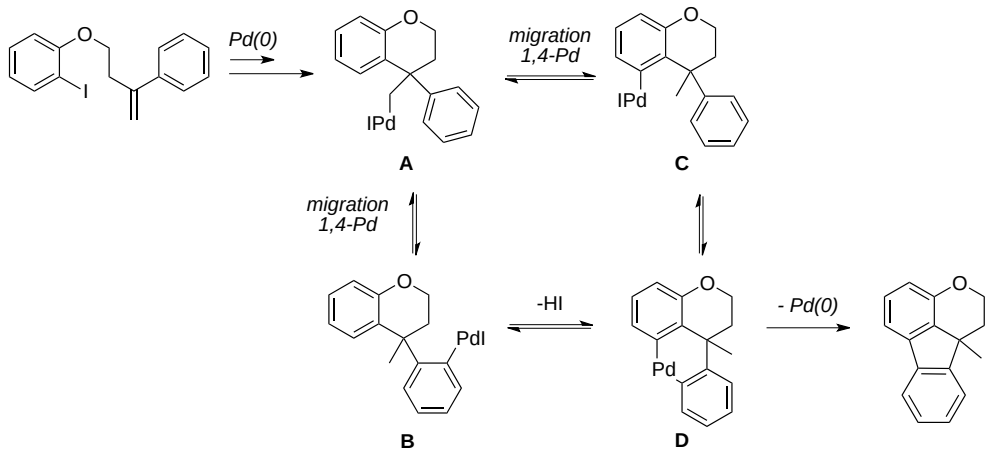


Schéma 81. Mécanisme proposé *via* carbopalladation, migration 1,4 du palladium et activation C-H

Ce processus domino a été appliqué avec succès à la synthèse de molécules polyhétérocycliques complexes où plusieurs étapes d'activation C-H sont mises en jeu simultanément (Schéma 82).

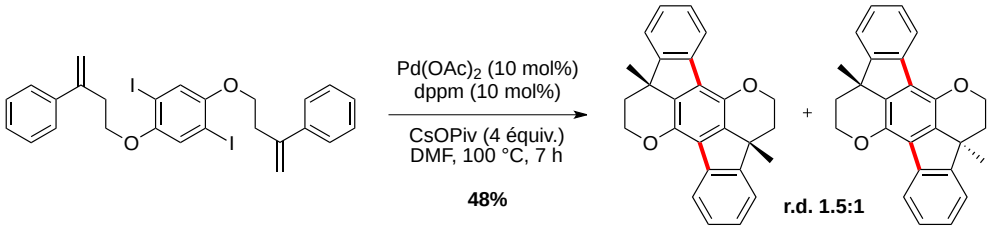


Schéma 82. Application des conditions réactionnelles à la synthèse de molécules polycycliques complexes

D'après M. Catellani, il est également possible de synthétiser des composés incorporant une unité hétérocyclique par réaction de double activation C-H (Schéma 83).[70] Ce procédé domino n'est pas seulement catalysé par le palladium, le norbornène joue un rôle important dans cette réaction et conduit, après insertion et désinsertion dans la liaison carbone-métal, aux dérivés hétérocycliques présentés ci-dessous. Dans ces conditions, l'excès d'hétérocycle utilisé apparaît clairement comme une des limitations de cette méthode.

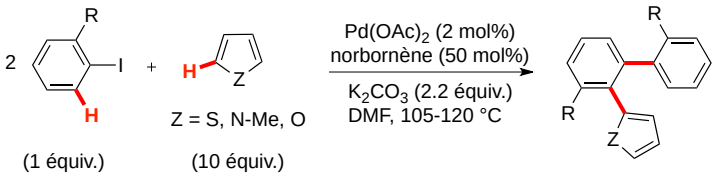


Schéma 83. Réaction de double activation C-H *via* insertion et désinsertion d'une molécule de norbornène

[70] N. Della Ca', G. Maestri, M. Catellani, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7850-7853.

2.1.2. Activations C(sp^2)-H multiples via une étape de métallation ortho-dirigée

Selon une procédure impliquant une étape de palladation *ortho*-dirigée, le groupe de C.-H. Cheng a décrit la formation de diarylméthylidènefluorènes et de phénanthrènes *via* plusieurs étapes d'activation C-H (Schéma 84).[71] Les substitutions de l'éther d'oxime de départ et du iodoarène influent sur la sélectivité en faveur de l'un ou l'autre de ces deux composés.

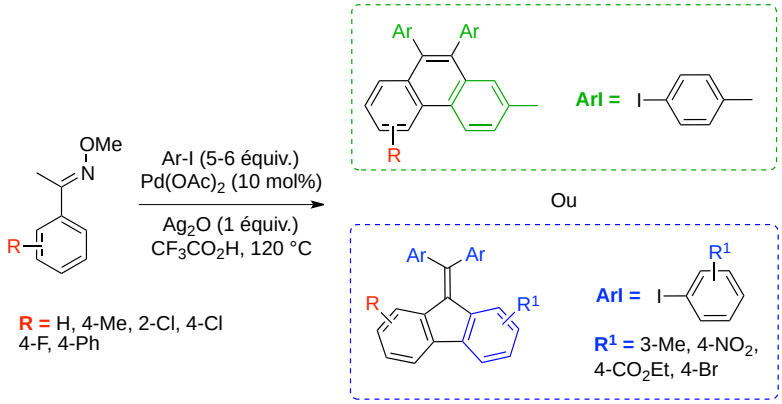


Schéma 84. Synthèse de diarylmethylidènefluorènes et phénanthrènes par double activation C-H *ortho*-dirigée

Le mécanisme proposé pour cette réaction est présenté ci-dessous (Schéma 85).

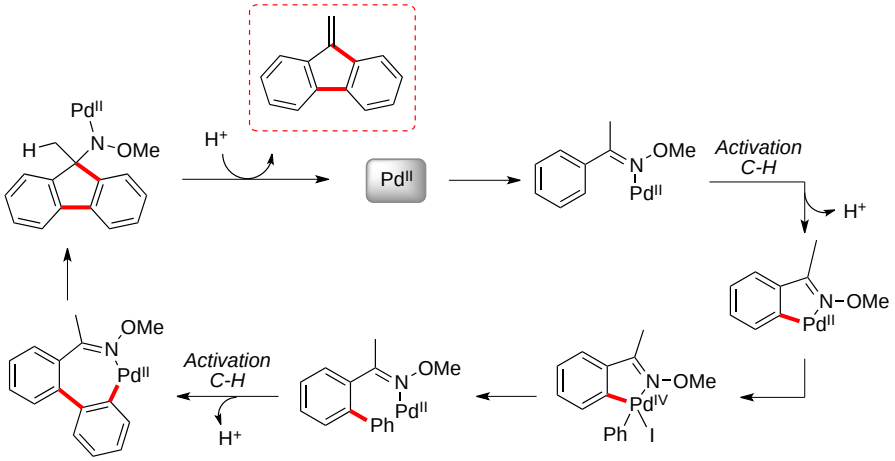


Schéma 85. Mécanisme proposé pour la formation de fluorènes

Par la suite, l'arylation des liaisons C-H vinyliques du fluorène peut conduire au diarylméthylidènefluorène, ou au phénanthrène, en fonction de la nature des substituants présents sur l'iodure d'aryle (Schéma 86). Lorsque le *para*-iodotoluène est engagé en

[71] V. S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C. -H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1436-1440.

réaction, un réarrangement catalysé par l'acide trifluoroacétique aboutit effectivement à la formation du phénanthrène par l'intermédiaire du carbocation **A**.

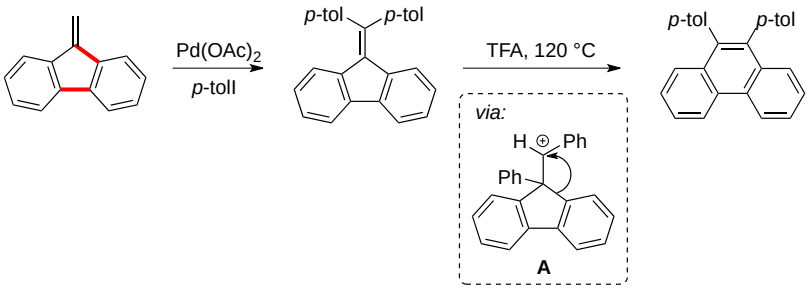


Schéma 86. Formation de diarylméthylidènefluorènes et phénanthrènes

2.1.3. Double activation C(sp²)-H directe

2.1.3.1. Aromatiques

La synthèse d'hélicènes, connus pour leurs propriétés optiques et électroniques, a fait l'objet d'un nombre croissant de recherches. Dans ce contexte, le groupe de H. Matsuzaka a développé une méthodologie basée sur une réaction de double activation C-H catalysée par le palladium (Schéma 87).[72] Le choix du ligand, ainsi que l'utilisation du carbonate d'argent comme additif, constituent des paramètres indispensables au succès de la réaction.

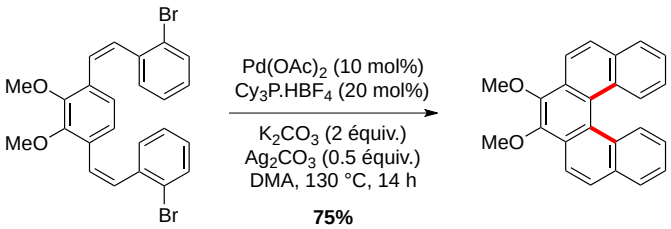


Schéma 87. Synthèse d'hélicènes par réaction de double arylation C-H

De manière analogue, le groupe de N. De a rapporté la synthèse de dérivés triaryliques (Schéma 88).[73] L'originalité de cette réaction réside à la fois dans l'absence de ligand et également dans l'utilisation de bromure de tétrabutylammonium comme promoteur. Ces conditions sont favorables à la formation de nanoparticules de palladium qui peuvent être à l'origine de l'activité catalytique.

---

[72] K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408.
[73] K. C. Majumdar, S. Chakravorty, N. De, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3419-3422.

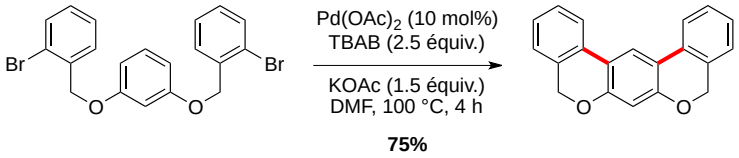


Schéma 88. Formation de composés triaryliques par double arylation C-H

2.1.3.2. Hétérocycles

Le groupe de T. Tanaka s'est intéressé à la synthèse de molécules polycycliques par réaction de double activation C-H (Schéma 89).[74] L'addition oxydante préférentielle dans la liaison carbone-halogène vinylique constitue la clé de la réussite de ce processus en cascade « zipper-mode ».[75]

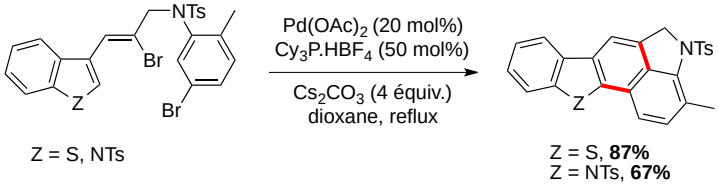


Schéma 89. Construction de motifs hétérocycliques par réaction de double activation C-H

Dans ce même contexte et en s'inspirant des travaux de K. Fujita et R. Yamaguchi sur l'arylation C-H catalysée par l'iridium,[76] le groupe de K. Itami a développé une méthodologie intéressante pour l'arylation C-H d'hétérocycles.[77] Pour cela, le complexe décrit par R. Crabtree[78] s'est avéré le plus efficace, et l'emploi d'un large excès d'halogénure d'aryle comme partenaire de couplage n'est pas nécessaire dans ce cas. Dans ces conditions, la synthèse des systèmes π conjugués suivants a été réalisée avec succès, faisant intervenir à chaque fois deux étapes d'arylation C-H (Schéma 90).

---

[74] H. Ohno, M. Iuchi, N. Fujii, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4813-4815.
[75] E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S. Liou, F. Liu, *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 365-394.
[76] K. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Commun*. **2004**, 1926-1927.
[77] B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644-3647.
[78] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem*. **1977**, *111*, 205-215.

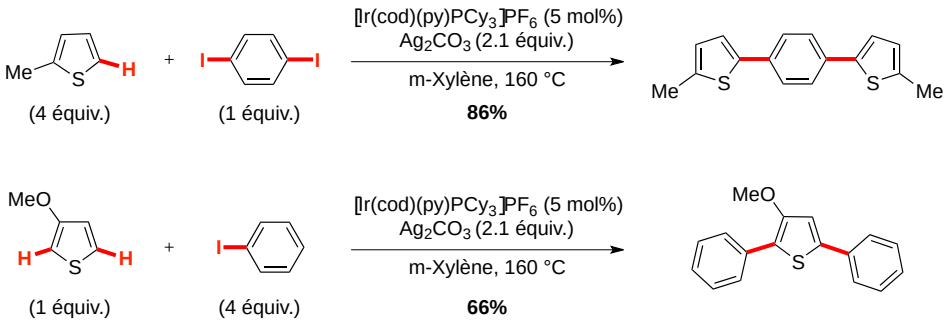


Schéma 90. Arylation(s) C-H du noyau thiophène

Dans des conditions pallado-catalysées cette fois, K. Fagnou a rapporté l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire d'hétérocycles.[79] Un mécanisme de type CMD a été proposé pour cette réaction, où le système catalytique le plus performant est assez proche de celui utilisé pour l'activation C(sp^3)-H intramoléculaire.[27,65] Les auteurs décrivent l'impact significatif de l'acide pivalique, notamment dans le cas des hétérocycles moins activés, tels que le thiazole ou le benzothiophène. Ce système catalytique s'est avéré efficace pour former des composés polyhétérocycliques par double arylation C-H intermoléculaire (Schéma 91). Par ailleurs, il est intéressant de noter l'économie d'atomes associée à l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'hétérocycle de départ et non un large excès.

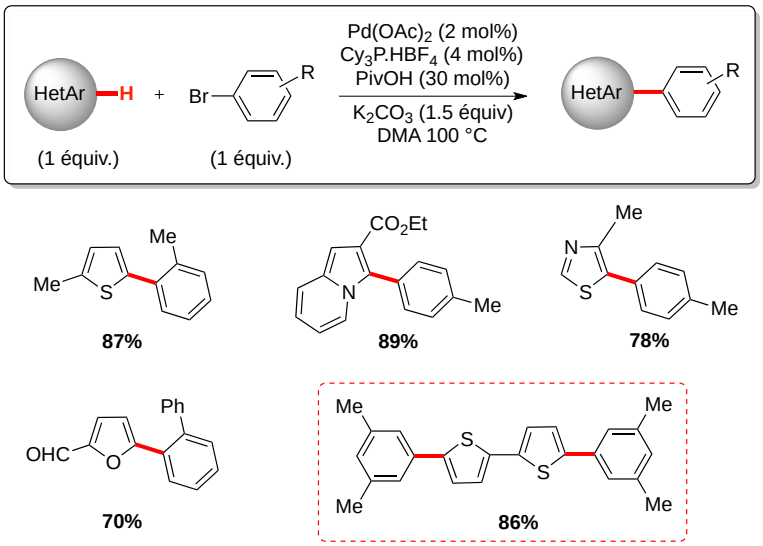


Schéma 91. Arylation(s) C-H de motifs hétérocycliques

T. Murai a également rapporté la double arylation C(sp^2)-H de motifs hétérocycliques tels que le thiophène, le pyrrole et le benzofurane. De manière originale, le système catalytique

[79] B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834.

employé fait intervenir un complexe de palladium cationique ainsi que la phénanthroline comme ligand.[80]

Plus récemment, le groupe de P. Forgione s'est intéressé à la synthèse de composés de type thiénoisoquinoléine, aux propriétés biologiques intéressantes.[81] Pour cela, une séquence réactionnelle faisant intervenir une réaction de double arylation C-H a été étudiée. Dans les conditions précédemment décrites par K. Fagnou, le squelette thiénoisoquinoléine est obtenu par arylation intramoléculaire en position C-4, puis arylation intermoléculaire en position C-5 du noyau thiophène (Schéma 92).

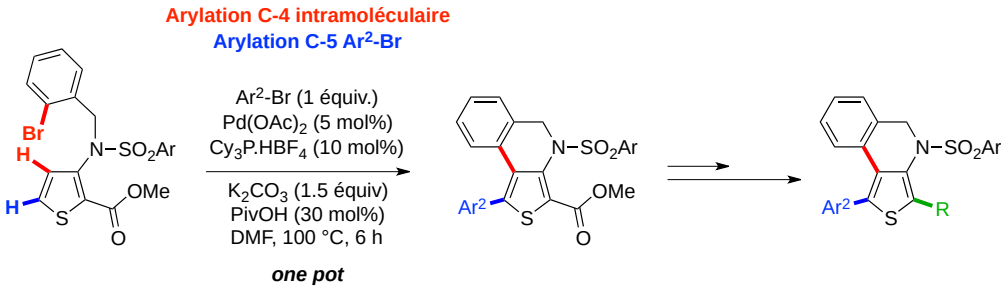


Schéma 92. Synthèse de motifs thiénoisoquinoléines par réaction de double arylation C-H

Encore une fois, ces travaux témoignent de l'efficacité de l'activation C-H pour la construction rapide de complexité moléculaire.

2.1.4. Double arylation C(sp²)/C(sp³)-H

Le groupe de P. Knochel a décrit la synthèse de molécules polycycliques dérivées du pyrrole par activation C-H benzylique (Schéma 20).[25] Une augmentation de la quantité de base et un allongement du temps réactionnel ont permis l'obtention du composé pentacyclique décrit ci-dessous (Schéma 93). Dans ce cas, une étape d'arylation C(sp²)-H, ainsi qu'une étape d'activation C(sp³)-H benzylique, sont mises en jeu simultanément impliquant une seule et même espèce catalytique.

[80] F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2471-2473.
[81] N. W. Y. Wong, P. Forgione, *Org. Lett.* **2012**, *11*, 2738-2741.

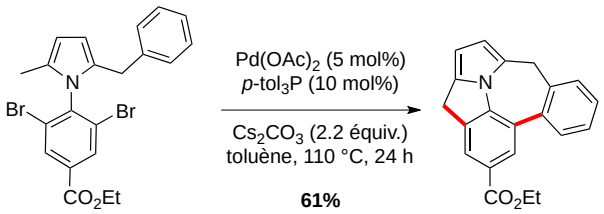


Schéma 93. Synthèse de dérivé pyrrolique par double arylation C(sp^2)/C(sp^3)-H

2.1.5. Arylations C(sp^3)-H multiples

Par ailleurs, des procédés impliquant plusieurs opérations d'arylation C(sp^3)-H ont également été rapportés avec succès dans la littérature.[82, 20, 83]

Dans ce contexte, le groupe de Y.-T. Wu a décrit la synthèse d'indénofluorènes par double arylation C(sp^3)-H intramoléculaire des positions benzyliques des précurseurs dichlorés suivants (Schéma 94).[84] Lors des travaux d'optimisation, le choix du ligand et du solvant s'est avéré déterminant afin d'éviter la formation du sous-produit de déhalogénation.

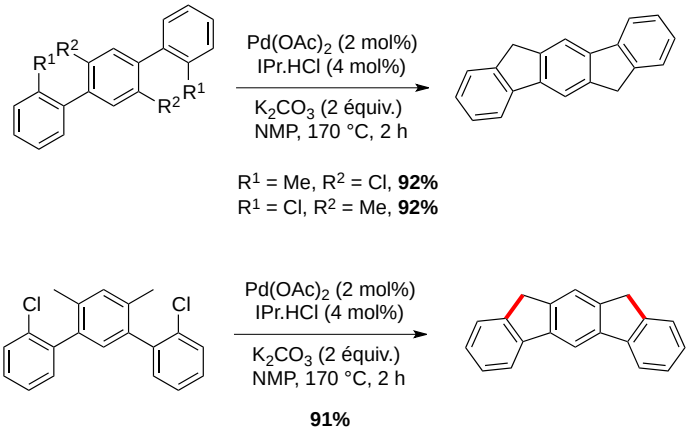


Schéma 94. Synthèse d'indénofluorènes par double arylation C(sp^3)-H intramoléculaire

En version intermoléculaire cette fois, le groupe de A. Charrette a rapporté la double arylation C(sp^3)-H benzylique du précurseur pyridinique présenté ci-dessous (Schéma 95).[85] De manière analogue au travaux de K. Fagnou sur les *N*-oxydes de pyridine,[86] les conditions réactionnelles suivantes permettent une sélectivité totale en faveur de l'arylation C(sp^3)-H par rapport à l'arylation C(sp^2)-H du noyau pyridine.

---

[82] T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2373-2375.
[83] M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886-9887.
[84] C.-C. Hsiao, Y.-K. Lin, C.-J. Liu, T.-C. Wu, Y.-T. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3267-3274.
[85] J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2008**, *10*,1641-1643.
[86] L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266-3267.

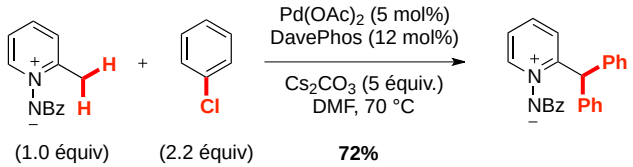


Schéma 95. Double arylation intermoléculaire C(sp^3)-H d'ylures de *N*-iminopyridinium

2.2. DOUBLE ARYLATION INTERMOLECULAIRE C(SP^2)-H/INTRAMOLECULAIRE C(SP^3)-H

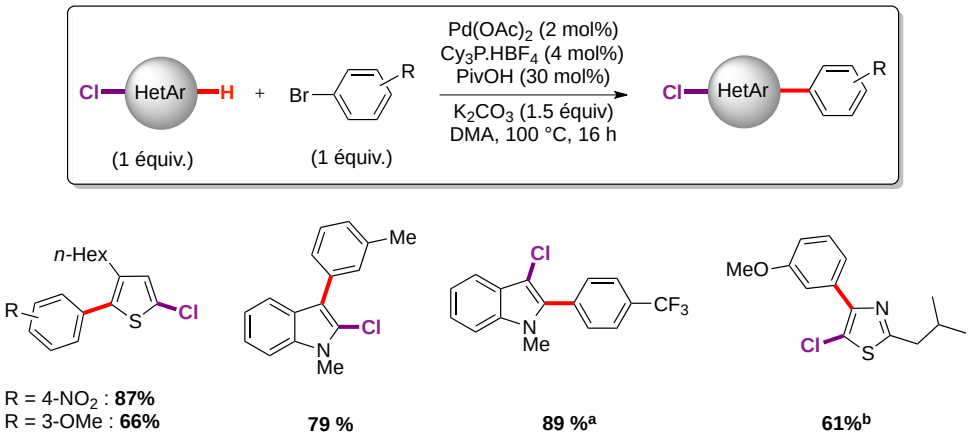
2.2.1. Double arylation C-H de dérivés thiophéniques

2.2.1.1. Contexte bibliographique et objectif

Comme le montre l'étude bibliographique précédente, l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire de noyau hétérocyclique peut s'effectuer dans des conditions très proches de celles que nous utilisons au laboratoire pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire (Schéma 91).

Dans la continuité de ces travaux, l'équipe de K. Fagnou a mis en évidence l'effet de la substitution des noyaux hétérocycliques par un atome de chlore sur la réactivité de ces motifs envers l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire (Schéma 96).[87] Une étape ultérieure de réduction de l'atome d'halogène conduit à des régioisomères d'arylation difficilement accessibles dans les conditions traditionnellement utilisées. Grâce à cette méthode, il est effectivement possible d'obtenir le noyau indolique sélectivement arylé en position C-2 ou C-3. Le motif thiazole a quant à lui été arylé avec succès en C-4, une position pourtant beaucoup moins réactive que ses analogues C-2 et C-5.

[87] B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047-1060.



[a] Indole (1.5 équiv).
[b] Conditions: $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), $^tBu_2MeP.HBF_4$ (10 mol%), PivOH (30 mol%), Cs_2CO_3 (1.5 équiv.), ArBr (1.5 équiv.), Mésitylène à 140 °C, 20 h.

Schéma 96. Effet de l'atome de chlore sur la réactivité des noyaux hétérocycliques envers l'arylation C-H intermoléculaire

Les expériences décrites ci-dessous ont été réalisées en vue d'évaluer l'influence de l'atome de chlore sur la réactivité du noyau thiophène (Schéma 97). Il apparaît clairement que l'arylation C-H a lieu préférentiellement sur l'aromatique le plus électro-déficient. Au contraire, la formylation de Vilmeier-Haack conduit majoritairement à la fonctionnalisation de l'hétérocycle le plus riche. Ces observations sont en accord avec un mécanisme pour l'étape d'activation C-H de type CMD et non S_EAr. Ceci a été confirmé par la suite avec des calculs DFT.

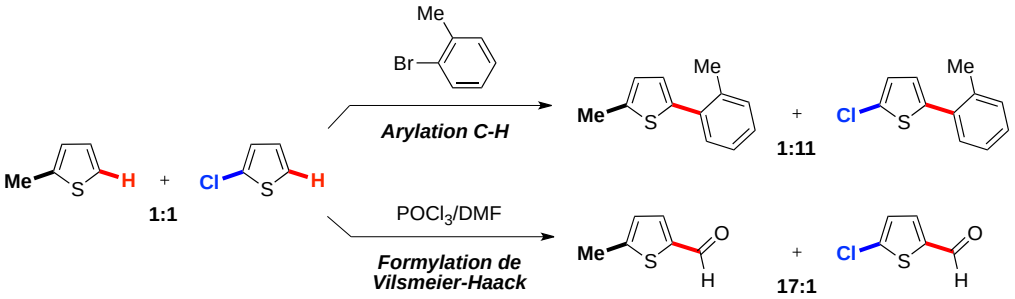


Schéma 97. Comparaison des sélectivités obtenues par arylation C-H ou formylation de Vilsmeier-Haack du noyau thiophène

Dans ce contexte et avec pour objectif de réaliser des réactions de double arylation C-H avec succès, le choix du précurseur **1.21** apparaît judicieux (Schéma 98). La présence de l'atome de chlore pourrait effectivement avoir un impact positif sur l'étape d'arylation C-H intermoléculaire. Il s'en suivrait la cyclisation intramoléculaire par activation $C(sp^3)$-H, dont nous avons déjà démontré la faisabilité sur ce même substrat (Schéma 65).

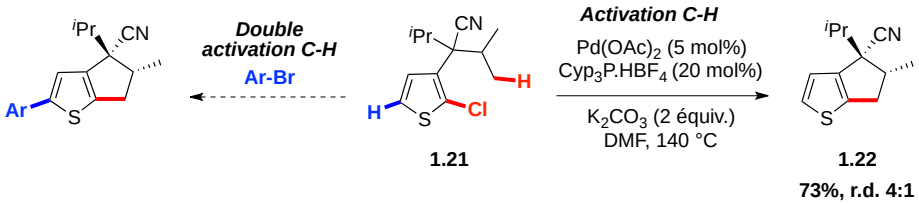


Schéma 98. Arylation(s) du noyau thiophène

2.2.1.2. Synthèse du précurseur et validation de la méthode

Une séquence réactionnelle, rapportée précédemment dans le cadre de l'activation C-H de chloroarènes, conduit en trois étapes au substrat **1.21** (Schéma 61 et Schéma 65).

Dans le but de valider séparément chaque étape de ce processus de double arylation, notre attention s'est portée vers l'arylation intermoléculaire du composé cyclisé **1.22**. Le produit attendu a été obtenu avec succès dans des conditions très similaires à celles requises pour l'activation C(sp^3)-H de chloroarènes (Schéma 99).

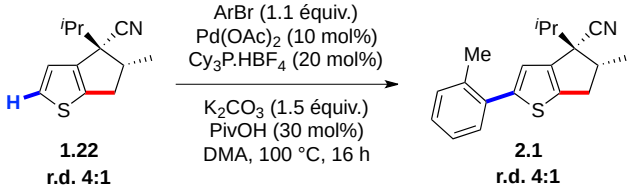


Schéma 99. Aylation C-H intermoléculaire du thiophène bicyclique 1.22

2.2.1.3. Conditions optimales et champ d'application de la réaction

A la vue de ces résultats encourageants, il apparaît clairement intéressant d'utiliser une seule et même espèce catalytique pour effectuer les deux opérations d'arylation inter- et intramoléculaire. Pour cela, les conditions suivantes se sont avérées efficaces avec notamment l'emploi d'une quantité stœchiométrique du partenaire de couplage (Schéma 100). En comparaison avec les travaux d'optimisation réalisés sur l'arylation C(sp^3)-H de chloroarènes, seul l'ajout d'une quantité catalytique d'acide pivalique a permis dans notre cas d'améliorer légèrement les rendements de la réaction.

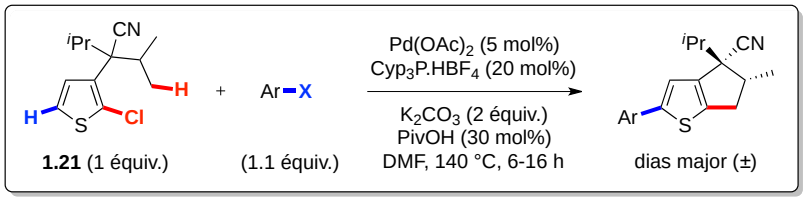


Schéma 100. Réaction de double arylation C-H du thiophène 1.21

Cette réaction s'applique essentiellement à des bromoarènes substitués en position *ortho* ou *méta* de l'halogène, par des groupements électro-attracteurs ou neutres (-Me, -F, -CF_3, -CN, -NO_2) (Figure 20). La présence d'un groupement en *ortho* de l'halogène, de par l'encombrement stérique associé, diminue potentiellement la formation du sous-produit d'homocouplage.

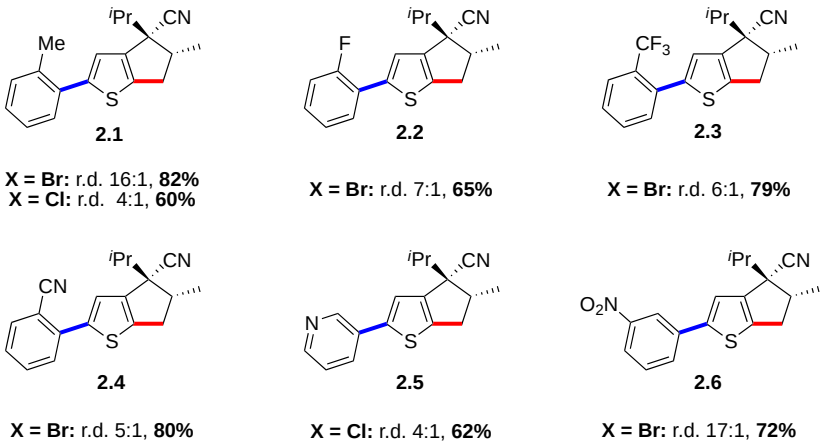


Figure 20. Evaluation du champ d'application de la réaction de double arylation C-H

En revanche, l'engagement en réaction des halogénures d'aryle présentés ci-dessous ne permet pas l'obtention des produits de double activation C-H de manière efficace (Figure 21).

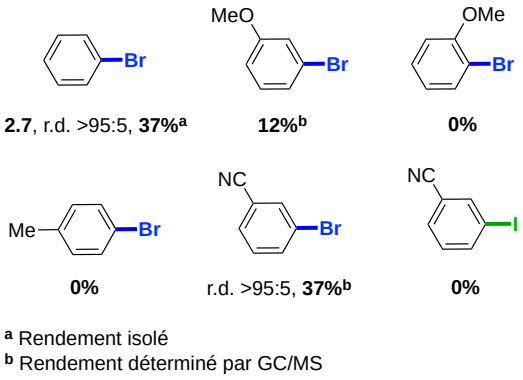
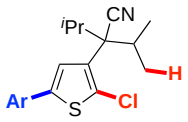


Figure 21. Limitations du champ d'application de la réaction

Dans le cas des halogénures d'aryles enrichis en électrons, l'addition oxydante de la liaison carbone-brome sur le palladium est défavorisée. Ceci entraîne un allongement des temps réactionnels et une désactivation possible du système catalytique. L'analyse GCMS du milieu réactionnel a effectivement mis en évidence la présence de l'intermédiaire **2.8** provenant de l'arylation intermoléculaire (Figure 22).



2.8

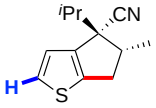
Figure 22. Intermédiaire mis en jeu lors de la réaction de double arylation

Par ailleurs, l'utilisation de iodoarènes comme partenaires de couplage n'a pas permis d'élargir davantage le champ d'application de la réaction.

2.2.1.4. Diastéréosélectivité

A la lecture de ces résultats (Figure 20), on remarque une augmentation significative de la diastéréosélectivité lors de l'utilisation de bromoarènes, tels que l'*o*-bromotoluène (**2.1**, r.d. 16:1) ou le 3-nitrobromobenzène (**2.6**, r.d. 17:1). Dans ce cas, l'addition oxydante de la liaison carbone-brome sur le palladium a lieu préférentiellement, conduisant intermédiairement à la formation du produit d'arylation intermoléculaire **2.8**.

En revanche, lors de l'emploi de chloroarènes comme partenaires de couplage, aucune modification de la diastéréosélectivité n'est observée (r .d. 4:1). L'arylation intramoléculaire a lieu en premier, aboutissant au produit cyclisé **1.22** (Figure 23).



1.22

Figure 23. Intermédiaire mis en jeu lors de la réaction de double arylation

Il s'en suit l'étape d'arylation intermoléculaire qui permet la formation du produit de double activation C-H. La liaison carbone-chlore en C-2 du noyau thiophène est certainement la plus appauvrie en électrons et fait par conséquent l'objet de la première étape d'addition oxydante.

Dans le cas des bromoarènes, l'augmentation de la diastéréosélectivité peut s'expliquer par des facteurs stériques ou électroniques. La présence de l'aromatique en position C-5 de l'intermédiaire thiophénique **2.8** peut effectivement influer sur la diastéréosélectivité de l'étape de cyclisation intramoléculaire.

D'après la structure déterminée par diffraction des rayons X du composé nitré **2.6**, l'aromatique et le noyau thiophène apparaissent coplanaires (Figure 24). Une explication de

l'augmentation de la diastéréoselectivité en faveur de facteurs électroniques serait donc plus probable.

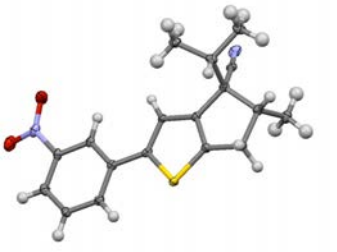


Figure 24. Structure du composé 2.6 obtenue par diffraction des rayons X

Etant données les limitations rencontrées lors de l'extension du champ d'application de la réaction à des halogénures d'aryle diversement substitués, nous avons orienté notre recherche vers d'autres noyaux hétérocycliques tels que le furane ou l'indole.

2.2.2. Application au motif furane

2.2.2.1. Synthèse du précurseur

L'accès au précurseur de synthèse a constitué la difficulté majeure rencontrée lors de l'application de la réaction de double activation C-H aux dérivés furaniques. Le 2-chloro-3-méthylfurane n'étant pas commercial (Schéma 101, voie A), nous avons envisagé une voie de synthèse alternative du composé **1.25** partant de l'acide furanoique (Schéma 101, voie B).

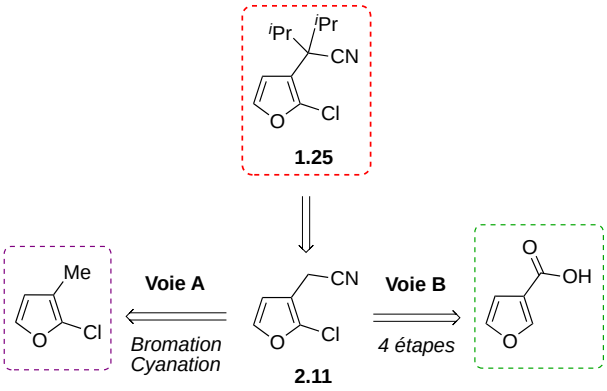


Schéma 101. Rétrosynthèses possibles permettant l'accès au précurseur furanique 1.25

La séquence réactionnelle présentée ci-dessous a effectivement conduit au substrat désiré **1.25** en 5 étapes avec un rendement global de 28% (Schéma 102). L'atome de chlore est introduit en position C-2 du noyau furane par une réaction d'*ortho*-lithiation dirigée par la fonction

acide carboxylique.[88] Il s'en suit la réduction de la fonction acide, puis la fonctionnalisation de l'alcool **2.10** pour conduire au composé furanique **2.11**.[89] Pour finir, une étape de dialkylation dans des conditions précédemment rapportées au laboratoire conduit modérément au précurseur réactionnel **1.25**. Par ailleurs, le caractère volatil des dérivés furaniques impliqués dans cette séquence nous a amené à adapter notre protocole expérimental en conséquence (*cf.* partie 2.5.2).

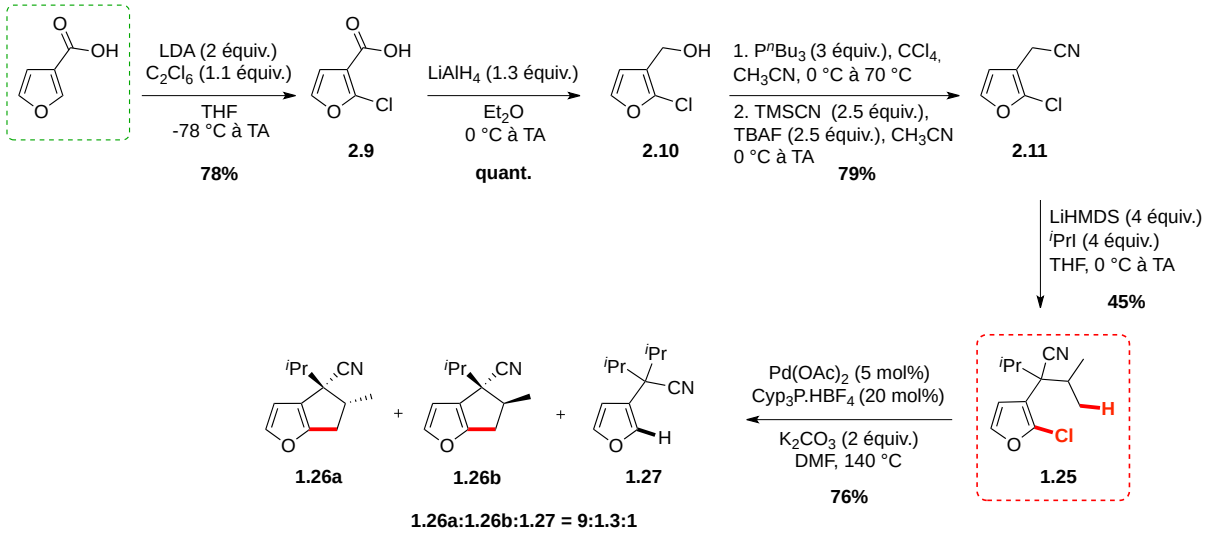


Schéma 102. Synthèse du précurseur furanique et validation de l'étape d'activation C(sp^3)-H

Par ailleurs, l'étape d'activation C-H intramoléculaire a été validée dans les conditions développées au laboratoire, et conduit au mélange 10:1 du produit attendu et du sous-produit de déhalogénation avec 76% de rendement isolé (*cf.* partie 1.2.2.2, Schéma 67).

2.2.2.2. Champ d'application de la réaction et diastéréosélectivité

De manière analogue au noyau thiophène, une seule et même espèce catalytique est capable de réaliser la double arylation C-H du dérivé furanique **1.25** (Schéma 103).

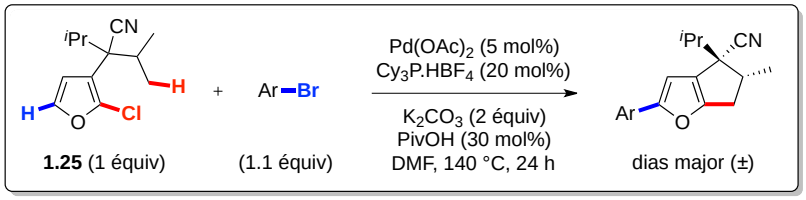
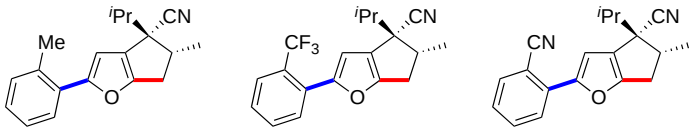


Schéma 103. Réaction de double arylation du noyau furane

[88] M. E. Schnute, R. J. Brideau, S. A. Collier, M. M. Cudahy, T. A. Hopkins, M. L. Knechtel, N. L. Oien, R. S. Sackett, A. Scott, M. L. Stephan, M. W. Wathen, J. L. Wieber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3856-3859.
[89] E. Kassianidis, R. J. Pearson, D. Philp, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8798-8812.

Cependant, le noyau furane est moins activé envers l'arylation intermoléculaire C(sp^2)-H, et un allongement des temps réactionnels a été nécessaire pour obtenir les résultats escomptés. Dans le cas de ce substrat, le champ d'application de la réaction s'est avéré limité aux bromoarènes présentés ci-dessous (Figure 25).



2.12 r.d. 7:1, **65%** | **2.13** r.d. 6:1, **78%** | **2.14** r.d. 5:1, **50%**

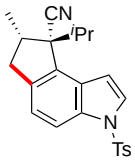
Figure 25. Champ d'application de la réaction de double arylation du dérivé furanique 1.25

D'après les résultats obtenus, les diastéréoselectivités sont similaires à celles rapportées lors de l'activation C-H intramoléculaire du furane **1.25** (r.d. 7:1, Schéma 102). L'analyse GC/MS du milieu réactionnel, à conversion incomplète, révèle la formation préférentielle du furanoindane avant l'étape d'arylation intermoléculaire, ce qui explique les sélectivités *cis/trans* observées.

2.2.3. Essais infructueux

2.2.3.1. Cas de l'indole

Dans le cadre de la méthodologie développée sur l'arylation C(sp^3)-H de chloroarènes, nous avons rapporté la formation de l'indole polycyclique **1.24** (Figure 26).



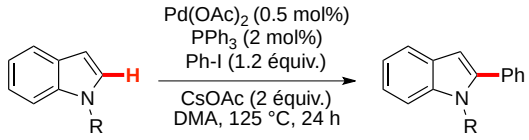
1.24
dias major (±)

Figure 26. Dérivé de l'indole obtenu par activation C-H du précurseur chloré

D'après les travaux de l'équipe de D. Sames, l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire du noyau indolique peut s'effectuer sélectivement en position C-2 dans des conditions similaires à celles développées au laboratoire (Tableau 14, entrée 1).[90]

[90] B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.

Tableau 14. Influence du groupement protecteur de l'indole sur l'arylation intermoléculaire en position C-2



entrée	R	Rdt isolé	entrée	R	Rdt isolé
1	CH_3	88%	4	Ph	68%
2	Bn	81%	5	p-(CN)-C_6H_4	55%
3	Pr	92%	6	SO_2Ph, SO_2CH_3, $COCH_3$	0%

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de synthétiser le produit polycyclique suivant par réaction de double arylation C-H du dérivé indolique **2.20** (Schéma 104).

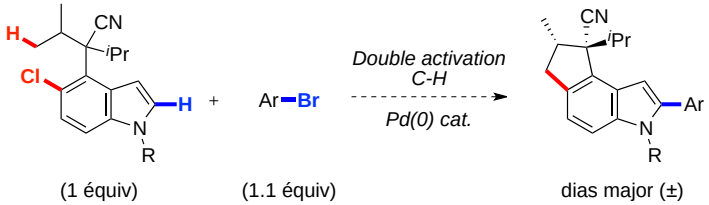


Schéma 104. Synthèse de dérivé indolique hautement fonctionnalisé par réaction de double arylation C-H

Le choix du groupement protecteur de l'indole semble constituer un élément crucial pour mener à bien cette réaction. Effectivement, la présence de groupements attracteurs tels que le mésylate ou l'acétate, inhibe totalement la réaction d'arylation intermoléculaire (Tableau 14, entrée 6). Nous avons par conséquent envisagé l'introduction sur l'indole du groupement – SO_2Ph, et non tosyle, dès le début de la séquence réactionnelle. Par la suite, ce dernier peut facilement être remplacé par un groupement méthyle, qui lui est compatible avec les conditions d'arylation intermoléculaire (Tableau 14, entrée 1).

Le produit attendu a finalement été obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 33% en suivant la voie de synthèse décrite ci-dessous (Schéma 105). La construction du noyau indolique **2.18** a été réalisée en suivant la procédure dérite pour la synthèse de l'analogue tosylé **1.12** (Schéma 59).[59] Etonnament, la déprotection de l'azote a eu lieu de manière concomitante à la réaction de diisopropylation conduisant efficacement au dérivé indolique **2.19**. Enfin, une dernière étape de protection permet la formation du *N*-méthylindole **2.20** avec succès.

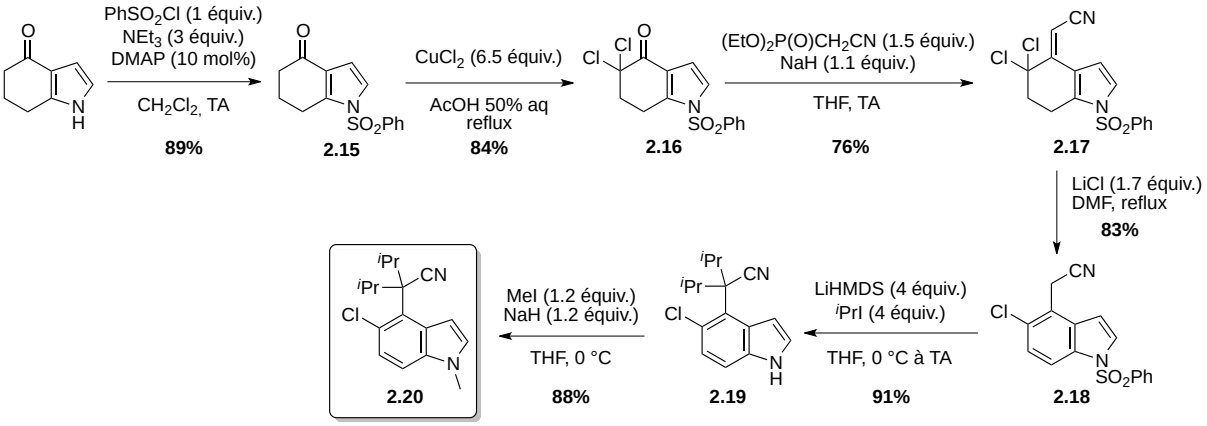
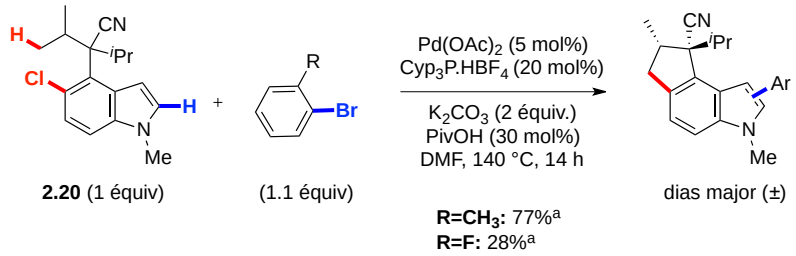


Schéma 105. Séquence réactionnelle permettant l'accès au précurseur indolique 2.20

Malheureusement les tentatives de double arylation sur ce substrat ne se sont pas avérées fructueuses. L'engagement en réaction des bromoarènes, présentés ci-dessous, conduit uniquement à des conversions incomplètes (Schéma 106). Par ailleurs, aucune sélectivité n'a été observée en faveur de l'arylation intermoléculaire en position C-2 ou C-3.



[a] Rendement estimé par analyse GC/MS sans étalonnage

Schéma 106. Tentatives de double arylation du dérivé indolique 2.20

Dans le but de s'affranchir des problèmes de sélectivité lors de l'arylation intermoléculaire de l'indole, la réaction de double arylation C-H intramoléculaire des composés indoliques **2.21** et **2.22** nous est apparue intéressante (Schéma 107). Dans ce cas, pour des raisons de tensions de cycle, uniquement la position C-2 de l'indole pourrait faire l'objet de l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire.

Ces deux précurseurs dihalogénés ont été synthétisés par benzylation du noyau indolique **2.19**, selon une procédure décrite par le groupe de K. Fagnou.[91] Cependant, dans les conditions utilisées au laboratoire, les produits pentacycliques issus de la réaction de double activation C-H n'ont pas pu être isolés avec succès.

[91] L-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.

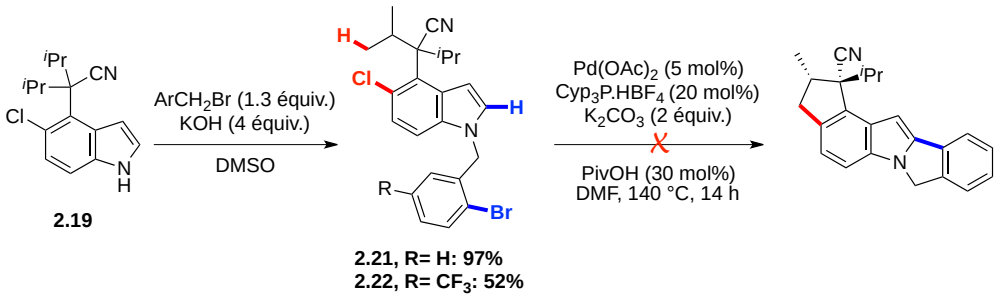


Schéma 107. Tentatives de formation de dérivés indoliques par double arylation C-H intramoléculaire

2.2.3.2. Double arylation de dérivés non-hétérocycliques

Suite à ces essais peu fructueux concernant le noyau indolique, nous avons réorienté notre recherche vers des composés non hétérocycliques. Cet objectif nous a conduit, une nouvelle fois, vers les travaux du groupe de K. Fagnou, qui décrit l'arylation C(sp^2)-H sélective du fluorobenzène dans les conditions palladocatalysées suivantes (Schéma 108).[92,93]

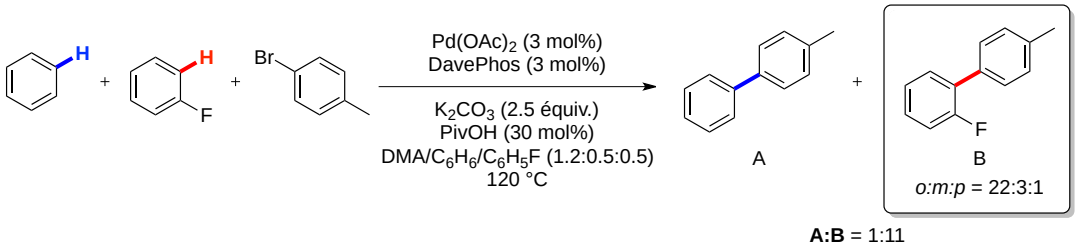


Schéma 108. Arylation C(sp^2)-H intermoléculaire du fluorobenzène

La présence d'un atome de fluor sur l'aromatique augmente l'acidité des protons en *ortho* et donc leur réactivité envers l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire. Ce résultat nous a amené à envisager la réaction de double arylation C-H du substrat fluoré suivant (Schéma 109).

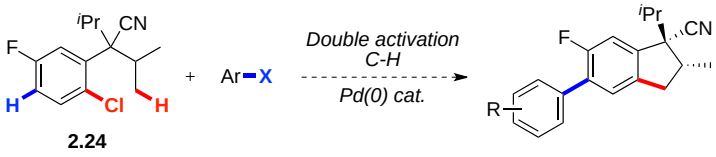


Schéma 109. Réaction de double arylation en série non-hétérocyclique

Une séquence réactionnelle en deux étapes conduit au précurseur **2.24** avec de très bons rendements (Schéma 110).

[92] M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.
[93] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.

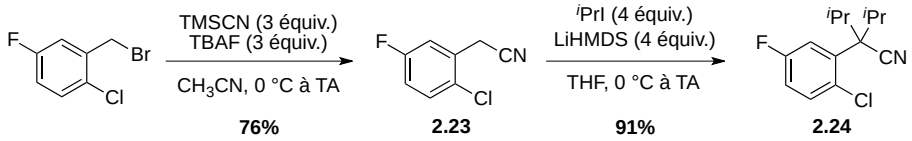
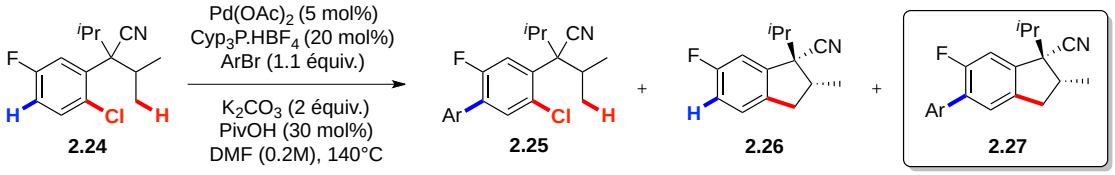


Schéma 110. Synthèse du précurseur 2.24

Cependant, les conditions utilisées au laboratoire n'ont pas permis d'isoler proprement le produit tricyclique attendu (Tableau 15, entrée 2). On observe dans ce cas un mélange 1:1 du produit de mono-arylation C(sp^3)-H **2.26** et du produit désiré **2.27** qui n'ont pas pu être séparés après plusieurs tentatives de purification. Une optimisation plus approfondie des conditions réactionnelles n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés (Tableau 15, entrée 3 à 7).

A la vue de ces résultats, le substrat fluoré ne semble pas suffisamment activé pour l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire. En effet, même dans les conditions de K. Fagnou, pourtant favorables à l'arylation intermoléculaire (Schéma 108), une conversion modeste de 60% est observée (Tableau 15, entrée 7).

Tableau 15. Tentatives d'optimisation de la réaction de double arylation C-H en série non-hétérocyclique



entrée	Paramètre modifié	Conversion[a]	2.25:2.26:2.27[a]	Rdt isolé
1	ArBr: *p*-tolBr	14%	1:0:0	
2	ArBr: *o*-tolBr	100%	0:1:5	78% (**2.26**+**2.27**)
3	$Pd(OAc)_2$ (10 mol%)	83%	1:2:2.5	
4	DMF (0.5M)	92%	1:2:4	
5	$Cy_3P.HBF_4$	100%	0:1:1	
6	DMA (0.2M)	100%	0:1:1	
7	Conditions type Fagnou (*cf.* Schéma 106)	60%	1:0:0	

[a] Conversions et ratios déterminés par GCMS sans étalonnage

Dans la continuité de ces travaux, nous nous sommes intéressés au développement d'une réaction de double arylation C-H intramoléculaire impliquant une seule et même espèce catalytique.

2.3. DOUBLE ARYLATION INTRAMOLECULAIRE

2.3.1. Double arylation intramoléculaire C(sp²)-H/C(sp³)-H

2.3.1.1. Arylation C(sp²)-H intramoléculaire

Le groupe de K. Fagnou a décrit la formation de composés biaryliques par arylation C(sp²)-H intramoléculaire de dérivés halogénés (Schéma 111).[94,91] Pour cela, les conditions réactionnelles employées sont très similaires de celles développées au laboratoire pour la formation d'indanes (Tableau 10).

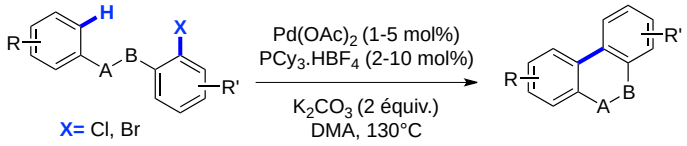


Schéma 111. Construction de l'axe biarylique par arylation C(sp²)-H

De ce fait, la formation par réaction de double arylation C-H intramoléculaire du produit tétracyclique suivant semble réalisable (Schéma 112). Nos efforts se sont tout d'abord portés vers la synthèse des précurseurs dihalogénés correspondants.

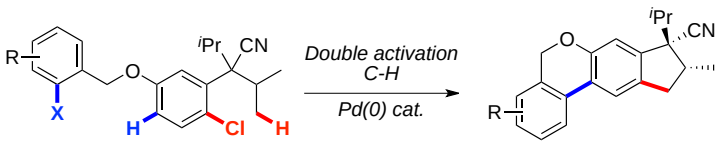


Schéma 112. Synthèse de molécules polycycliques par double arylation C-H intramoléculaire

2.3.1.2. Synthèse de l'intermédiaire commun

Les différents substrats d'activation C-H peuvent être obtenus à partir de l'intermédiaire commun **2.30** provenant de la déprotection du composé méthoxylé **2.29**. La synthèse de ce dernier est quant à elle connue au laboratoire et a été décrite dans le cadre de la formation de carbocycles par arylation C(sp³)-H de dérivés chlorés (Schéma 113).

---

[94] L-C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186-9187.

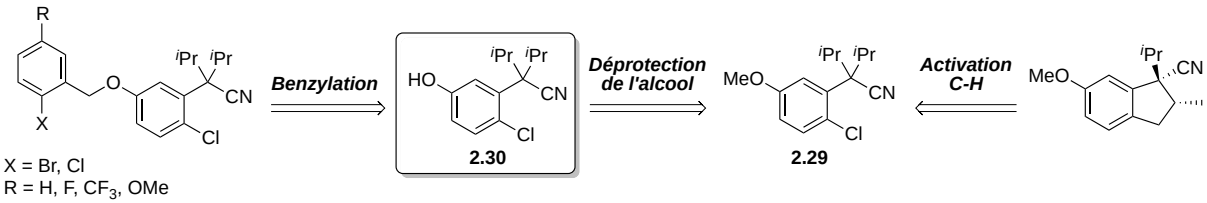


Schéma 113. Rétrosynthèse envisagée pour permettre l'accès aux précurseurs dihalogénés

Ainsi, l'intermédiaire commun **2.30** a été synthétisé avec succès en 4 étapes selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 114).

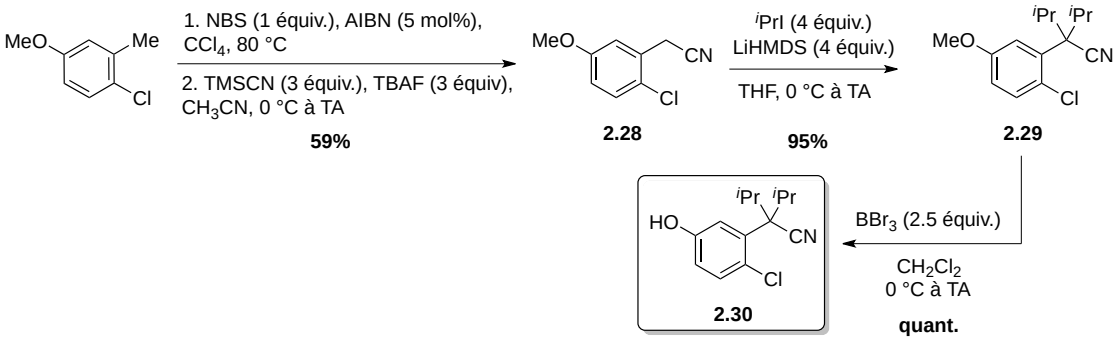
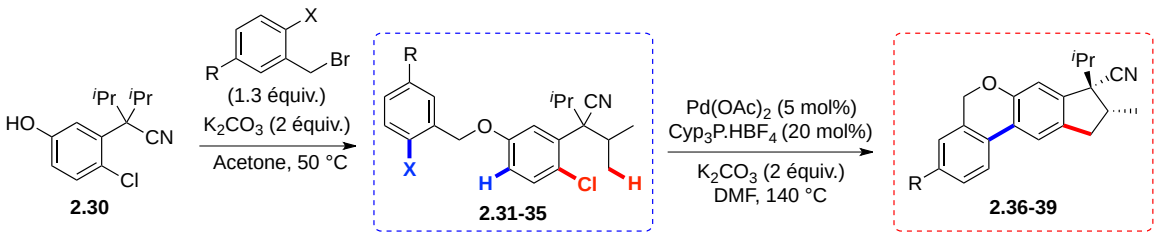


Schéma 114. Synthèse de l'intermédiaire commun 2.30

2.3.1.3. Conditions optimales et champ d'application de la réaction

Une ultime étape de benzylation de l'alcool conduit avec d'excellents rendements aux substrats d'activation C-H **2.31** à **2.35**. Par ailleurs, les conditions catalytiques présentées ci-dessous, se sont avérées efficaces pour la formation des produits tétracycliques **2.36** à **2.39** par double arylation C-H (Tableau 16).

Tableau 16. Synthèse des précurseurs dihalogénés et mise en réaction de double activation C-H



entrée	X	R	Produit	Rdt isolé	Produit	Rdt isolé	r.d.[a]
1	Cl	H	**2.31**	97%	**2.36**	83%	4.5:1
2	Br	H	**2.32**	84%	**2.36**	68%	4.5:1
3	Br	F	**2.33**	87%	**2.37**	72%	5:1
4	Br	CF_3	**2.34**	quant.	**2.38**	87%	5:1
5	Br	OMe	**2.35**	96%	**2.39**	60%	5:1

[a] Déterminé par RMN ^{1}H

D'après l'analyse GC/MS du milieu réactionnel à conversion incomplète, l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire a lieu en premier. Dans le cas des précurseurs **2.32** à **2.35**, cela s'explique par l'addition oxydante préférentielle de la liaison C-Br sur le palladium. Ceci est également valable pour le substrat dichloré **2.31** où la première étape d'addition oxydante concerne la liaison C-Cl la moins encombrée. De plus, l'arylation de la liaison C(sp^2)-H la plus accessible stériquement est favorisée, ce qui explique la régiosélectivité totale observée lors de la réaction (Figure 27).

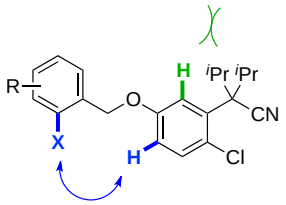


Figure 27. Régiosélectivité observée lors de l'arylation C(sp^2)-H

2.3.1.4. Substrats infructueux

Par la suite, la synthèse de benzocyclobutènes par réaction de double activation C-H a également fait l'objet de notre attention.

Pour cela, le choix du précurseur réactionnel s'est porté vers le composé **2.43** pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'encombrement de l'atome de chlore conduirait sélectivement à l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire en position C-4 de l'aromatique. Ensuite, lors de l'étape d'activation C(sp^3)-H le processus d'isomérisation du BCB (Schéma 48) serait défavorisé stériquement au profit de la formation du polycycle **2.45** (Schéma 115).

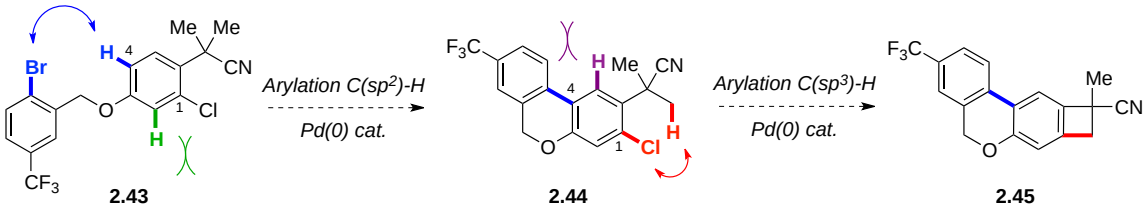


Schéma 115. Contrôle possible de la régiosélectivité lors de la synthèse du BCB 2.45

La séquence réactionnelle suivante conduit au substrat **2.43** en 5 étapes avec d'excellents rendements (Schéma 116).

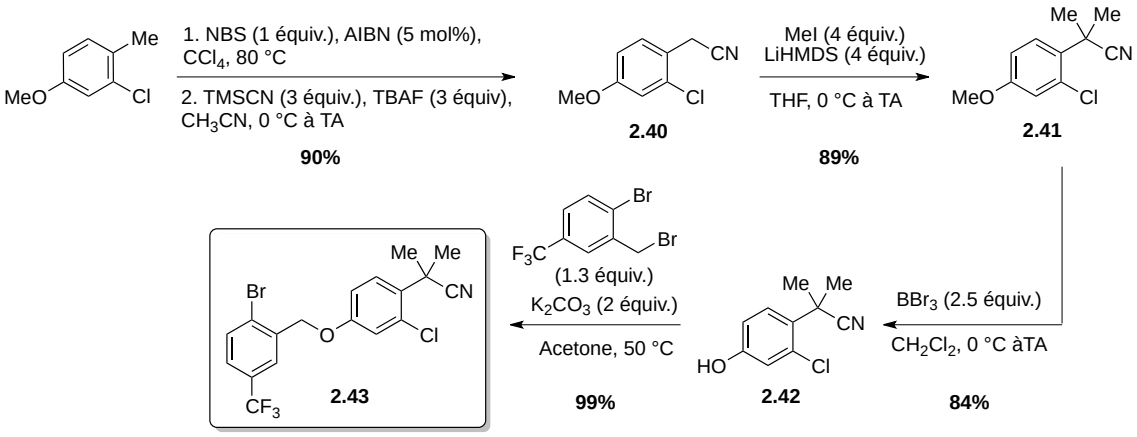


Schéma 116. Synthèse du précurseur 2.43

Cependant les conditions optimales développées au laboratoire pour la formation de BCB à partir de dérivés chlorés n'ont pas permis l'obtention du produit polycyclique **2.45**. Uniquement l'intermédiaire **2.44,** issu de la première étape d'arylation C-H, a été observé lors de l'analyse GC/MS du milieu réactionnel (Schéma 117).

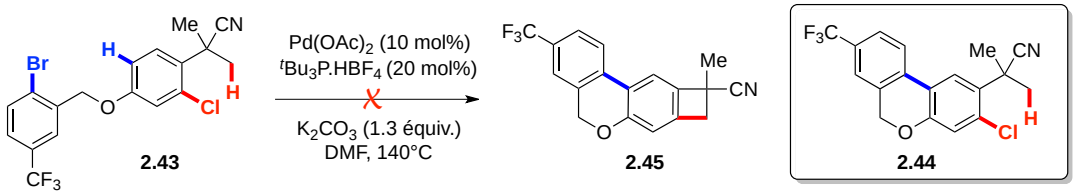


Schéma 117. Tentative de synthèse du BCB X par double activation C-H

A la vue de ce résultat, notre attention s'est portée vers la double arylation intramoléculaire d'un composé dibromé, plus activé pour la formation du motif BCB. Cependant, l'analogue dibromé du substrat **2.43** n'a pas pu être synthétisé pour des raisons d'accessibilité des précurseurs réactionnels.

En revanche, la synthèse du composé **2.50** nous est apparue pertinente et le précurseur dibromé **2.49** a été obtenu avec succès selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 118).

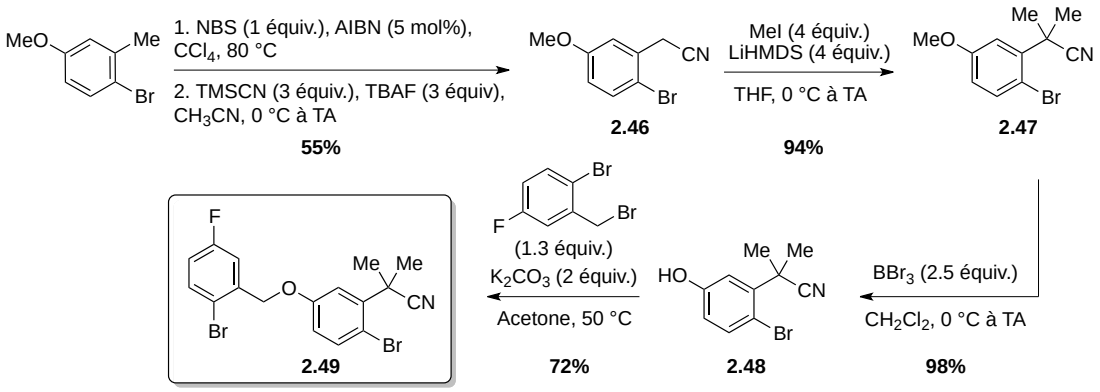


Schéma 118. Synthèse du précurseur dibromé 2.49

Malheureusement, l'étape ultime de double arylation C-H conduit au BCB souhaité avec un rendement isolé faible de 23%.

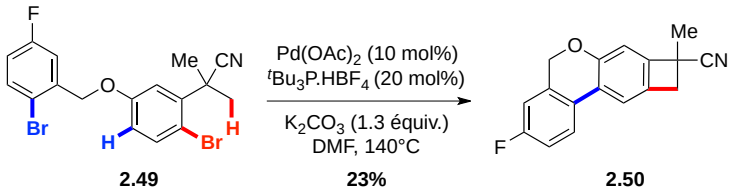


Schéma 119. Synthèse du BCB 2.50 par double activation C-H

Il est probable dans ce cas que la phosphine alkyle utilisée ne soit pas la mieux adaptée pour l'arylation C(sp^2)-H intramoléculaire.[55] Ceci conduirait à un rallongement du temps réactionnel et à une désactivation possible du catalyseur.

Par ailleurs, les travaux antérieurs au laboratoire concernant la synthèse de benzocyclobutènes en série nitrile ont mis en évidence dans certains cas la formation du benzonitrile suivant (Schéma 120).

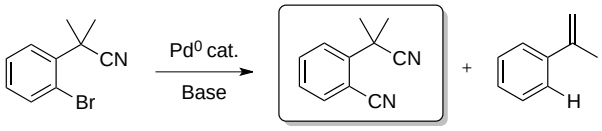


Schéma 120. Formation du benzonitrile dans des conditions pallado-catalysées

Le mécanisme de sa formation ne semble pas évident et résulte éventuellement d'une décomposition partielle du produit de départ, promue par le palladium. Il est intéressant de

noter que la génération d'ions CN^-, par rupture d'une liaison C(sp^3)-CN en présence de palladium et d'une base, a précédemment été signalée dans la littérature.[95]

Etant donné le faible rendement isolé obtenu lors de l'engagement en réaction du précurseur nitrile **2.49**, nous avons envisagé la synthèse de l'analogue ester **2.53** (Schéma 121).

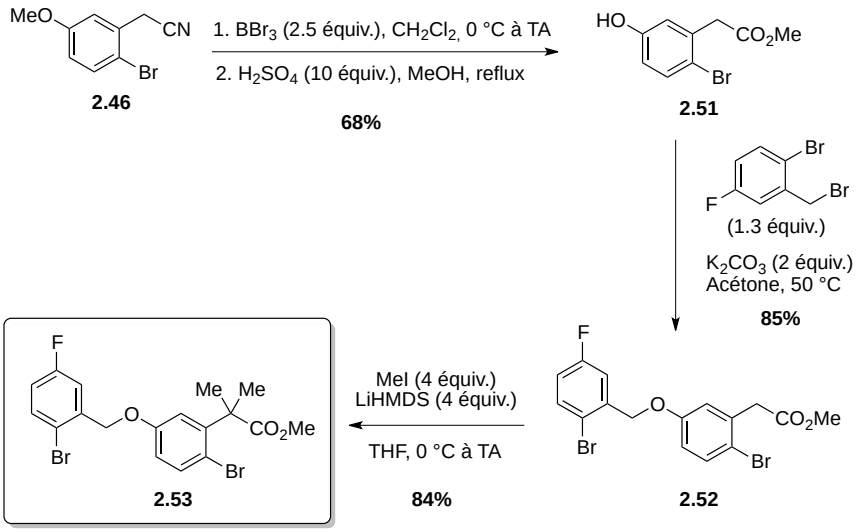


Schéma 121. Synthèse du précurseur 2.53

Malheureusement, l'engagement en réaction de ce précurseur réactionnel n'a pas permis d'accéder efficacement au benzocyclobutène correspondant (Schéma 122).

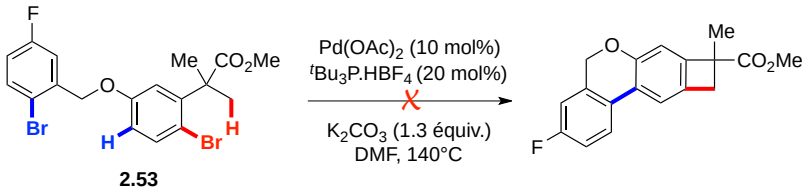


Schéma 122. Engagement en réaction d'activation C-H du précurseur 2.53

2.3.2. Double arylation intramoléculaire C(sp^3)-H

Notre intérêt s'est ensuite porté vers la double activation C-H intramoléculaire du composé dichloré **2.58**. Encore une fois, les deux étapes d'arylations C(sp^3)-H conduisant aux indolines et aux indanones sont indépendamment décrites. Il est question ici de réaliser avec le même système catalytique les deux opérations de cyclisation (Schéma 123).

---

[95] Q.-X. Liu, F.-B. Xu, Q.-S. Li, H.-B. Song, Z.-Z. Zhang, *Organometallics* **2004**, *23*, 610-614.

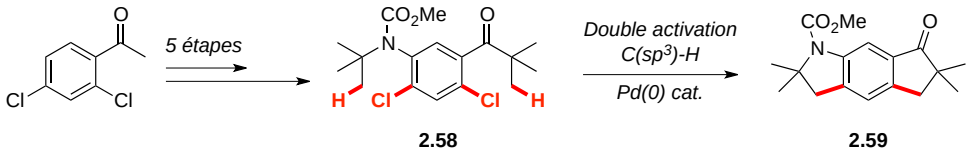


Schéma 123. Synthèse de molécule polycyclique par double activation C(sp^3)-H

Pour cela, le substrat de départ **2.58** a été synthétisé en 5 étapes à partir de la 2,4-dichloroacétophénone (Schéma 124). Une première étape de trialkylation conduit à la cétone *tert*-butylique **2.54**,[65] à laquelle succède la nitration régiosélective du noyau aromatique. Le dérivé nitré **2.55** ainsi formé, est ensuite réduit pour former l'amine primaire **2.56**. Pour finir, la formation de l'amine *tert*-butylique **2.57**, suivie de la protection de l'azote, conduit avec succès au carbamate **2.58**.

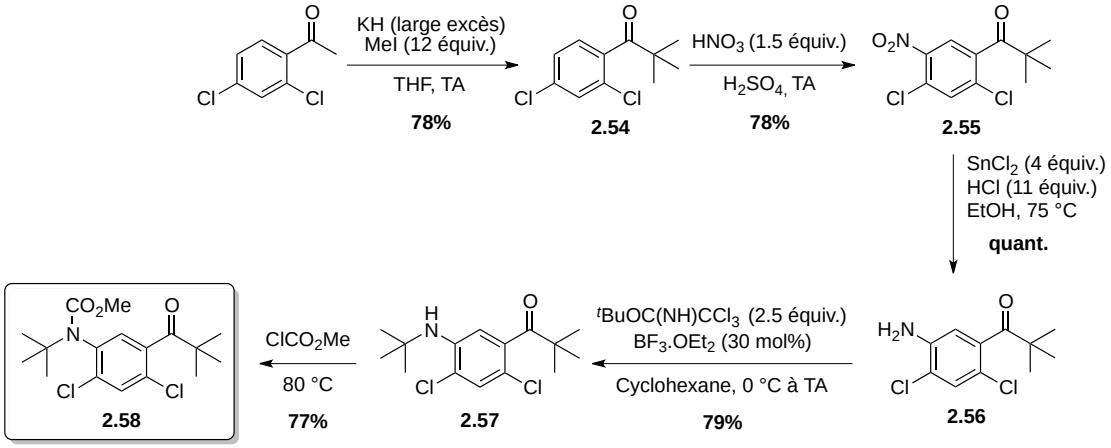


Schéma 124. Voie de synthèse du précurseur 2.58

Les conditions d'activation C-H utilisées par K. Fagnou et H. Ohno se sont avérées efficaces pour réaliser les deux opérations de cyclisation et le produit désiré **2.59** a été isolé avec un rendement de 75% (Schéma 125).

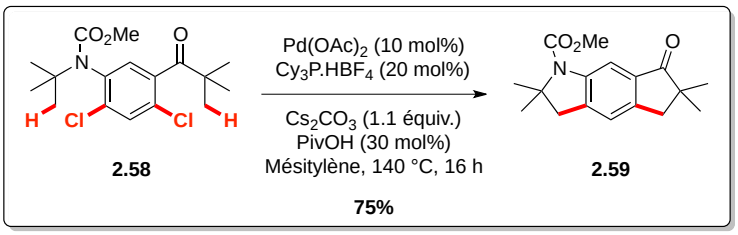


Schéma 125. Réaction de double arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur 2.58

2.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces travaux nous ont permis de synthétiser des molécules polycycliques aux squelettes originaux.[96] Une seule et même espèce catalytique permet de réaliser les deux opérations d'arylation C-H avec succès, et conduit dans certains cas à d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 126).

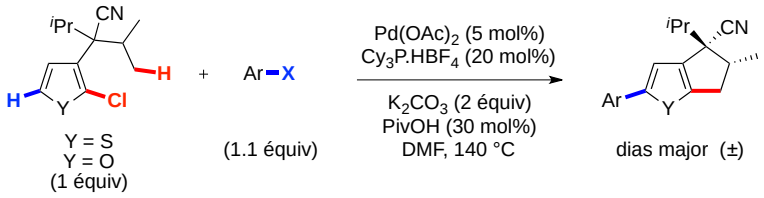


Schéma 126. Synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés par double arylation C-H

Il en est de même pour les composés biaryliques suivants où la stratégie de double arylation C-H employée s'est avérée efficace (Schéma 127).

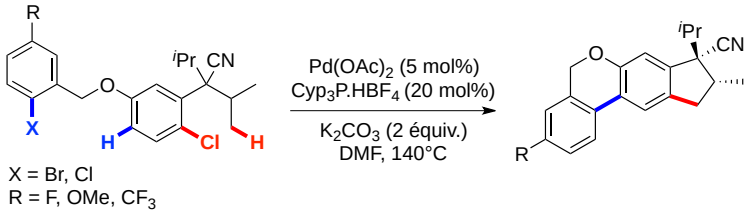


Schéma 127. Synthèse de composés biaryliques par réaction de double arylation C-H

Etant donnée notre expertise dans le domaine de la formation de dérivés thiophéniques par double arylation C-H de dérivés chlorés (Schéma 128, Voie A), nous avons envisagé la synthèse de ces mêmes composés par activation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée (Schéma 128, Voie B). Dans ce cas la métallation n'est pas dirigée par l'étape d'addition oxydante, mais une étape de palladation C(sp^2)-H du thiophène, suivie de l'arylation C(sp^3)-H conduirait au produit désiré.

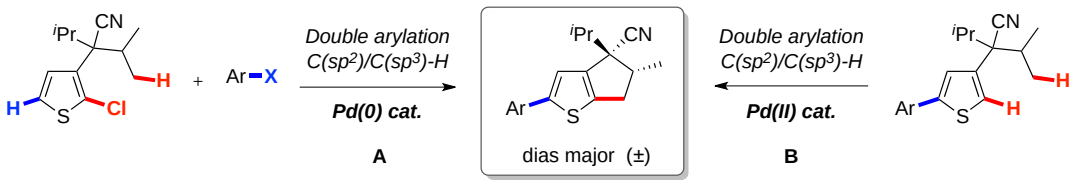


Schéma 128. Différentes voies d'accès aux dérivés thiophéniques

[96] C. Pierre, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 1816-1819.

2.5. PARTIE EXPERIMENTALE

2.5.1. General procedures

General procedure D : Double C-H arylations of heterocycles

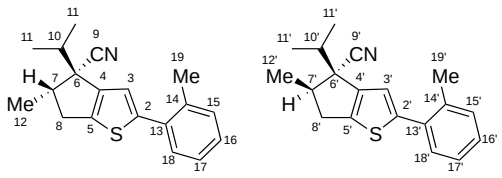
In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (20 mol%), K_2CO_3 (2 eq) and PivOH (30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of heteroaryl chloride (1 eq) and aromatic halide if solid (1.1 eq) in dry DMF (0.2M). Then the aromatic halide (1.1 eq) was added at this point if liquid. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC to afford the desired product.

General procedure E: Double intramolecular $C(sp^2)$-H/$C(sp^3)$-H arylations

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (20 mol%) and K_2CO_3 (2 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of starting material (1 eq) in dry DMF (0.2M). After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC to afford the desired product.

*2.5.2. Synthesis of compounds **2.x***

5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-2-*o*-tolyl-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.1)



X=Br : d.r. 16:1
X=Cl : d.r. 4:1

$C_{19}H_{21}NS$
295,4417

Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 2-bromotoluene (28 μL, 0.23 mmol, 1.1 eq) or 2-chlorotoluene (27 μL, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 16 h or 4.5 h respectively. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.1a** and **2.1b**, as a yellow oil (51 mg, 0.17 mmol, 82%) or (37 mg, 0.13 mmol, 60%) respectively. R_f 0.41 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.1a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, *J* = 6.6 Hz, $1HC_{18}$), 7.25-7.19 (m, $3HC_{15,16,17}$), 6.85 (s, $1HC_3$), 3.20 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.00-2.92 (m, $1HC_7$), 2.65 (dd, *J* = 15.8, 5.1 Hz, $1HC_8$), 2.42 (s, $3HC_{19}$), 2.15-2.08 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{12}$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.9 (C_2), 142.8 (C_4 or C_5), 142.5 (C_4 or C_5), 136.1 (C_{14}), 134.5 (C_{13}), 130.9 (C_{15}), 130.4 (C_{18}), 128.1 (C_{17}), 126.1 (C_{16}), 121.2 (C_3), 120.6 (C_9), 55.5 (C_6), 44.5 (C_7), 36.6 (C_8), 35.6 (C_{10}), 21.2 (C_{19}), 20.0 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.1b:

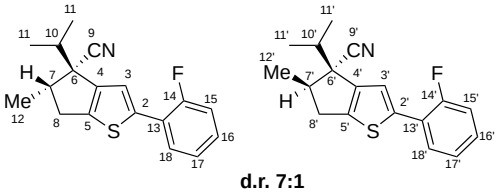
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.89 (s, $1HC_{3'}$), 3.45-2.38 (m, $1HC_{7'}$), 3.10 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, $1HC_{8'}$), 2.43 (s, $3HC_{19'}$), 2.26-2.18 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.39 (d, *J* = 7.4 Hz, $3HC_{12'}$), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11'}$), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.3 ($C_{2'}$), 143.1 ($C_{5'}$), 141.7 ($C_{4'}$), 121.7 ($C_{3'}$), 51.8 ($C_{6'}$), 50.2 ($C_{7'}$), 32.4 ($C_{10'}$), 20.4 ($C_{11'}$), 17.9 ($C_{11'}$), 14.3 ($C_{12'}$) ppm.

IR (neat): υ 2966, 2932, 1454, 1380, 1167, 1035, 759, 722 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{21}NS$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 295.1395; [$M^{+\cdot}$] found: 295.1392.

2-(2-fluorophenyl)-4-isopropyl-5-methyl-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.2)



d.r. 7:1

$C_{18}H_{18}FNS$
299,4056

Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 2-bromofluorobenzene (25.14 µL, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.2a** and **2.2b**, as an orange oil (41 mg, 0.14 mmol, 65%). R_f 0.36 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.2a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, $1HC_{18}$), 7.29 (s, $1HC_3$), 7.27-7.22 (m, $1HC_{16}$), 7.18-7.11 (m, $2HC_{15,17}$), 3.22 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.00-2.93 (m, $1HC_7$), 2.65 (dd, *J* = 16.0, 5.0 Hz, $1HC_8$), 2.13 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (d, *J* = 248.5 Hz, C_{14}), 143.4 (C_4 or C_5), 143.3 (d, *J* = 4.2 Hz, C_4 or C_5), 141.0 (d, *J* = 3.6 Hz, C_2), 128.8 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{16}), 128.4 (d, *J* = 3.4 Hz, C_{18}), 124.6 (d, *J* = 3.5 Hz, C_{17}), 122.5 (d, *J* = 12.7 Hz, C_{13}), 121.1 (d, *J* = 6.7 Hz, C_3), 120.4 (C_9), 116.5 (d, *J* = 22.3 Hz, C_{15}), 55.5 (C_6), 44.5 (C_7), 36.6 (C_8), 35.6 (C_{10}), 20.0 (C_{12}), 18.7 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.13 ppm.

Minor diastereoisomer 2.2b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (s, $1HC_{3'}$), 3.48-3.37 (m, $1HC_{7'}$), 3.11 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, $1HC_{8'}$), 3.72-2.65 (dd, $1HC_{8'}$), 2.24 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.39 (d, *J* = 7.3 Hz, $3HC_{12'}$), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{11'}$), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

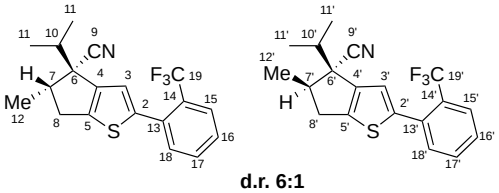
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 121.5 (d, *J* = 6.9 Hz, $C_{3'}$), 51.7 ($C_{6'}$), 50.2 ($C_{7'}$), 36.3 ($C_{8'}$), 32.4 ($C_{10'}$), 20.3 ($C_{11'}$), 17.8 ($C_{11'}$), 14.2 ($C_{12'}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.06 ppm.

IR (neat): υ 2967, 1499, 1451, 1228, 1100, 753, 732 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{18}H_{18}FNS$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 299.1139; [$M^{+\cdot}$] found: 299.1140.

2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.3)



d.r. 6:1

$C_{19}H_{18}F_3NS$
349,4131

Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 2-bromobenzotrifluoride (27 μL, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 18 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.3a** and **2.3b** as a colorless oil (58 mg, 0.17 mmol, 79%). R_f 0.36 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.3a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, $1HC_{18}$), 7.57-7.45 (m, 3H, $C_{15,16,17}$), 6.93 (s, $1HC_3$), 3.22 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.01-2.93 (m, $1HC_7$), 2.66 (dd, *J* = 15.8, 5.2 Hz, $1HC_8$), 2.12 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.5 (C_2), 143.0 (C_4 or C_5), 142.8 (C_4 or C_5), 133.7 (C_{13}), 133.1 (C_{17}), 131.6 (C_{16}), 129.2 (q, *J* = 29.5 Hz, C_{14}), 128.3 (C_{18}), 126.5 (q, *J* = 5.4 Hz, C_{15}), 124.1 (q, *J* = 272.1 Hz, C_{19}), 122.7 (q, *J* = 2.5 Hz, C_3), 120.5 (C_9), 55.4 (C_6), 44.5 (C_7), 36.5 (C_8), 35.6 (C_{10}), 20.0 (C_{12}), 18.7 (C_{11}), 18.3 (C_{11}) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -57.72 ppm.

Minor diastereoisomer 2.3b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (s, $1HC_{3'}$), 3.50-3.40 (m, $1HC_{7'}$), 3.10 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, $1HC_{8'}$), 2.69 (dd, *J* = 15.5, 9.7 Hz, $1HC_{8'}$), 2.23 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.40 (d, *J* = 7.3 Hz, $3HC_{12'}$), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

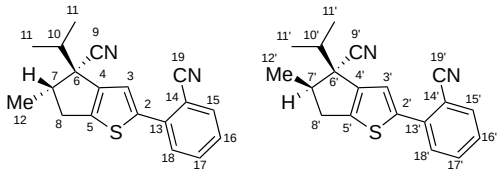
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.1 ($C_{2'}$), 142.4 ($C_{4'}$ or $C_{5'}$), 141.7 ($C_{4'}$ or $C_{5'}$), 123.2 ($C_{3'}$), 51.6 ($C_{6'}$), 50.2 ($C_{7'}$), 36.3 ($C_{8'}$), 22.4 ($C_{10'}$), 20.2 ($C_{11'}$), 17.7 ($C_{11'}$), 14.2 ($C_{12'}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -57.69 ppm.

IR (neat): υ 2968, 1311, 1166, 1125, 1107, 1035, 766 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{18}F_3NS$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 349.1112; [$M^{+\cdot}$] found: 349.1113.

2-(2-cyanophenyl)-4-isopropyl-5-methyl-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.4)



d.r. 5:1

$C_{19}H_{18}N_2S$
306,4246

Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 2-bromobenzonitrile (41.9 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.4a** and **2.4b**, as a yellow oil (52 mg, 0.17 mmol, 80%). R_f 0.5 (50% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.4a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, $1HC_{15}$), 7.62-7.57 (m, $2HC_{17,18}$), 7.41 (s, $1HC_3$), 7.39-7.37 (m, $1HC_{16}$), 3.24 (dd, *J* = 16.1, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.0-2.95 (m, $1HC_7$), 2.67 (dd, *J* = 16.1, 5.4 Hz, $1HC_8$), 2.14 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.0 (C_5), 143.9 (C_4), 142.9 (C_{14}), 137.8 (C_{13}), 134.4 (C_{15}), 133.1 (C_{18} or C_{17}), 129.4 (C_{18} or C_{17}), 127.9 (C_{16}), 122.6 (C_3), 120.2 (C_9), 118.8 (C_{19}), 110.1 (C_2), 55.4 (C_6), 44.7 (C_7), 36.6 (C_8), 35.5 (C_{10}), 19.9 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.4 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.4b:

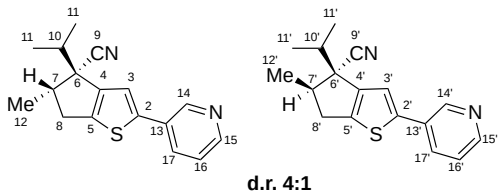
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, $1HC_{15'}$), 7.44 (s, $1HC_{3'}$), 3.39-3.49 (m, $1HC_{7'}$), 3.13 (dd, *J* = 15.8, 8.2 Hz, $1HC_{8'}$), 2.75-2.70 (dd, $1HC_{8'}$), 2.24 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, $3HC_{12'}$), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11'}$), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6, 142.8, 142.4, 137.7 ($C_{13'}$), 123.0 ($C_{3'}$), 110.2 ($C_{2'}$), 51.8 ($C_{6'}$), 50.2 ($C_{7'}$), 36.3 ($C_{8'}$), 32.3 ($C_{10'}$), 20.2 ($C_{11'}$), 17.8 ($C_{12'}$), 14.2 ($C_{11'}$) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2223, 1465, 952, 761 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{18}N_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 306.1185; [$M^{+\cdot}$] found: 306.1183.

4-isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.5)



Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.36 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 3-chloropyridine (22 μL, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.5a** and **2.5b**, as a yellow oil (36 mg, 0.13 mmol, 62%). R_f 0.4 (50% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.5a:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, $1HC_{14}$), 8.50 (d, *J* = 4.8 Hz, $1HC_{15}$), 7.82-7.79 (m, $1HC_{17}$), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 5.3 Hz, $1HC_{16}$), 7.16 (s, $1HC_3$), 3.20 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, $1HC_8$),

3.02-2.91 (m, 1HC_7), 2.64 (dd, *J* = 16.0, 4.9 Hz, 1HC_8), 2.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1HC_{10}), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3HC_{12}), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC_{11}), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC_{11}) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.7 (C_{15}), 146.7 (C_{14}), 144.3 (C_2 or C_5 or C_4), 144.0 (C_2 or C_5 or C_4), 143.6 (C_2 or C_5 or C_4), 132.7 (C_{17}), 130.7 (C_{13}), 123.8 (C_{16}), 120.3 (C_9), 119.0 (C_3), 55.5 (C_6), 44.4 (C_7), 36.6 (C_8), 35.6 (C_{10}), 20.0 (C_{12}), 18.7 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.5b:

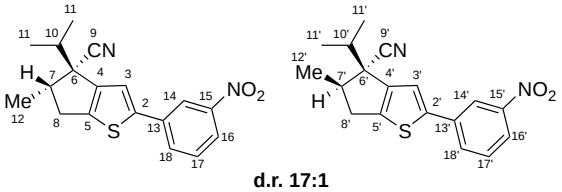
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H$C_{3'}$), 3.46-3.37 (m, 1H$C_{7'}$), 3.10 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H$C_{8'}$), 2.23 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H$C_{10'}$), 1.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H$C_{12'}$), 1.24 (d, *J* =6.8 Hz, 3H$C_{11'}$), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H$C_{11'}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 119.5 ($C_{3'}$), 51.7 ($C_{6'}$), 50.2 ($C_{7'}$), 36.3 ($C_{8'}$), 32.3 ($C_{10'}$), 20.3 ($C_{11'}$), 17.8 ($C_{11'}$), 14.2 ($C_{12'}$) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2933, 2230, 1464, 802, 704 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{17}H_{18}N_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 282.1185; [$M^{+\cdot}$] found: 282.1187.

5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-2-(3-nitrophenyl)-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.6)



Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and 1-bromo-3-nitrobenzene (47 mg, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.6a** as a yellow solid (49 mg, 0.15 mmol, 72%). R_f 0.22 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.6a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (t, *J* = 2.0 Hz, $1HC_{14}$), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, $1HC_{16}$), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 2.7 Hz, $1HC_{17}$), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, $1HC_{17}$), 7.25 (s, $1HC_3$), 3.23 (dd, *J* = 16.1, 7.8 Hz, $1HC_8$), 3.03-2.94 (m, $1HC_7$), 2.67 (dd, *J* = 16.1, 5.0 Hz, $1HC_8$), 2.14 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.9 (C_{15}), 145.3 (C_2), 144.2 (C_5 or C_4), 144.1 (C_5 or C_4), 136.3 (C_{13}), 131.2 (C_{18}), 130.0 (C_{17}), 122.1 (C_{16}), 120.2 (C_9), 120.1 (C_{14}), 119.5 (C_3), 55.5 (C_6), 44.4 (C_7), 36.6 (C_8), 35.5 (C_{10}), 20.0 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.6b:

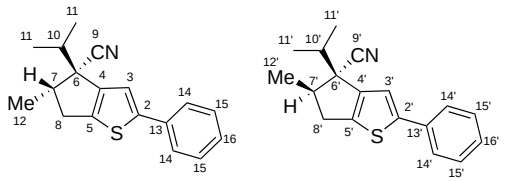
Undetectable by NMR analysis.

Mp: 109-112°C.

IR (neat): υ 2967, 2231, 1526, 1347, 1203 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 326.1084; [$M^{+\cdot}$] found: 326.1088.

5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-2-*o*-tolyl-4*H*-cyclopenta[*b*]thiophene-4-carbonitrile (2.7)



Following general procedure **D** starting from **1.21** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (13.7 mg, 0.042 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 2 eq), PivOH (6.4 mg, 0.063 mmol, 30 mol%) and bromobenzene (24 μL, 0.23 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 6.5 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.7** as an incolor oil (22 mg, 0.08 mmol, 37%). R_f 0.44 (10% EtOAc/CyHex).

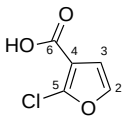
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, $2HC_{14}$), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, $2HC_{15}$), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, $1HC_{16}$), 7.12 (s, $1HC_3$), 3.19 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, $1HC_8$), 2.99-2.90 (m, $1HC_7$), 2.63 (dd, *J* = 15.9, 5.0 Hz, $1HC_8$), 2.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.11 (d, *J* = 3.8, $3HC_{11}$), 1.11 (d, *J* = 3.7, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.4 (C_2), 143.6 (C_4), 142.2 (C_5), 134.8 (C_{13}), 129.1 (C_{15}), 127.8 (C_{16}), 125.6 (C_{14}), 120.5 (C_9), 117.8 (C_3), 55.5 (C_6), 44.4 (C_7), 36.7 (C_8), 35.6 (C_{10}), 20.1 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

IR (neat): υ 2966, 2931, 1690, 1447, 756, 690 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{18}H_{19}NS$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 281.1238; [$M^{+\cdot}$] found: 281.1238.

2-chlorofuran-3-carboxylic acid (2.9)

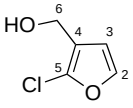


$C_5H_3ClO_3$
146,5285

2-chlorofuran-3-carboxylic acid was synthesised following the procedure of M. E. Schnute *et al.* and experimental data were in agreement with those reported.[88]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.72 (s br, 1HO), 7.35 (d, *J* = 2.7 Hz, $1HC_2$), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, $1HC_3$) ppm.

(2-chlorofuran-3-yl)methanol (2.10)



$C_5H_5ClO_2$
132,5450

To a suspension of $LiAlH_4$ (707 mg, 18.6 mmol, 1.3 eq) in dry Et_2O (23 mL) under Ar was slowly added a solution of 2-chlorofuran-3-carboxylic acid (2.1 g, 14.3 mmol, 1 eq) in dry Et_2O (11 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature before carefully quenching with water (1.5 mL) and NaOH (8 mL). After stirring vigorously for 0.5 h, water was added and extractions were performed with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum at 0 °C (caution: volatile

product). The residue was used in the next step without further purification (1.96 g, 14.8 mmol, quant.). R_f 0.55 (50% Et_2O/Pentane).

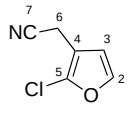
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, $1HC_2$), 6.51 (d, *J* = 2.1 Hz, $1HC_3$), 4.49 (s, $2HC_6$), 1.65 (s br, 1HO) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.8 (C_2), 133.9 (C_5), 118.9 (C_4), 112.4 (C_3), 55.5 (C_6) ppm.

IR (neat): υ 3928, 1501, 1170, 999, 718 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_5H_5{}^{35}ClO_2$ [$M^{+\cdot}$] 132; $C_5H_5{}^{37}ClO_2$ [$M^{+\cdot}$] 134.

2-(2-chlorofuran-3-yl)acetonitrile (2.11)



C_6H_4ClNO
141,5551

^{n}Bu_3P (9 mL, 38.5 mmol, 3 eq) and CCl_4 (4 mL) were added to (2-chlorofuran-3-yl)methanol (1.7 g, 12.8 mmol, 1 eq) in dry CH_3CN (28 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 70 °C overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation under vacuum at 0 °C, the crude mixture was purified by flash chromatography (Pentane/Et_2O: 50/50) affording the chlorinated intermediate as a pale yellow oil. This residue was dissolved in dry CH_3CN (30 mL) and TMSCN (3 mL, 22.7 mmol, 2.5 eq). TBAF (1M in THF, 23 mL, 22.7 mmol, 2.5 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation under vacuum at 0 °C, the crude mixture was purified by flash chromatography (50% Et_2O/Pentane) affording 2-(2-chlorofuran-3-yl)acetonitrile as a pale yellow oil (1.36 g, 9.6 mmol, 79% for two steps). R_f 0.66 (50% Et_2O/Pentane).

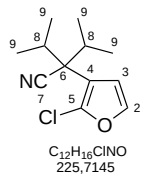
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, $1HC_2$), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, $1HC_3$), 3.50 (s, $2HC_6$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 142.3 (C_2), 134.5 (C_5), 116.4 (C_4), 112.4 (C_3), 109.2 (C_7), 13.8 (C_6) ppm.

IR (neat): υ 2258, 1177, 1171, 1054, 726 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_6H_4{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 141; $C_6H_4{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 143.

2-(2-chlorofuran-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (1.25)



$C_{12}H_{16}ClNO$
225,7145

LiHMDS (1.06 M in THF, 26 mL, 28.4 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a mixture of 2-(2-chlorofuran-3-yl)acetonitrile (1 g, 7.09 mmol, 1 eq) and isopropyl iodide (2.8 mL, 28.4 mmol, 4 eq) in THF (13 mL) at 0 °C. After stirring for 4 h at room temperature, a saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (3% EtOAc/CyHex) affording the title compound **1.25** as a pale yellow oil (727 mg, 3.2 mmol, 45%). R_f 0.48 (50% Et_2O/Pentane).

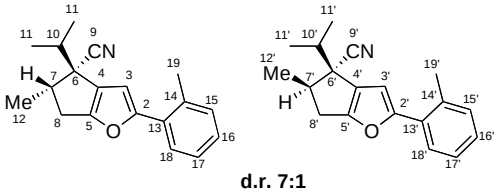
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, *J* = 2.2 Hz, $1HC_5$), 6.38 (d, *J* = 2.2 Hz, $1HC_4$), 2.46 (sept, *J* = 6.7 Hz, $2HC_8$), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.9 (C_5), 134.2 (C_5), 120.2 (C_3), 113.7 (C_4), 109.8 (C_7), 51.2 (C_6), 32.9 ($2C_8$), 18.6 ($2C_9$), 17.8 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2973, 1501, 1179, 1062, 889, 738 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{12}H_{16}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 225.0915; [$M^{+\cdot}$] found: 225.0915.

5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-2-*o*-tolyl-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-4-carbonitrile (2.12)



d.r. 7:1

$C_{19}H_{21}NO$
279,3761

Following general procedure **D** starting from **1.25** (50 mg, 0.22 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.5 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (14.3 mg, 0.044 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol, 2 eq), PivOH (6.7 mg, 0.066 mmol, 30 mol%) and 2-bromotoluene (29 μL, 0.24 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.12a** and **2.12b**, as a pale yellow oil (40 mg, 0.14 mmol, 65%). R_f 0.39 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.12a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H C_{18}), 7.25-7.17 (m, 3H $C_{15,16,17}$), 6.46 (s, 1HC_3), 3.07 (dd, *J* = 15.6, 8.1 Hz, 1HC_8), 3.00-2.90 (m, 1HC_7), 2.51 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1HC_8), 2.47 (s, 3HC_{19}), 1.99 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1HC_{10}), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3HC_{12}), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC_{11}), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC_{11}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1 (C_2), 157.6 (C_5), 134.5 (C_{14}), 131.3 (C_{15} or C_{16} or C_{17}), 130.4 (C_{13}), 127.7 (C_{15} or C_{16} or C_{17}), 127.0 (C_{18}), 126.1 (C_{15} or C_{16} or C_{17}), 125.6 (C_4), 120.4 (C_9), 106.5 (C_3), 52.4 (C_6), 45.0 (C_7), 36.5 (C_{10}), 33.2 (C_8), 22.0 (C_{19}), 20.1 (C_{12}), 18.9 (C_{11}), 18.6 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.12b:

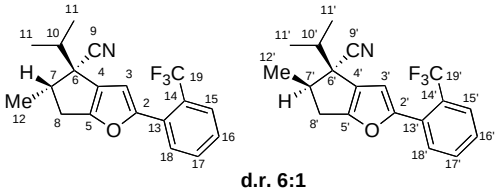
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.49 (s, 1H$C_{3'}$), 3.47-3.37 (m, 1HC_7'), 2.18 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H$C_{10'}$), 1.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H$C_{12'}$), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H$C_{11'}$), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H$C_{11'}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.6 ($C_{2'}$), 157.6 ($C_{5'}$), 106.9 ($C_{3'}$), 55.6 ($C_{6'}$), 49.1 ($C_{7'}$), 33.0 ($C_{8'}$), 32.0 ($C_{10'}$), 20.3 ($C_{11'}$), 18.0 ($C_{11'}$), 14.8 ($C_{12'}$) ppm.

IR (neat): υ 2968, 1729, 1458, 760, 720 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{21}NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 279.1618; [$M^{+\cdot}$] found: 279.1621.

2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-4-carbonitrile (2.13)



d.r. 6:1

$C_{19}H_{18}F_3NO$
333,3475

Following general procedure **D** starting from **1.25** (50 mg, 0.22 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.5 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (14.3 mg, 0.044 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol, 2 eq), PivOH (6.7 mg, 0.066 mmol, 30 mol%) and 2-bromobenzotrifluoride (33 µL, 0.24 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (3% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers, **2.13a** and **2.13b**, as an incolor oil (48 mg, 0.17 mmol, 78%). R_f 0.31 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.13a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (m, $2HC_{15,18}$), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, $1HC_{17}$), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_{16}$), 6.63 (s, $1HC_3$), 3.08 (dd, *J* = 15.7, 8.2 Hz, $1HC_8$), 3.00-2.92 (m, $1HC_7$), 2.52 (dd, *J* = 15.7, 5.6 Hz, $1HC_8$), 2.00 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{12}$), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (C_5), 154.8 (C_2), 131.9 (C_{17}), 130.0 (C_{18}), 129.8 (q, *J* = 2.5 Hz, C_{13}), 128.0 (C_{16}), 126.8 (q, *J* = 5.6 Hz, C_{15}), 126.6 (q, *J* = 28 Hz, C_{14}), 126.2 (C_4), 124.0 (q, *J* = 272 Hz, C_{19}), 120.3 (C_9), 108.1 (q, *J* = 3.4 Hz, C_3), 52.2 (C_6), 45.0 (C_7), 36.4 (C_{10}), 33.1 (C_8), 20.1 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.5 (C_{11}) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -59.83 ppm.

Minor diastereoisomer 2.13b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.65 (s, $1HC_{3'}$), 3.49-3.39 (m, $1HC_{7'}$), 2.18 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, $3HC_{12'}$), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{11'}$), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

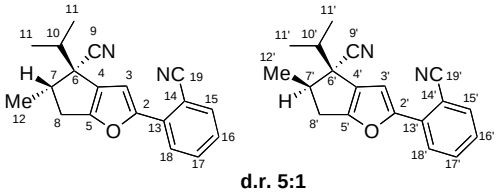
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.0 ($C_{5'}$), 154.4 ($C_{2'}$), 108.3 ($C_{3'}$), 49.1 ($C_{6'}$), 49.0 ($C_{7'}$), 32.9 ($C_{8'}$), 32.0 ($C_{10'}$), 20.1 ($C_{11'}$), 17.9 ($C_{11'}$), 14.7 ($C_{12'}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -58.32 ppm.

IR (neat): υ 2970, 1312, 1127, 1107, 1035, 766 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{18}F_3NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 333.1335; [$M^{+\cdot}$] found: 333.1337.

2-(2-cyanophenyl)-5,6-dihydro-4-isopropyl-5-methyl-4*H*-cyclopenta[*b*]furan-4-carbonitrile (2.14)



d.r. 5:1

$C_{19}H_{18}N_2O$
290,3590

Following general procedure **D** starting from **1.25** (50 mg, 0.22 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.5 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (14.3 mg, 0.044 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol, 2 eq), PivOH (6.7 mg, 0.066 mmol, 30 mol%) and 2-bromobenzonitrile (44 mg, 0.24 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **2.14a** and **2.14b** as an incolor oil (32.2 mg, 0.11 mmol, 50%). R_f 0.67 (50% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.14a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, $1HC_{18}$), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, $1HC_{15}$), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_{17}$), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_{16}$), 7.24 (s, $1HC_3$), 3.10 (dd, *J* = 15.9, 8.2 Hz, $1HC_8$), 3.00-2.94 (m, $1HC_7$), 2.55 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, $1HC_8$), 2.01 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{10}$), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{12}$), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11}$), 1.14 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{11}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_5), 154.2 (C_2), 134.4 (C_{15}), 133.3 (C_{13}), 133.1 (C_{17}), 127.3 (C_{16}), 126.9 (C_4), 125.7 (C_{18}), 119.9 (C_9), 119.0 (C_{19}), 108.2 (C_3), 106.5 (C_{14}), 52.2 (C_6), 45.1 (C_7), 36.2 (C_{10}), 33.1 (C_8), 20.0 (C_{12}), 18.8 (C_{11}), 18.6 (C_{11}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.14b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.48-3.39 (m, $1HC_{7'}$), 2.20 (sept, *J* = 6.7 Hz, $1HC_{10'}$), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H $C_{12'}$), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{11'}$), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11'}$) ppm.

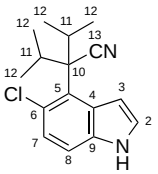
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7 ($C_{5'}$), 153.8 ($C_{2'}$), 108.6 ($C_{3'}$), 49.2 ($C_{6'}$ or $C_{7'}$), 49.1 ($C_{6'}$ or $C_{7'}$), 32.9 ($C_{8'}$), 31.8 ($C_{10'}$), 20.1 ($C_{11'}$), 18.1 ($C_{11'}$), 14.8 ($C_{12'}$) ppm.

IR (neat): υ 2969, 2224, 1534, 911, 762, 728 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{19}H_{18}N_2O$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 290.1414; [$M^{+\cdot}$] found: 290.1414.

Compounds **2.15**, **2.16**, **2.17** and **2.18** were respectively synthesised according to the procedures described for **1.19**, **1.10**, **1.11** and **1.12**.

2-(5-chloro-1*H*-indol-4-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.19)



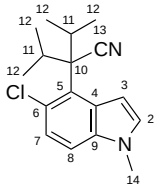
$C_{16}H_{19}ClN_2$
274,7885

LiHMDS (1.06 M in THF, 11.4 mL, 12.1 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **2.18** (1 g, 3.0 mmol, 1 eq) and isopropyl iodide (1.2 mL, 12.1 mmol, 4 eq) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then TBAF (1.0 M in THF, 15.1 mL, 15.1 mmol, 5 eq) was added and the resulting mixture was stirred for 8 h. The mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (20% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.19** as a pale pink solid (750 mg, 2.7 mmol, 91%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s br, HN), 7.77 (s, $1HC_2$), 7.27-7.15 (m, $3HC_{3,7,8}$), 3.43-3.30 (m, $2HC_{11}$), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{12}$), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{12}$) ppm.

GCMS: m/z $C_{16}H_{19}{}^{35}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 274; $C_{16}H_{19}{}^{37}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 276.

2-(5-chloro-1-methyl-1*H*-indol-4-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.20)

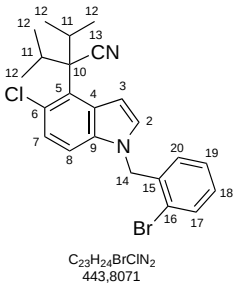


A solution of indole **2.19** (200 mg, 0.7 mmol, 1 eq) and NaH (35 mg; 0.9 mmol; 1.2 eq) was stirred for 15 min in dry THF (1.5 mL) at 0°C under argon. Then iodomethane (54 µL, 0.9 mmol, 1.2 eq) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h. The mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The organics were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.20** as a pale pink solid (186 mg, 0.64 mmol, 88%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 3.4 Hz, $1HC_2$), 7.19 (d, *J* = 2.1 Hz, $2HC_{7,8}$), 7.08 (d, *J* = 3.4 Hz, $1HC_3$), 3.76 (s, $3HC_{14}$), 3.43-3.30 (m, $2HC_{11}$), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, $6HC_{12}$), 0.87 (d, *J* = 10.9 Hz, $6HC_{12}$) ppm.

GCMS: m/z $C_{17}H_{21}{}^{35}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 288; $C_{17}H_{21}{}^{37}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 290.

2-(1-(2-bromobenzyl)-5-chloro-1*H*-indol-4-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.21)



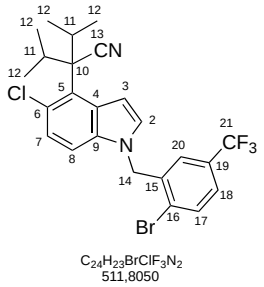
DMSO (720 µL) was added to a solution of indole **2.19** (100 mg; 0.36 mmol; 1 eq) and crushed KOH (82 mg; 1.46 mmol; 4 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. 2-bromobenzyl bromide (118 mg, 0.47, 1.3 eq), was added in one portion and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. After extraction with water and EtOAc, the combined organic layers were washed with NH_4Cl and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by preparative thin layer

chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.21** (156 mg; 0.35 mmol; 97%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J* = 3.2, HC_2 or HC_8), 7.62-7.58 (m, HC_2 or HC_8), 7.19-7.08 (m, $5HC_{7,17,18,19,20}$), 6.55-6.52 (m, HC_3), 5.35 (s, $2HC_{14}$), 3.42-3.33 (m, $2HC_{11}$), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, $6HC_{12}$), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{12}$) ppm.

GCMS: m/z $C_{16}H_{19}{}^{35}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 274; $C_{16}H_{19}{}^{37}ClN_2$ [$M^{+\cdot}$] 276.

2-(1-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)-5-chloro-1*H*-indol-4-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.22)



$C_{24}H_{23}BrClF_3N_2$
511,8050

DMSO (720 µL) was added to a solution of indole **2.19** (100 mg, 0.36 mmol, 1 eq) and crushed KOH (82 mg, 1.46 mmol, 4 eq), the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl bromide (149 mg, 0.47, 1.3 eq) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 2 h. After extraction with water and EtOAc, the combined organic layers were washed with NH_4Cl and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.22** as a yellow oil (96 mg, 0.19 mmol, 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, *J* = 2.5, HC_2), 7.74 (d, *J* = 6.2, HC_8), 7.40 (d, HC_{Ar}), 7.19-7.16 (m, $3HC_{Ar}$), 7.05 (d, *J* = 6.5, HC_7), 6.60 (s, HC_3), 3.43-3.30 (m, $2HC_{11}$), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{12}$), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.5 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 133.7 (C_8), 131.1 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 124.8 (C_3), 124.5 (C_{Ar}), 122.1 (C_{13}), 110.0 (C_7), 105.0 (C_2), 58.9 (C_{10}), 50.3 (C_{14}), 34.0 (C_{11}), 20.8 (C_{12}), 20.7 (C_{12}) ppm, (C_{21}) undetectable by ^{13}C NMR analysis due to steric hindrance.

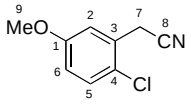
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -63.5 ppm.

IR (neat): υ 2971, 2228, 1326, 1168, 1125, 1082, 1028, 767 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{24}H_{23}BrClF_3N_2$ [$M^{+\cdot}$] 512.

Compounds **2.23** and **2.24** were synthesised following procedures previously described in our group by Dr. J. Sofack-Kreutzer, and experimental data were in agreement with those reported.[65]

2-(2-chloro-5-methoxyphenyl)acetonitrile (2.28)



C_9H_8ClNO
181,6189

NBS (5.2 g, 29.4 mmol, 1 eq) and AIBN (241 mg, 1.5 mmol, 5 mol%) were added to a solution of 4-chloro-3-methylanisole (4.6 g, 29.4 mmol, 1 eq) in CCl_4 (50 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at 80 °C. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dry CH_3CN (40 mL) and TMSCN (11.8 mL, 88.2 mmol, 3 eq). TBAF (1M in THF, 88 mL, 88.2 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.28** as a white solid (3.16 g, 17.5 mmol, 59% for two steps). R_f 0.30 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 66-68 °C.

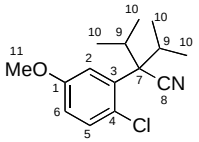
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_5$), 7.03 (d, *J* = 2.9 Hz, $1HC_2$), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, $1HC_6$), 3.81 (s, $3HC_9$), 3.78 (s, $2HC_7$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8 (C_1), 130.5 (C_5), 129.0 (C_3), 124.6 (C_4), 116.9 (C_8), 115.2 (C_2 and C_6), 115.2, 55.7 (C_9), 22.3 (C_7) ppm.

IR (neat): υ 2988, 2971, 1602, 1471, 1237, 817, 767 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_9H_8{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 181; $C_9H_8{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 183.

2-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.29)



$C_{15}H_{20}ClNO$
265,7784

LiHMDS (1.06 M in THF, 5.8 mL, 6.1 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **2.28** (277 mg, 1.53 mmol, 4 eq) and isopropyl iodide (608 µL, 6.1 mmol, 4 eq) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.29** as a pale yellow oil (388 mg, 1.46 mmol, 95%). R_f 0.39 (10% EtOAc/CyHex).

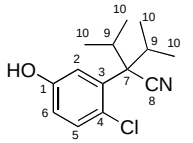
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_5$), 7.28-7.24 (s br, $1HC_2$), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, $1HC_6$), 3.81 (s, $3HC_{11}$), 2.97 (s br, $2HC_9$), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.3 (C_1), 135.9 (C_3), 133.2 (C_5), 124.0 (C_4), 120.2 (C_8), 118.7 (C_2), 114.3 (C_6), 61.0 (C_7), 55.7 (C_{11}), 33.2 ($2C_9$), 20.5 ($2C_{10}$), 20.4 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2971, 2878, 1469, 1244, 1030, 808 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{15}H_{20}{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 265; $C_{15}H_{20}{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 267.

2-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.30)



$C_{14}H_{18}ClNO$
251,7518

A solution of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 26.8 mL, 26.8 mmol, 2.5 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **2.29** (2.85 g, 10.7 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (40 mL). The reaction was stirred 30 min at 0 °C and then 3 h at room temperature. MeOH (25 mL) was added with caution and the reaction was heated at reflux overnight with few drops of concentrated sulphuric acid 99%. The reaction mixture was diluted with H_2O and the aqueous layer was

extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **2.30** as a white solid (2.93 g, 11.7 mmol, quant.). R_f 0.36 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 96-98 °C.

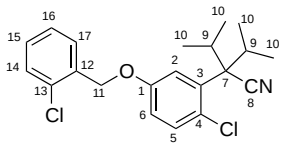
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (s br, $1HC_2$), 7.18 (d, *J* = 8.6, $1HC_5$), 7.01 (s br, OH), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, $1HC_6$), 3.01 (s br, $2HC_9$), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.1 (C_1), 135.4 (C_3), 133.6 (C_5), 123.2 (C_4), 120.3 (C_8), 119.5 (C_2), 116.4 (C_6), 61.3 (C_7), 33.1 ($2C_9$), 20.6 ($2C_{10}$), 20.5 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 3351, 2972, 2242, 1600, 1429, 1223, 872 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{14}H_{18}{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 251; $C_{14}H_{18}{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 253.

2-(2-chloro-5-((2-chlorobenzyl)oxy)phenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.31)



$C_{21}H_{23}Cl_2NO$
376,32

To a mixture of K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol, 2 eq) and **2.30** (100 mg, 0.4 mmol, 1 eq) was added acetone (4 mL). To the stirred mixture was added 2-chlorobenzyl bromide (106 mg, 0.5 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **2.31** as a colorless oil (145 mg, 0.4 mmol, 97%). R_f 0.53 (10% EtOAc/CyHex).

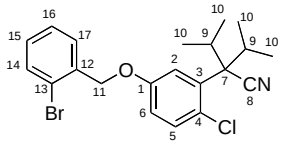
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, $1HC_{14}$), 7.41 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, $1HC_{17}$), 7.31-7.26 (m, $4HC_{2,5,15,16}$), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, $1HC_6$), 5.17 (s, $2HC_{11}$), 2.95 (s br, $2HC_9$), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.1 (C_1), 135.8 (C_3), 134.4 (C_{12}), 133.3 (C_{HAr}), 133.1 (C_{13}), 129.7 (C_{HAr}), 129.4 (C_{HAr}), 129.3 (C_{HAr}), 127.2 (C_{HAr}), 124.7 (C_4), 120.2 (C_8), 119.8 (C_2), 115.2 (C_6), 67.9 (C_{11}), 60.5 (C_7), 33.3 ($2C_9$), 20.5 ($2C_{10}$), 20.3 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2970, 2880, 1598, 1385, 1235, 1012, 766 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{23}BrClNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 375.1157; [$M^{+\cdot}$] found: 375.1150.

2-(5-((2-bromobenzyl)oxy)-2-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.32)



$C_{21}H_{23}BrClNO$
420,7704

To a mixture of K_2CO_3 (160 mg, 1.15 mmol, 2 eq) and **2.30** (145 mg, 0.6 mmol, 1 eq) was added acetone (5 mL). To the stirred mixture was added 2-bromobenzyl bromide (188.5 mg, 0.8 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.32** as a pale yellow solid (210 mg, 0.5 mmol, 84%). R_f 0.52 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 55-56 °C.

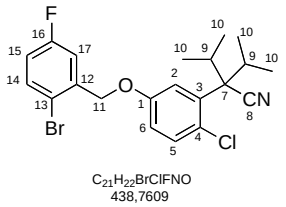
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, $1HC_{14}$), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, $1HC_{17}$), 7.33 (s br, $1HC_2$), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, $1HC_{16}$), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_5$), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, $1HC_{15}$), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, $1HC_6$), 5.13 (s, $2HC_{11}$), 2.95 (s br, $2HC_9$), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157.1 (C_1), 136.0 (C_{12}), 135.9 (C_3), 133.3 (C_5 or C_{16}), 133.0 (C_5 or C_{16}), 129.6 (C_{15} or C_{13}), 129.4 (C_{15} or C_{13}), 127.7 (C_{14}), 124.8 (C_4), 122.8 (C_{17}), 120.1 (C_8), 119.9 (C_2), 115.3 (C_6), 70.3 (C_{11}), 61.0 (C_7), 33.3 ($2C_9$), 20.4 ($2C_{10}$), 20.2 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2968, 2880, 2229, 1598, 1386, 1012, 765 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{23}BrClNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 419.0646; [$M^{+\cdot}$] found: 419.0644.

2-(5-((2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy)-2-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.33)



To a mixture of K_2CO_3 (330 mg, 2.4 mmol, 2 eq) and **2.30** (300 mg, 1.2 mmol, 1 eq) was added acetone (10 mL). To the stirred mixture was added 2-bromo-5-fluorobenzyl bromide (415.3 mg, 1.6 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **2.33** as a white solid (455 mg, 1.0 mmol, 87%). R_f 0.52 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 68-69 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, $1HC_{14}$), 7.35-7.45 (s br, $1HC_2$), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, $2HC_{5,17}$), 6.92 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, $1HC_{15}$), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, $1HC_6$), 5.10 (s, $2HC_{11}$), 2.97 (s br, $2HC_9$), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

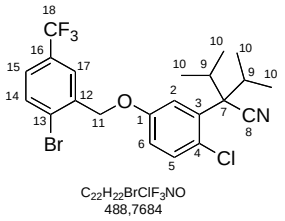
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (d, *J* = 246.3 Hz, C_{16}), 156.6 (C_1), 138.2 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{12}), 136.0 (C_3), 134.0 (d, *J* = 7.9 Hz, C_{14}), 133.3 (C_5), 124.9 (C_4), 119.9 (C_2 or C_8), 119.7 (C_2 or C_8), 116.5 (d, *J* = 22.5 Hz, C_{15}), 116.1 (d, *J* = 24.4 Hz, C_{17}), 116.0 (d, *J* = 3.4 Hz, C_{13}), 115.1 (C_6), 69.6 (C_{11}), 60.0 (C_7), 33.2 ($2C_9$), 20.3 ($2C_{10}$), 20.1 ($2C_{10}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -113.95 ppm.

IR (neat): υ 2986, 2971, 1572, 1467, 1295, 1248, 1029, 810 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{22}BrClFNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 437.0552, [$M^{+\cdot}$] found: 437.0552.

2-(5-((2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)-2-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.34)



To a mixture of K_2CO_3 (275 mg, 2.0 mmol, 2 eq) and **2.30** (250 mg, 1.0 mmol, 1 eq) was added acetone (8 mL). To the stirred mixture was added 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl bromide (411 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.34** a colourless oil (491 mg, 1.00 mmol, quant.). R_f 0.38 (10% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, $1HC_{17}$), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, $1HC_{14}$), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, $1HC_{15}$), 7.36 (s br, $1HC_2$), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_5$), 6.87 (dd, *J* = 6.9, 8.8 Hz, $1HC_6$), 5.18 (s, $2HC_{11}$), 2.95 (s br, $2HC_9$), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

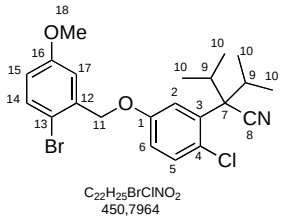
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.7 (C_1), 137.3 (C_{12}), 136.2 (C_3), 133.6 (C_{14}), 133.5 (C_5), 130.7 (q, *J* = 32.9 Hz, C_{16}), 126.3 (m, C_{15}), 126.0 (q, *J* = 3.7 Hz, C_{17}), 125.3 (C_4), 123.8 (q, *J* = 272.5 Hz, C_{18}), 122.6 (C_{13}), 120.1 (C_8), 119.7 (C_2), 115.4 (C_6), 69.7 (C_{11}), 60.5 (C_7), 33.3 ($2C_9$), 20.5 ($2C_{10}$), 20.3 ($2C_{10}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.00 ppm.

IR (neat): υ 2987, 2970, 1573, 1467, 1296, 1249, 1029, 810 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{22}H_{22}BrClF_3NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 487.0520, [$M^{+\cdot}$] found: 487.0524.

2-(5-((2-bromo-5-methoxybenzyl)oxy)-2-chlorophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (2.35)



To a mixture of K_2CO_3 (110 mg, 0.8 mmol, 2 eq) and **2.30** (100 mg, 0.4 mmol, 1 eq) was added acetone (4 mL). To the stirred mixture was added 1-bromo-2-(bromomethyl)-4-methoxybenzene (145 mg, 0.5 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.35** as a white solid (173 mg, 0.4 mmol, 96%). R_f 0.63 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 94-95 °C.

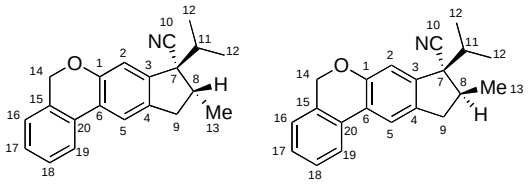
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_{14}$), 7.34 (s br, $1HC_2$), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_5$), 7.08 (d, *J* = 3.0 Hz, $1HC_{17}$), 6.84 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, $1HC_6$), 6.74 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, $1HC_{15}$), 5.10 (s, $2HC_{11}$), 3.77 (s, $3HC_{18}$), 2.93 (s br, $2HC_9$), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C_{16}), 157.0 (C_1), 136.9 (C_{12}), 135.8 (C_3), 133.5 (C_{14}), 133.3 (C_5), 124.7 (C_4), 120.1 (C_2), 119.9 (C_8), 115.6 (C_{15}), 115.2 (C_6), 114.9 (C_{17}), 112.8 (C_{13}), 70.2 (C_{11}), 60.4 (C_7), 55.7 (C_{18}), 33.3 ($2C_9$), 20.4 ($2C_{10}$), 20.2 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2969, 1570, 1468, 1375, 1293, 1056, 800 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{22}H_{25}BrClNO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 449.0752; [$M^{+\cdot}$] found: 449.0756.

8-isopropyl-9-methyl-5,8,9,10-tetrahydrobenzo[*c*]cyclopenta[*g*]chromene-8-carbonitrile (2.36)



d.r. 4:1

$C_{21}H_{21}NO$
303,3975

Following general procedure **E** starting from **2.31** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq) or **2.32** (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq), (1.46 mg, 0.007 mmol, 5 mol%) or $Pd(OAc)_2$ (1.35 mg, 0.006 mmol, 5 mol%) respectively, (8.5 mg, 0.026 mmol, 5 mol%) or $Cyp_3P.HBF_4$ (7.8 mg, 0.024 mmol, 20 mol%) and respectively (36 mg, 0.26 mmol, 2 eq) or K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol, 2 eq) respectively. The reaction mixture was stirred for 36 h or 8 h respectively. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **2.36a** and **2.36b** as a colourless oil (33 mg, 0.11 mmol, 83%) or (25 mg, 0.082 mmol, 68%) respectively. R_f 0.42 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.36a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, $1HC_{19}$), 7.55 (s, $1HC_2$), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, $1HC_{18}$), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, $1HC_{17}$), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, $1HC_{16}$), 7.00 (s, $1HC_5$), 6.37 (dd, *J* = 15.6, 7.4 Hz, $1HC_9$), 5.10 (s, $2HC_{14}$), 2.73-2.67 (m, $1HC_8$), 2.59 (dd, *J* = 15.7, 3.5 Hz, $1HC_9$), 2.09 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11}$), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.2 (C_1), 142.4 (C_6), 135.3 (C_3), 131.6 (C_{15}), 130.2 (C_{20}), 128.6 (C_{18}), 128.0 (C_{17}), 124.8 (C_{16}), 123.6 (C_4), 122.2 (C_{19}), 120.9 (C_{10}), 119.8 (C_2), 114.5 (C_5), 68.7 (C_{14}), 58.7 (C_7), 39.1 (C_8), 38.7 (C_9), 34.9 (C_{11}), 19.9 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.7 (C_{12}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.36b:

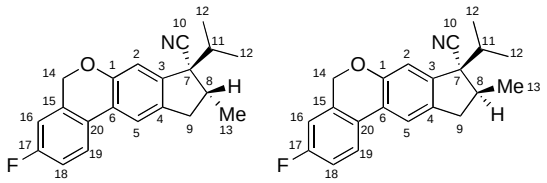
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.03 (s, $1HC_{5'}$), 3.10-2.95 (m, $2HC_{8',9'}$), 2.26 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11'}$), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, $3HC_{13'}$), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12'}$), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{12'}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 114.8 ($C_{5'}$), 20.9 ($C_{12'}$), 18.0 ($C_{12'}$), 13.7 ($C_{13'}$) ppm.

IR (neat): υ 2964, 2929, 2231, 1452, 1277, 1024, 771, 732 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{21}NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 303.1618; [$M^{+\cdot}$] found: 303.1624.

3-fluoro-8-isopropyl-9-methyl-5,8,9,10-tetrahydrobenzo[*c*]cyclopenta[*g*]chromene-8-carbonitrile (2.37)



d.r. 5:1

$C_{21}H_{20}FNO$
321,3880

Following general procedure **E** starting from **2.33** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (1.23 mg, 0.006 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (7.2 mg, 0.022 mmol, 20 mol%) and K_2CO_3 (30 mg, 0.22 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **2.37a** and **2.37b** as a yellow oil (25 mg, 0.08 mmol, 72%). R_f 0.28 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.37a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, $1HC_{19}$), 7.49 (s, $1HC_2$), 7.06 (td, *J* = 8.6, 2.5 Hz, $1HC_{18}$), 7.00 (s, $1HC_5$), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, $1HC_{16}$), 5.06 (s, $2HC_{14}$), 3.19 (dd, *J* = 15.7, 7.4 Hz, $1HC_9$), 2.74-2.66 (m, $1HC_8$), 2.59 (dd, *J* = 15.8, 3.6 Hz, $1HC_9$), 2.09 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11}$), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.5 (d, *J* = 246.5 Hz, C_{17}), 153.6 (C_1), 142.3 (C_6), 135.5 (C_3), 133.7 (d, *J* = 7.4 Hz, C_{15}), 126.4 (d, *J* = 3.2 Hz, C_{20}), 124.1 (d, *J* = 8.1 Hz, C_{19}), 122.9 (C_4), 120.8 (C_{10}), 119.6 (C_2), 115.5 (d, *J* = 21.8 Hz, C_{18}), 114.5 (C_5), 111.9 (d, *J* = 22.2 Hz, C_{16}), 68.2 (C_{14}), 58.6 (C_7), 39.1 (C_8), 38.7 (C_9), 34.9 (C_{11}), 19.9 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.6 (C_{12}) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -113.91 ppm.

Minor diastereoisomer 2.37b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.02 (s, $1HC_{5'}$), 3.10-2.97 ($2H\ C_{8',9'}$), 2.26 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11'}$), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, $3HC_{13'}$), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12'}$), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{12'}$) ppm.

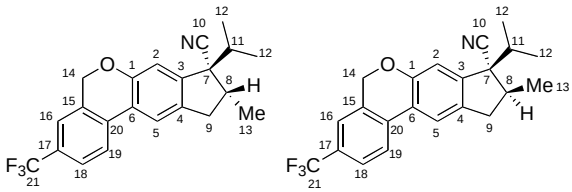
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 114.8 ($C_{5'}$), 54.2 ($C_{7'}$), 46.0 ($C_{9'}$ or $C_{8'}$), 38.7 ($C_{9'}$ or $C_{8'}$), 32.3 ($C_{11'}$), 20.1 ($C_{12'}$), 18.0 ($C_{12'}$), 13.8 ($C_{13'}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -113.85 ppm.

IR (neat): υ 2968, 1481, 1276, 942, 730, 621 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{20}FNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 321.1523; [$M^{+\cdot}$] found: 321.1522.

8-isopropyl-9-methyl-3-(trifluoromethyl)-5,8,9,10-tetrahydrobenzo[*c*]cyclopenta[*g*]chromene-8-carbonitrile (2.38)



Following general procedure **E** starting from **2.34** (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (1.15 mg, 0.005 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (6.7 mg, 0.020 mmol, 20 mol%) and K_2CO_3 (28.2 mg, 0.20 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **2.38a** and **2.38b** as a colourless oil (34 mg, 0.09 mmol, 87%). R_f 0.30 (10% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.38a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, $1HC_{19}$), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, $1HC_{18}$), 7.58 (s, $1HC_5$), 7.42 (s, $1HC_{16}$), 7.04 (s, $1HC_2$), 5.13 (s, $2HC_{14}$), 3.21 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, $1HC_9$), 2.76-2.68 (m, $1HC_8$), 2.61 (dd, *J* = 15.8, 3.5 Hz, $1HC_9$), 2.10 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11}$), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.5 (C_1), 143.9 (C_3), 135.7 (C_6), 133.7 (C_{15}), 132.0 (C_{20}), 129.9 (q, *J* = 32.3 Hz, C_{17}), 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz, C_{18}), 124.1 (q, *J* = 270.0 Hz, C_{21}), 122.5 (C_{19}), 122.3 (C_4), 121.9 (q, *J* = 3.8 Hz, C_{16}), 120.7 (C_{10}), 120.3 (C_5), 114.7 (C_2), 68.3 (C_{14}), 58.7 (C_7), 39.1 (C_8), 38.6 (C_9), 34.9 (C_{11}), 19.8 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.6 (C_{12}) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.90 ppm.

Minor diastereoisomer 2.38b:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.06 (s, $1HC_{2'}$), 3.13-2.96 (m, $2HC_{8',\ 9'}$), 2.78-2.67 (m, $1HC_{9'}$), 2.28 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11'}$), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{13'}$), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, $3HC_{12'}$), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{12'}$) ppm.

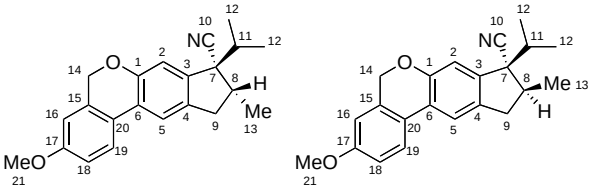
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 115.1 ($C_{2'}$), 46.1 ($C_{8'}$), 32.3 ($C_{11'}$), 18.0 ($C_{12'}$), 13.8 ($C_{13'}$) ppm.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -62.84 ppm.

IR (neat): υ 2967, 2232, 1330, 1119, 1075, 834 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{22}H_{20}F_3NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 371.1492; [$M^{+\cdot}$] found: 371.1496.

8-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-5,8,9,10tetrahydrobenzo[*c*]cyclopenta[*g*]chromene-8-carbonitrile (2.39)



d.r. 5:1

$C_{22}H_{23}NO_2$
333,4235

Following general procedure **E** starting from **2.35** (100 mg, 0.22 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.5 mg, 0.011 mmol, 5 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (14.3 mg, 0.044 mmol, 20 mol%) and K_2CO_3 (61 mg, 0.44 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **2.39a** and **2.39b** as a colourless oil (44 mg, 0.13 mmol, 60%). R_f 0.47 (50% EtOAc/CyHex).

Major diastereoisomer 2.39a:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, $1HC_{19}$), 7.47 (s, $1HC_5$), 6.98 (s, $1HC_2$), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, $1HC_{18}$), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, $1HC_{16}$), 5.06 (s, $2HC_{14}$), 3.83 (s, $3HC_{21}$), 3.17 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, $1HC_9$), 2.73-2.64 (m, $1HC_8$), 2.58 (dd, *J* = 15.7, 3.6 Hz, $1HC_9$), 2.08 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11}$), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7 (C_{17}), 153.3 (C_1), 141.2 (C_3), 135.3 (C_4), 133.2 (C_{15}), 123.6 (C_6), 123.6 (C_{19}), 122.9 (C_{20}), 121.0 (C_{10}), 119.1 (C_5), 114.2 (C_{18} or C_2), 114.2 (C_{18} or C_2), 110.1 (C_{16}), 68.7 (C_{14}), 58.5 (C_7), 55.5 (C_{21}), 39.1 (C_8), 38.7 (C_9), 34.9 (C_{11}), 19.9 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.6 (C_{12}) ppm.

Minor diastereoisomer 2.39b:

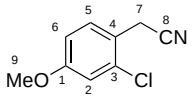
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, $1HC_{19'}$), 7.00 (s, $1HC_{2'}$), 3.09-2.97 (m, $1HC_{8'}$), 3.01-2.95 (m, $1HC_{9'}$), 2.25 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_{11'}$), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, $3HC_{13'}$), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12'}$), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, $3HC_{12'}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 ($C_{17'}$), 153.0 ($C_{1'}$), 140.3 ($C_{3'}$), 136.7 ($C_{4'}$), 118.6 (C_{HAr}), 114.6 (C_{HAr}), 54.1 ($C_{7'}$), 46.1 ($C_{9'}$ or $C_{8'}$), 32.3 ($C_{11'}$), 20.2 ($C_{12'}$), 18.0 ($C_{12'}$), 13.8 ($C_{13'}$) ppm.

IR (neat): υ 2969, 1481, 1283, 1246, 1036, 729 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{22}H_{23}NO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 333.1723; [$M^{+\cdot}$] found: 333.1725.

2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)acetonitrile (2.40)

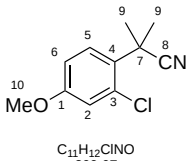


C_9H_8ClNO
181,62

Compound **2.40** was synthesised following the procedure previously described in our group and experimental data were in agreement with those reported.[65]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, $1HC_5$), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, $1HC_2$), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, $1HC_6$), 3.76 (s, $3HC_9$), 3.70 (s, $2HC_7$) ppm.

2-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-methylpropanenitrile (2.41)

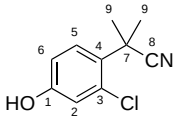


$C_{11}H_{12}ClNO$
209,67

LiHMDS (1.06 M in THF, 21 mL, 22 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **2.40** (1 g, 5.5 mmol, 1 eq) and methyl iodide (1.4 mL, 22.1 mmol, 4 eq) in THF (10 mL) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.41** as a pale yellow oil (1.03 g, 4.9 mmol, 89%). Experimental data were in agreement with those reported.[97]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, $1HC_5$), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, $1HC_2$), 6.69 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, $1HC_6$), 3.68 (s, $3HC_9$), 1.72 (s, $6HC_7$) ppm.

2-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-methylpropanenitrile (2.42)



$C_{10}H_{10}ClNO$
195,65

A solution of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 4.1 mL, 4.1 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **2.41** (855 mg, 4.1 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (12 mL). The reaction was stirred 30 min at 0 °C and then overnight at room temperature. MeOH (10 mL) was added with caution. The resulting mixture was diluted with H_2O and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.42** as a white solid (675 mg, 3.5 mmol, 84%).

[97] H. Kromann, M. Larsen, T. Boesen, K. Schonning, S. Feldbaek Nielsen, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 993-1000.

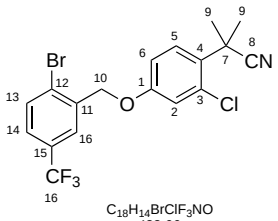
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (d, *J* = 8.8, $1HC_5$), 6.88 (d, *J* = 2.6, $1HC_2$), 6.85 (s br, OH), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, $1HC_6$), 1.79 (s, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.6 (C_1), 133.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 118.7 (C_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}), 35.0 (C_7), 27.4 ($2C_9$) cm^{-1}.

IR (neat): υ 3360, 2291, 2240, 1499, 1429, 1216, 810 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{10}H_{10}{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 195; $C_{10}H_{10}{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 197.

2-(2-bromo-4-((2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)-2-methylpropanenitrile (2.43)



Acetone (8 mL) was added to a mixture of K_2CO_3 (212 mg, 1.5 mmol, 3 eq) and compound **2.42** (100 mg, 0.51 mmol, 1 eq). To the stirred mixture was added 2-bromo-5-(trifluoromethyl)benzyl bromide (210 mg, 0.7 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C for 5 h. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.43** as a white solid (214 mg, 0.5 mmol, 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, $1HC_{16}$), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, $1HC_{13}$), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, $1HC_{14}$), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, $1HC_5$), 7.05 (d, *J* = 2.7 Hz, $1HC_2$), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, $1HC_6$), 5.04 (s, $2HC_{10}$), 1.78 (s, $6HC_9$) ppm.

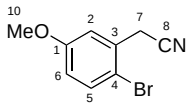
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.2 (C_1), 136.8 (C_{11}), 134.2 (C_3), 133.4 (C_{13}), 130.3 (q, *J* = 32.9 Hz, C_{15}), 130.2 (C_4), 128.0 (C_5), 126.2 (q, *J* = 3.6 Hz, C_{14}), 126.0 (C_{12}), 125.5 (q, *J* = 3.7 Hz, C_{16}), 123.8 (q, *J* = 270.8 Hz, C_{17}), 123.7 (C_8), 118.3 (C_2), 113.6 (C_6), 69.2 (C_{10}), 35.6 (C_7), 27.5 (C_9) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -63.0 ppm.

IR (neat): υ 2981, 2234, 1603, 1497, 1326, 1248, 1121, 894 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{18}H_{14}BrClF_3NO$ [$M^{+\cdot}$] 433.

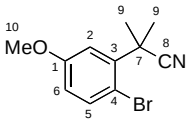
2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)acetonitrile (2.46)



C_9H_8BrNO
226,0699

Compound **2.46** was synthesised following the procedure previously described in our group and experimental data were in agreement with those reported.[49]

2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2-methylpropanenitrile (2.47)



$C_{11}H_{12}ClNO$
254,1231

LiHMDS (1.06 M in THF, 16.7 mL, 17.7 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **2.46** (1 g, 4.4 mmol, 1 eq) and methyl iodide (1.1 mL, 17.7 mmol, 4 eq) in THF (3 mL) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.47** as a yellow oil (1.06 g, 4.17 mmol, 94%). R_f 0.7 (50% EtOAc/CyHex).

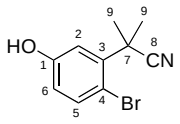
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_5$), 6.97 (d, *J* = 3.0 Hz, $1HC_2$), 6.67 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, $1HC_6$), 3.73 (s, $3HC_{10}$), 1.80 (s, $6HC_9$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9 (C_1), 138.9 (C_3), 136.0 (C_5), 123.1 (C_8), 114.3 (C_2), 113.8 (C_6), 112.3 (C_4), 55.4 (C_{10}), 27.2 (C_9).

IR (neat): υ 2938, 2234, 1569, 1466, 1289, 1244, 1017 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{11}H_{12}{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 253; $C_{11}H_{12}{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 255.

methyl 2-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)acétate (2.48)



$C_{10}H_{10}ClNO$
240,0965

A solution of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 5.8 mL, 5.8 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **2.47** (490 mg, 1.93 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (8 mL). The reaction was stirred 30 min at 0 °C and then overnight at room temperature. MeOH (10 mL) was added with caution and the reaction was refluxed overnight with few drops of concentrated sulphuric acid 99%. The resulting mixture was diluted with H_2O and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording the title compound **2.48** as a white solid (453 mg, 1.9 mmol; 98%). R_f 0.57 (50% EtOAc/CyHex).

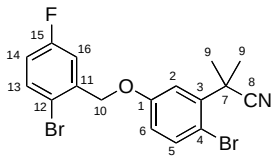
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, HC_5), 7.00 (d, *J* = 2.9 Hz, HC_2), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, HC_6), 6.17 (s, HO), 1.86 (s, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8 (C_1), 139.1 (C_3), 136.5 (C_5), 123.5 (C_8), 116.9 (C_6), 115.1 (C_2), 112.2 (C_4), 37.6 (C_7), 27.3 (C_9) ppm.

IR (neat): υ 3339, 2284, 2241, 1575, 1469, 1292, 863, 820 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{10}H_{10}{}^{35}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 239; $C_{10}H_{10}{}^{37}ClNO$ [$M^{+\cdot}$] 241.

2-(2-bromo-5-((2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy)phenyl)-2-methylpropanenitrile (2.49)



$C_{17}H_{14}Br_2FNO$
427,1056

Acetone (5 mL) was added to a mixture of K_2CO_3 (173 mg, 1.25 mmol, 2 eq) and compound **2.48** (150 mg, 0.62 mmol, 1 eq). To the stirred mixture was added 2-bromo-5-fluorobenzyl bromide (216 mg, 0.81, 1.3 eq), followed by heating to 50 °C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash

chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **2.49** as a white solid (190 mg, 0.44 mmol, 72%). R_f 0.76 (50% EtOAc/CyHex).

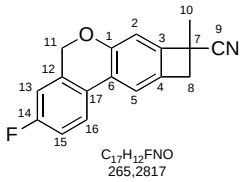
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, *J* = 8.9, $1HC_5$), 7.55-7.52 (m, $1HC_{13}$), 7.27 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, $1HC_{16}$), 7.12 (d, *J* = 2.8 Hz, $1HC_2$), 6.93 (td, *J* = 8.2, 3.0 Hz, $1HC_{14}$), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, $1HC_6$), 5.07 (s, $2HC_{10}$), 1.87 (s, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.3 (d, *J* = 245.9 Hz, C_{15}), 157.7 (C_1), 139.6 (C_3), 137.9 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{11}), 136.5 (C_5), 134.0 (d, *J* = 7.9 Hz, C_{13}), 123.3 (C_8), 116.7 (d, *J* = 22.5 Hz, C_{14}), 116.0 (d, *J* = 24.2 Hz, C_{16}), 115.9 (d, *J* = 3.3 Hz, C_{12}), 115.6 (C_2), 114.8 (C_6), 113.7 (C_4), 69.3 (C_{10}), 37.4 (C_7), 27.5 (C_9) ppm.

IR (neat): υ 2986, 2904, 2235, 1570, 1454, 1240, 1030, 808 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{17}H_{14}Br_2FNO$ [$M^{+\cdot}$] 427.

3-fluoro-8-methyl-8,9-dihydro-5*H*-benzo[*c*]cyclobuta[*g*]chromene-8-carbonitrile (2.50)



Following general procedure **A** starting from **2.49** (50 mg, 0.12 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (2.6 mg, 0.012 mmol, 10 mol%), $^tBu_3P.HBF_4$ (6.8 mg, 0.024 mmol, 20 mol%) and K_2CO_3 (21 mg, 0.15 mmol, 1.3 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.50** as a yellow oil (7 mg, 0.026 mmol, 22%). R_f 0.75 (50% EtOAc/CyHex).

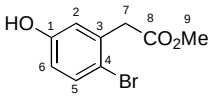
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, $1HC_{16}$), 7.14 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, $1HC_{15}$), 6.98 (s, $2HC_{2,5}$), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, $1HC_{13}$), 5.11 (d, *J* = 13.5 Hz, $1HC_{11}$), 5.04 (d, *J* = 13.5 Hz, $1HC_{11}$), 3.80 (d, *J* = 13.7 Hz, $1HC_8$), 3.22 (d, *J* = 13.6 Hz, $1HC_8$), 1.85 (s, $3HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7 (d, *J* = 248.1 Hz, C_{14}), 154.5 (C_1), 139.2 (C_3), 134.6 (C_4), 134.5 (d, *J* = 7.5 Hz, C_{12}), 126.9 (d, *J* = 8.3 Hz, C_{16}), 124.6 (C_2 or C_5), 124.1 (d, *J* = 3.0 Hz, C_{17}), 122.6 (C_9), 120.0 (C_2 or C_5), 118.8 (C_6), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz, C_{15}), 112.4 (d, *J* = 22.3 Hz, C_{13}), 68.4 (C_{11}), 43.7 (C_8), 38.0 (C_7), 22.9 (C_{10}) ppm.

IR (neat): υ 2931, 2850, 2229, 1739, 1504, 1257, 1035, 821 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{17}H_{12}FNO$ [$M^{+\cdot}$] 265.

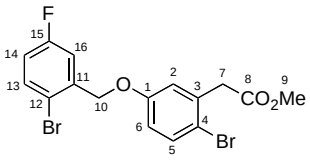
methyl 2-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)acetate (2.51)



$C_9H_9BrO_3$
245,0700

Compound **2.46** was synthesised following the procedure previously described in our group and experimental data were in agreement with those reported.[49]

methyl 2-(2-bromo-5-((2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy)phenyl)acetate (2.52)



$C_{16}H_{13}Br_2FO_3$
432,0790

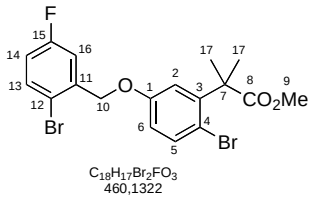
Acetone (3.5 mL) was added to a mixture of K_2CO_3 (113 mg, 0.82 mmol, 2 eq) and **2.51** (100 mg, 0.41 mmol, 1 eq) was added. To the stirred mixture was added 2-bromo-5-fluorobenzyl bromide (142 mg, 0.53 mmol, 1.3 eq), followed by heating to 50°C overnight. The reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **2.52** as an incolor oil (151 mg, 0.35 mmol, 85%). R_f 0.76 (50% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (HC_{13}, dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz); 7.48 (HC_5, d, *J* = 8.8 Hz); 7.29 (HC_{16}, dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz); 6.95 (HC_2, d, *J* = 2.9 Hz); 6.91 (HC_{14}, td, *J* = 8.3, 3.0 Hz); 6.79 (HC_6, dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz); 5.05 ($2HC_{10}$, s); 3.77 ($2HC_7$, s); 3.73 ($3HC_9$, s) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.9 (C_8); 162.4 (C_{15}, d, *J* = 245.7 Hz); 157.6 (C_1); 138.3 (C_{11}, *J* = 7.7 Hz), 135.4 (C_3); 133.9 (C_{13}, d, *J* = 8.0 Hz); 133.7 (C_5); 118.3 (C_2); 116.5 (C_{14}, d, *J* = 22.5 Hz); 116.4 (C_4); 115.9 (C_{16}, d, *J* = 24.3 Hz); 115.8 (C_{12}); 115.4 (C_6); 69.2 (C_{10}); 52.4 (C_7); 41.8 (C_9) ppm.

IR (neat): υ 2951, 1735, 1470, 1240, 1152, 1019, 806 cm^{-1}.

methyl 2-(2-bromo-5-((2-bromo-5-fluorobenzyl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoate (2.53)



LiHMDS (1.06 M in THF, 873 μL, 0.93 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0°C to a solution of **2.52** (100 mg, 0.23 mmol, 1 eq) and methyl iodide (58 μL, 0.93 mmol, 4 eq) in THF (1 mL) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added, the aqueous layer was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation, the crude was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.53** as a white solid (89 mg, 0.19 mmol, 84%). R_f 0.80 (50% EtOAc/CyHex).

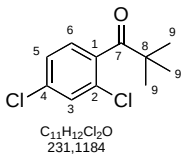
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (HC_{13}, dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz); 7.46 (HC_5, d, *J* = 8.7 Hz); 7.32 (HC_{16}, dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz); 7.08 (HC_2, d, *J* = 3.0 Hz); 6.93 (HC_{14}, td, *J* = 8.2, 3.0 Hz); 6.72 (HC_6, dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz); 5.07 ($2HC_{10}$, s); 3.69 ($3HC_9$, s); 1.63 ($6HC_{17}$, s) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 177.3 (C_8); 162.4 (C_{15}, d, *J* = 245.8 Hz); 157.6 (C_1); 145.3 (C_3); 138.3 (C_{11}, *J* = 7.8 Hz); 135.1 (C_5); 134.0 (C_{13}, d, *J* = 8.0 Hz); 116.6 (C_{14}, d, *J* = 22.6 Hz); 116.0 (C_{16}, d, *J* = 24.2 Hz); 115.9 (C_{12}, d, *J* = 3.1 Hz); 115.7 (C_2); 115.1 (C_4); 113.5 (C_6); 69.2 (C_{10}); 52.7 (C_9); 48.2 (C_7); 26.5 (C_{17}) ppm.

IR (neat): υ 2986, 2949, 1731, 1463, 1244, 1141, 803 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{18}H_{17}Br_2FO_3$ [$M^{+\cdot}$] 460.

1-(2,4-dichlorophenyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (2.54)



2,4-dichloroacetophenone (600 mg, 3.2 mmol, 1 eq) was added under argon to a solution of KH wt. 30% dispersion in mineral oil (large excess) in THF (16 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 10 minutes after which iodomethane (2.4 mL, 38.1 mmol, 12 eq) was added. The solution was stirred at 0 °C for 3 h before warming to room temperature and

stirring overnight. After hydrolysis with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the crude product was extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.54** as a colourless oil (575 mg, 2.5 mmol, 78%). R_f 0.50 (10% EtOAc/CyHex).

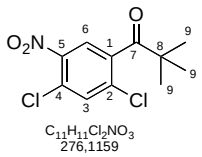
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, *J* = 1.9, $1HC_3$), 7.26 (dd, *J* = 1.9, 1.7 Hz, $1HC_5$), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, $1HC_6$), 1.25 (s, $9HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 210.7 (C_7), 139.0 (C_1), 135.2 (C_4), 130.7 (C_2), 130.0 (C_3), 127.2 (C_6), 126.8 (C_5), 45.4 (C_8), 26.9 ($3C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2970, 1699, 1585, 1190, 1062, 962, 823 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_{12}Cl_2O$ **[**$M^{+\cdot}$**]** calculated: 230.0260; **[**$M^{+\cdot}$**]** found: 230.0255.

1-(2,4-dichloro-5-nitrophenyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (2.55)



HNO_3 68% in water (162 μL, 2.5 mmol, 1.5 eq) was added to a solution of **2.54** (380 mg, 1.6 mmol, 1 eq) in conc. H_2SO_4 (1.6 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. H_2O and EtOAc were added, the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.55** as a white solid (353 mg, 1.3 mmol, 78%). R_f 0.45 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 58-59 °C.

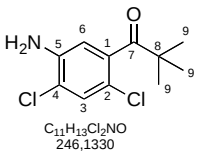
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (s, $1HC_6$), 7.64 (s, $1HC_3$), 1.28 (s, $9HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 207.7 (C_7), 145.6 (C_5), 139.8 (C_1), 135.1 (C_4 or C_2), 133.2 (C_3), 128.6 (C_4 or C_2), 123.6 (C_6), 45.6 (C_8), 26.8 ($3C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2970, 1705, 1527, 1340, 996, 886, 869 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{11}H_{11}Cl_2NO_3$ **[**M^+H**]** calculated: 276.0189; **[**M^+H**]** found: 276.0188.

1-(5-amino-2,4-dichlorophenyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (2.56)



To a solution of **2.55** (313 mg, 1.13 mmol, 1 eq) in ethanol (1 mL) was added a solution of $SnCl_2$ (860 mg, 5.5 mmol, 4 eq) in HCl (12M, 1mL) at 75°C. After stirring for 1 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc and neutralized with K_2CO_3. Then the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure affording the title compound **2.56** as a yellow solid (290 mg, 1.2 mmol, quant.). R_f 0.64 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 94-96 °C.

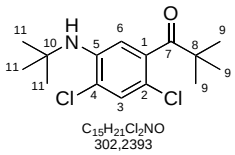
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (s, 1HC_3), 6.48 (s, 1HC_6), 4.13 (s, 2HN), 1.23 (s, 9HC_9) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.2 (C_7), 141.6 (C_5), 139.8 (C_1), 130.1 (C_3), 119.7 (C_4), 117.9 (C_2), 112.6 (C_6), 45.2 (C_8), 27.0 (3C_9) ppm.

IR (neat): υ 3440, 3347, 2972, 1681, 1471, 1398, 1042, 890 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_{13}Cl_2NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 245.0369; [$M^{+\cdot}$] found: 245.0370.

1-(5-(*tert*-butylamino)-2,4-dichlorophenyl)-2,2-dimethylpropan-1-one (2.57)



To a solution of **2.56** (260 mg, 1.1 mmol, 1 eq) in cyclohexane (1.5 mL) were added tert-butyl-2,2,2-trichloroacetimidate (473 µL, 2.6 mmol, 2.5 eq) and $BF_3.OEt_2$ (27 µL, 25.8 mL/mol) at room temperature under argon. After stirring at room temperature overnight, the mixture was diluted with ethyl acetate, washed with $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.57** as an orange solid (253 mg, 0.8 mmol, 79%). R_f 0.52 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 64-66 °C.

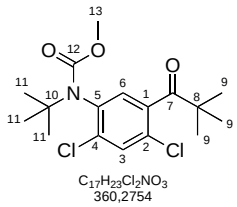
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, $1HC_3$), 6.65 (s, $1HC_6$), 4.37 (s, 1HN), 1.38 (s, $9HC_{11}$), 1.27 (s, $9HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.3 (C_7), 141.3 (C_5), 139.1 (C_1), 130.1 (C_3), 121.1 (C_4 or C_2), 116.2 (C_4 or C_2), 111.1 (C_6), 51.7 (C_{10}), 45.4 (C_8), 29.8 ($3C_{11}$), 27.0 ($3C_9$) ppm.

IR (neat): υ 3417, 2970, 1696, 1589, 1391, 1213, 1045, 865 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{21}Cl_2NO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 301.0995; [$M^{+\cdot}$] found: 301.0997.

Methyl-*tert*-butyl-2,4-dichloro-(-(pivaloyl)phenylcarbamate (2.58)



A mixture of **2.57** (224 mg, 0.7 mmol, 1 eq) in methyl chloroformiate (7 mL) was heated at 80 °C overnight. The mixture was evaporated and the residue was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.58** as a white solid (205 mg, 0.6 mmol, 77%). R_f 0.35 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 132-133 °C.

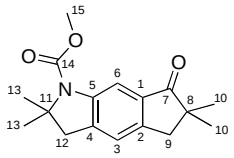
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (s, $1HC_3$), 6.89 (s, $1HC_6$), 3.55 (s, $3HC_{13}$), 1.39 (s, $9HC_{11}$), 1.24 (s, $9HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 209.4 (C_7), 154.5 (C_{12}), 139.1 (C_5), 137.9 (C_1), 135.9 (C_4 or C_2), 131.0 (C_3), 129.1 (C_4 or C_2), 128.4 (C_6), 58.5 (C_{10}), 52.6 (C_{13}), 45.5 (C_8), 29.3 ($3C_{11}$), 27.0 ($3C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2976, 1701, 1440, 1318, 1093, 770 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3$ [MNa^{+}] calculated: 382.0947; [MNa^{+}] found: 382.0955.

Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethyl-7-oxocyclopenta[*f*]indole-1(5H)-carboxylate (2.59)



$C_{17}H_{21}NO_3$
287,3535

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (3.14 mg, 0.014 mmol, 10 mol%), $Cy_3P.HBF_4$ (10.3 mg, 0.028 mmol, 20 mol%), Cs_2CO_3 (50.2 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) and PivOH (4.3 mg, 0.042 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of **2.58** (50 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in dry mesitylene (0.2M) was added. After 5 minutes stirring at room temperature, the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) for 14 h. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **2.59** as a yellow solid (30.3 mg, 0.11 mmol, 75%). R_f 0.31 (50% EtOAc/CyHex).

Mp: 123-125°C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s br, $1HC_6$), 7.13 (s, $1HC_3$), 3.86 (s, $3HC_{15}$), 2.04 (s, $2HC_{12}$), 2.88 (s, $2HC_9$), 1.57 (s, $6HC_{13}$), 1.21 (s, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 210.8 (C_7), 153.9 (C_{14}), 147.6 (C_2), 142.3 (C_5), 138.1 (C_4), 135.3 (C_1), 122.6 (C_3), 110.4 (C_6), 65.2 (C_{11}), 52.5 (C_{15}), 46.3 (C_8), 45.6 (C_{12}), 42.4 (C_9), 27.1 ($2C_{13}$), 25.5 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2965, 1696, 1435, 1330, 1079, 764 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{17}H_{21}NO_3$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 287.1516; [$M^{+\cdot}$] found: 287.1515.

3. ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE ASYMETRIQUE

3.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

Lors de l'introduction de ce manuscrit, nous avons abordé les différentes stratégies de métallation envisagées dans le contexte de l'activation C-H. Notre attention s'est plus particulièrement portée vers la métallation dirigée par l'étape d'addition oxydante, ce qui a notamment fait l'objet de nombreux travaux au sein du laboratoire.

Très peu d'exemples ont été rapportés dans la littérature concernant l'activation C-H organométallique asymétrique et les travaux pionniers dans ce domaine impliquent une stratégie de précomplexation du métal par un groupement directeur (Schéma 129).

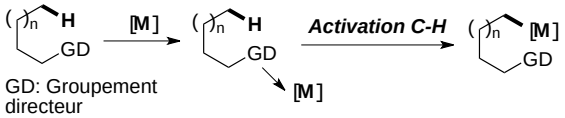


Schéma 129. Représentation schématique d'une métallation dirigée par un hétéroatome

3.1.1. Activation C(sp^3)-H asymétrique intermoléculaire dirigée par un groupement directeur

Les travaux précurseurs de J.-Q. Yu sur la désymétrisation de groupements méthyles prochiraux sont effectivement apparus comme une preuve de concept dans ce domaine.[98] Dans ce cas, l'étape de palladation est dirigée par l'atome d'azote de la pyridine, et l'utilisation d'un ligand chiral dérivé d'amino-acide induit jusqu'à 37% d'excès énantiomérique (Schéma 130).

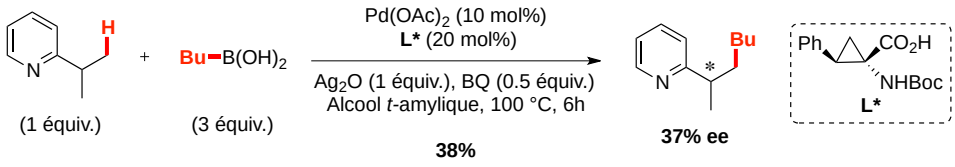


Schéma 130. Version énantiosélective de la réaction d'activation C(sp^3)-H dirigée par l'atome d'azote du noyau pyridine

[98] B. F. Shi, N. Maugel, Y. H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882-4886.

Suite à ces résultats encourageants, le groupe de J.-Q. Yu s'est intéressé à l'arylation C(sp^3)-H asymétrique de motifs cyclopropanes.[99] Le groupement protecteur de la fonction amide du précurseur réactionnel, ainsi que la chaîne latérale présente sur le ligand amino-acide, se sont avérés déterminants lors de cette réaction. Des excès énantiomériques allant jusqu'à 92% ont été obtenus dans les conditions suivantes (Schéma 131).

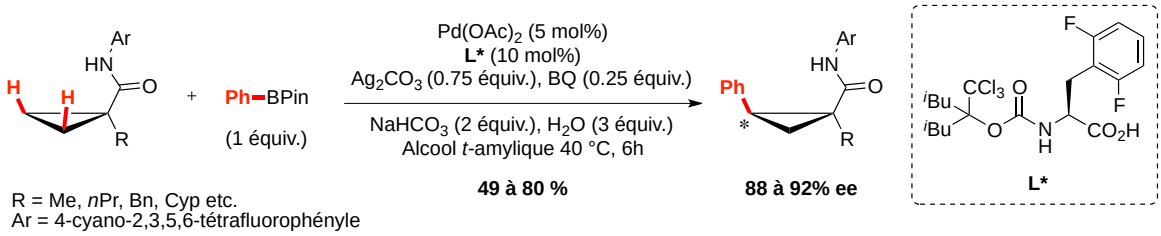


Schéma 131. Activation C-H asymétrique de motifs cyclopropanes

Toujours dans ce domaine, l'équipe de T. Shibata a récemment rapporté la carbopalladation intermoléculaire du styrène par le biais d'une étape d'activation C(sp^3)-H asymétrique. Le choix du ligand *(S)*-tolBINAP comme source de chiralité en combinaison avec un complexe d'iridium permet d'induire de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 132).[100] De manière analogue aux exemples précédemment cités, l'hétéroatome de la pyridine permet la précomplexation du métal avant l'étape d'activation C-H.

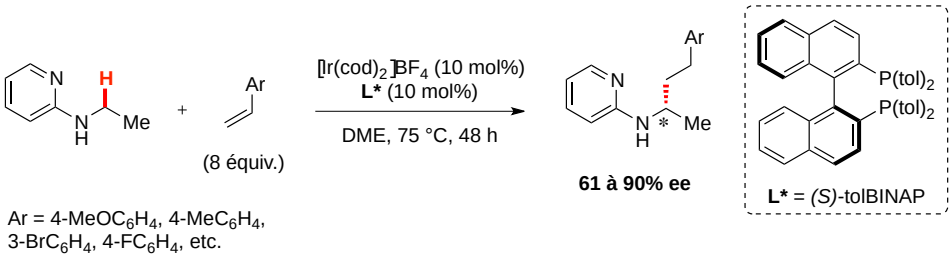


Schéma 132. Activation C(sp^3)-H asymétrique catalysée par l'iridium

Par ailleurs, l'activation C(sp^3)-H asymétrique dirigée par une étape d'addition oxydante, a plus récemment fait l'objet d'un nombre croissant de recherches (Schéma 133).

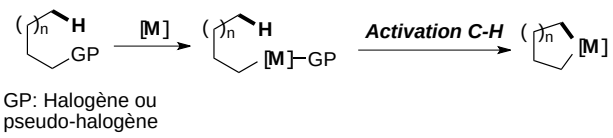


Schéma 133. Activation C-H dirigée par l'étape d'addition oxydante

[99] M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598-19601.
[100] S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692-4695.

3.1.2. Synthèse asymétrique de composés de type indoline par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire

Dans ce contexte, les groupes de P. Kündig, H. Kagan et N. Cramer se sont intéressés à la synthèse énantiosélective de composés de type indoline, par activation C(sp^3)-H intramoléculaire asymétrique. Ces travaux diffèrent essentiellement par le type de ligand utilisé et conduisent dans chaque cas à d'excellents excès énantiomériques (Figure 28).

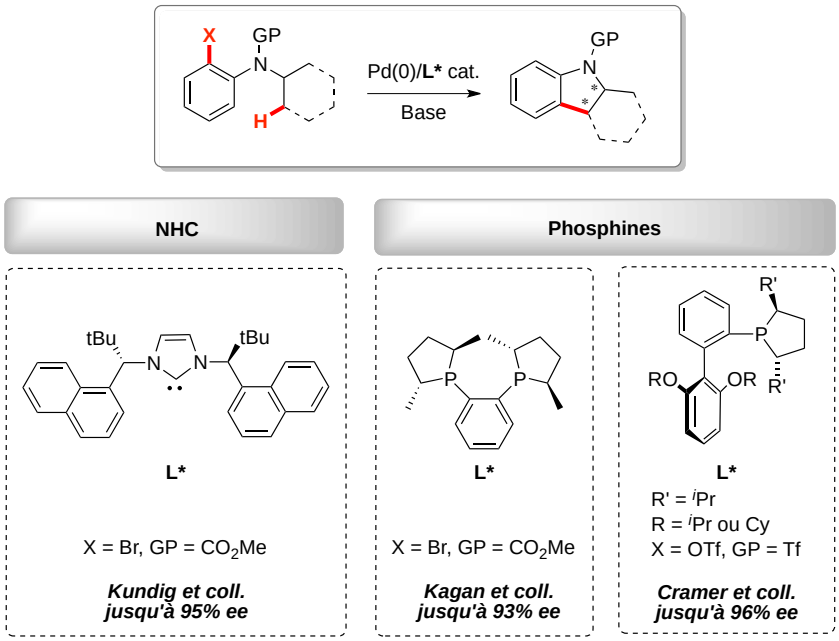


Figure 28. Différents systèmes catalytiques rapportés pour la synthèse énantiosélective d'indolines

Le groupe de P. Kündig décrit en 2007 l'utilisation d'une nouvelle classe de carbènes chiraux permettant la synthèse d'oxindoles par réaction d'alpha-arylation asymétrique d'amides. Ces nouveaux ligands sont à l'origine d'une induction de chiralité supérieure à celle décrite jusqu'alors par J. Hartwig[101], F. Glorius[102] et T. Aoyama[103] (Schéma 134). [104,105,106]

[101] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.
[102] F. Glorius, G. Altenhoff , R. Goddard , C. Lehmann, *Chem. Comm.* **2002**, 2704-2705.
[103] T. Arao, K. K. Ondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*,1417-1420.
[104] E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484-8487.
[105] Y. Jia, D. Katayev, G. Bernardinelli, T. M. Seidel, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6300-6309.
[106] Y. Jia, J. M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Comm.* **2008**, 4040-4042.

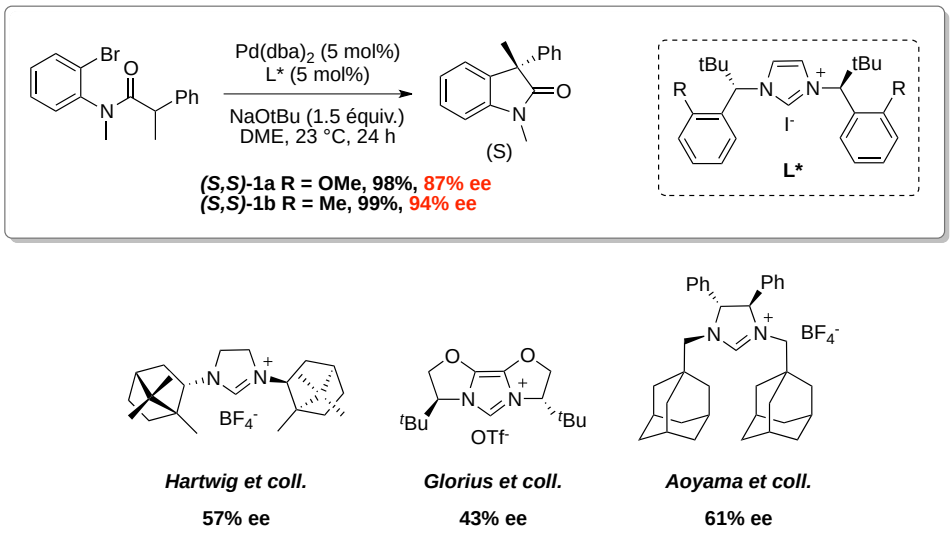
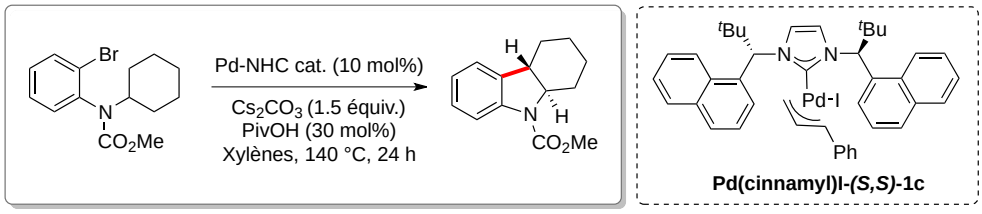


Schéma 134. Synthèse énantiosélective d'oxindole par alpha-arylation asymétrique

L'expertise du groupe de P. Kündig dans le domaine de la catalyse asymétrique l'a conduit à envisager l'utilisation de cette classe de carbènes chiraux pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de précurseurs bromés (Schéma 135).[29] Le composé de type indoline a été obtenu avec d'excellents excès énantiomériques dans des conditions similaires à celles décrites en version racémique par le groupe de H. Ohno.[28] En effet, la combinaison d'une base carbonatée et d'une quantité catalytique d'acide pivalique, dans un solvant apolaire permet d'accéder efficacement au produit polycyclique. A partir du complexe préformé avec le ligand ***(S,S)*-1c**, la formation de l'espèce active Pd^0-NHC résulte de l'attaque nucléophile du césium pivalate (formé *in situ*) sur le ligand cinnamyle**,** suivie de la dissociation de l'alcène.



entrée	Pd-NHC	Rdt	ee
1	***(R,R)*-1a**	56%	80%
2	***(S,S)*-1b**	73%	95%
3	***(S,S)*-1c**	89%	95%

Schéma 135. Synthèse énantiosélective d'indoline utilisant un carbène *N*-hétérocyclique chiral

Par ailleurs, l'engagement en réaction d'activation C-H du mélange racémique **A**, en présence du carbène énantiopur présenté ci-dessous, conduit aux indolines énantioenrichies **B** et **C**

(Schéma 136).[107] L'énantiomère ***(S)*-A** est transformé en l'indoline énantioenrichie ***(R)*-B** par activation C-H du groupement méthyle. En revanche, l'énantiomère ***(R)*-A** permet la formation majoritaire de l'indoline énantiopure ***(2R,3S)*-C** par arylation C-H du groupement éthyle.

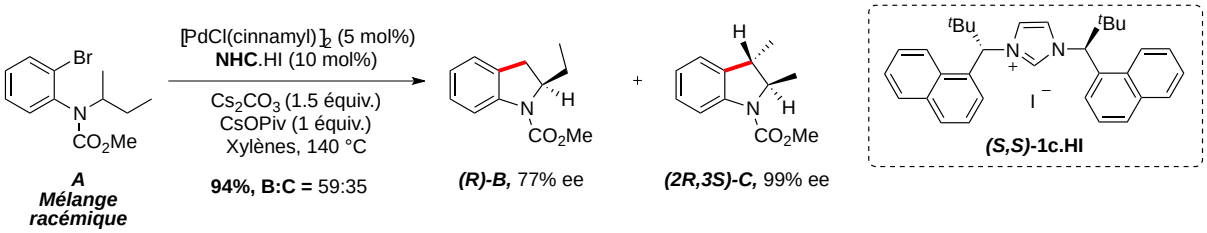


Schéma 136. Synthèse d'indolines énantioenrichies par activation C(sp^3)-H d'un mélange racémique

Peu de temps après, le groupe de H. Kagan proposa une alternative à la synthèse énantiosélective d'indolines impliquant cette fois une phosphine chirale.[108] A l'exception du ligand, les conditions réactionnelles sont analogues à celles décrites par P. Kündig *et al.*, et conduisent dans le cas de la Me-DUPHOS à d'excellents excès énantiomériques (Schéma 137).

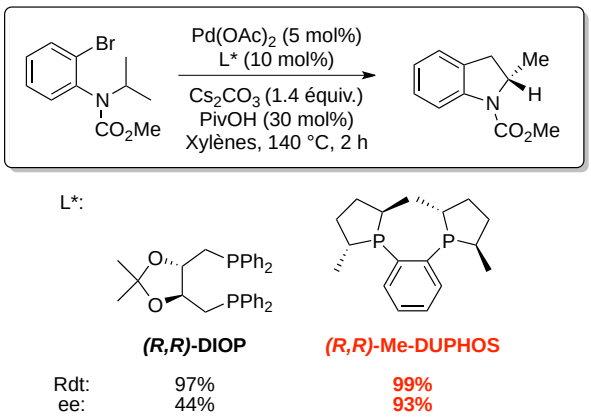


Schéma 137. Formation d'indolines énantiopures impliquant une phosphine bidentate comme ligand

L'originalité de cette méthodologie réside dans l'utilisation d'une phosphine bidentate. En effet, les géométries traditionellement proposées pour l'espèce active mise en jeu dans l'étape d'activation C(sp^3)-H sont de type PdL et non PdL_2. Par ailleurs, des problèmes de reproductibilité ont nécessité une révision du protocole expérimental avec notamment une préformation du catalyseur en présence d'oxygène. La diphosphine mono-oxydée pourrait

[107] D. Katayev, N. Nakanishi, T. Bürgi, E. P. Kündig, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1422-1425.
[108] S. Anas, A. Cordi, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11483-11485.

être à l'origine de l'activité catalytique, en participant à la formation d'un complexe actif Pd^0L^* et non $Pd^0L_2^*$ (Figure 29).[109]

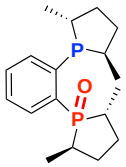


Figure 29. DuPhos mono-oxydée à l'origine de l'activité catalytique

Plus récemment encore, le groupe de N. Cramer a rapporté une nouvelle méthodologie permettant l'accès aux indolines énantioenrichies à partir cette fois de dérivés triflates.[110] Pour cela, son intérêt s'est porté vers la synthèse de nouveaux ligands combinant une unité biphényle propre aux phosphines de S. Buchwald, avec le motif phospholane présent dans les phosphines bidentates dérivées de la DuPHOS (Schéma 138).

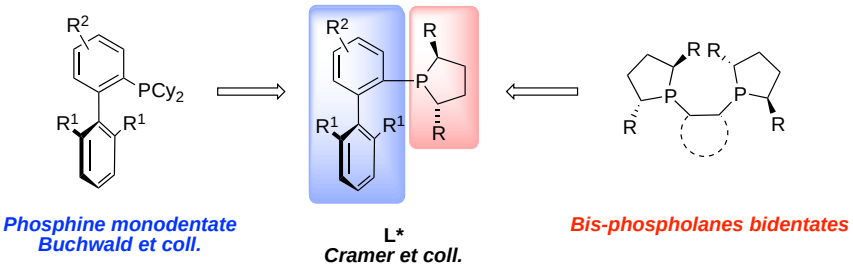


Schéma 138. Construction d'une nouvelle classe de ligand pour la synthèse énantiosélective d'indolines

En se basant sur les études mécanistiques du groupe de K. Fagnou,[27] N. Cramer suggère que la présence d'un seul site de coordination vacant sur le palladium, et donc l'utilisation de ligand monodentate, ne comble pas suffisamment l'espace autour du métal pour induire de bonnes énantiosélectivités. Il émet alors l'hypothèse que la présence autour du métal d'un carboxylate suffisamment encombrant, pourrait relayer la chiralité du ligand vers la liaison C-H à activer (Figure 30).

[109] I. Bonnaventure, A. Charrette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330-6340.
[110] T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *50*, 2238-2242.

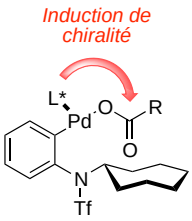


Figure 30. Relais de chiralité autour du métal

Le système catalytique le plus performant pour cette réaction combine une phosphine présentant des substituants encombrants sur l'unité phospholane avec l'acide carboxylique **A1** décrit ci-dessous (Schéma 139).

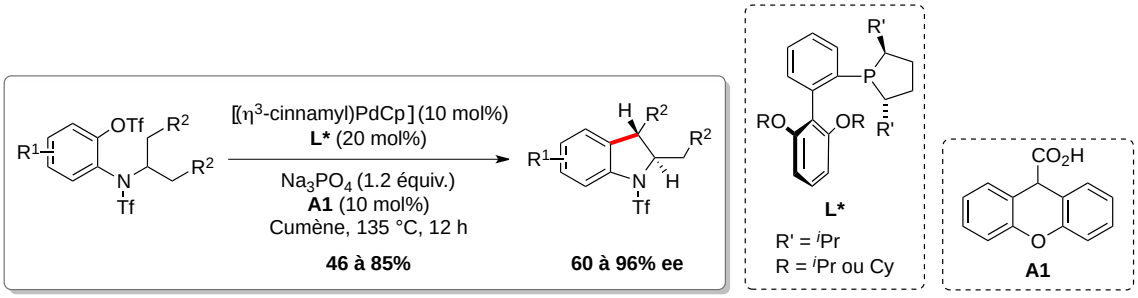
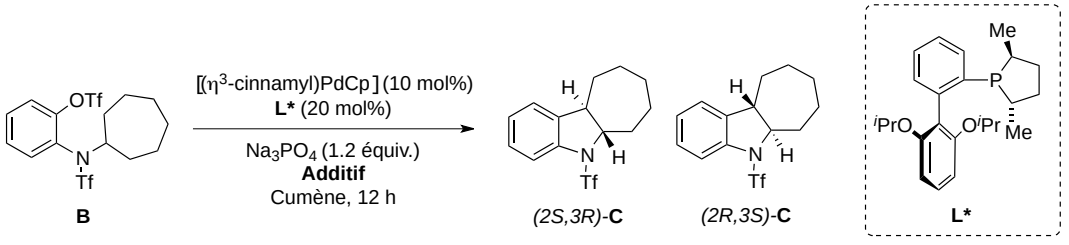


Schéma 139. Conditions rapportées par Cramer pour la synthèse d'indolines énantioenrichies

Une étude plus approfondie portant sur l'utilisation d'un acide carboxylique énantiopur **A2** a mis en évidence l'influence négative (Tableau 17, entrée 1) ou positive (Tableau 17, entrée 2) de la configuration absolue de ce dernier sur le sens de l'induction asymétrique. Enfin, l'acide *(S)*-tétrahydro-1-naphtoique **A3** induit à lui seul une énantiosélectivité de 42% (Tableau 17, entrée 3).

Tableau 17. Influence de l'acide carboxylique sur l'énantiosélectivité de la réaction



entrée	Additif	Ligand	T°C	Rdt	r.e.
1	*(R)*-**A2** (10 mol%)	L*	135 °C	81%	71:29
2	*(S)*-**A2** (10 mol%)	L*	135 °C	75%	18:82
3	**A3** (25 mol%)[a]	IPr	160 °C	20%	71:29

[a] dans ce cas le complexe préformé [(η3-cinnamyl)(IPr)PdCl] est utilisé.

3.2. VERS LA SYNTHESE DE MOLECULES POLYCYCLIQUES ENANTIO-ENRICHIES PAR ARYLATION C(SP^3)-H ASYMETRIQUE INTRAMOLECULAIRE

Dans ce contexte compétitif, et avant même les premiers résultats rapportés par le groupe de P. Kündig, nous avons débuté des travaux de recherche portant sur l'activation C(sp^3)-H asymétrique.

3.2.1. Objectif

Les résultats antérieurs du laboratoire en version racémique nous ont amené à envisager la synthèse énantiosélective de benzocyclobutènes et d'indanes par activation C(sp^3)-H asymétrique de dérivés halogénés (Schéma 140).

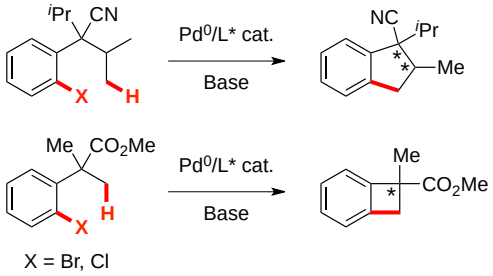


Schéma 140. Synthèses énantiosélectives d'indanes et BCB par activation C(sp^3)-H asymétrique

Les études préliminaires dans ce domaine ont été réalisées par le Dr. Michael Davi et le Dr. Nicolas Martin, tous deux post-doctorants au laboratoire. Les premiers résultats encourageants ont porté sur la synthèse énantiosélective d'indanes et nous avons par conséquent concentré nos efforts sur cette famille de composés. En parallèle, les recherches sur la synthèse asymétrique de benzocyclobutènes n'ont pas encore conduit à des résultats prometteurs.

Comme nous l'avons précédemment décrit en version racémique (Schéma 43, Tableau 9), l'arylation C(sp^3)-H des substrats halogénés **1.18** et **3.1** peut conduire à quatre produits différents : le mélange des deux diastéréoisomères de type indane **1.19**, l'oléfine **1.20**, et le produit de déhalogénation **3.2** (Schéma 141).

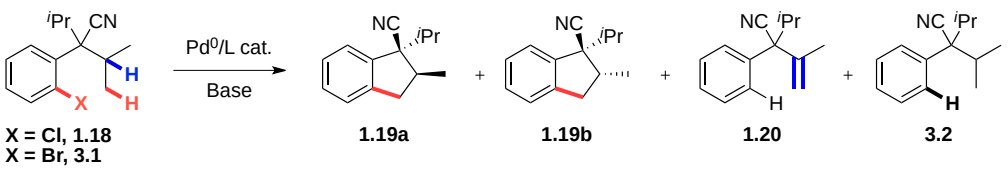


Schéma 141. Produits possibles issus de l'activation C(sp^3)-H des précurseurs 1.18 et 3.1.

La difficulté de ce projet réside dans le choix du ligand qui doit permettre l'obtention majoritaire du produit de cyclisation, de manière diastéréosélective et énantiosélective (Schéma 142). Etant donné le plus large panel de ligands tolérés pour l'activation C-H de précurseurs bromés, la mise en réaction du substrat **3.1** a plus particulièrement fait l'objet de notre attention. Par ailleurs, il est possible dans ce cas d'abaisser la température à 100 °C, ce qui peut avoir un impact positif sur l'énantiosélectivité de la réaction.

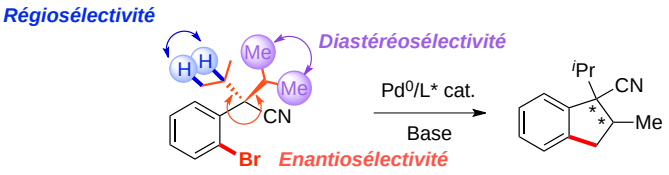
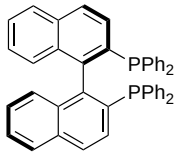


Schéma 142. Synthèse régio- diastéréo- et énantiosélective d'indane par activation C(sp^3)-H

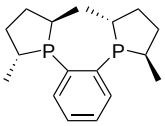
3.2.2. Criblage de ligands chiraux

Dans le but d'induire de bonnes énantiosélectivités, le choix du ligand s'est tout d'abord porté vers des phosphines ou carbènes chiraux connus pour leurs performances dans des procédés catalytiques similaires.

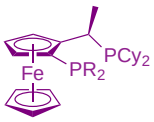
Tableau 18. Criblage de ligands chiraux pour la synthèse énantiosélective d'indane par activation C(sp^3)-H asymétrique



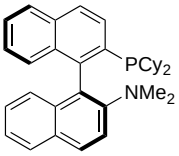
L1



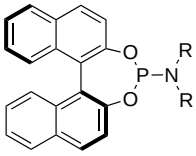
L2



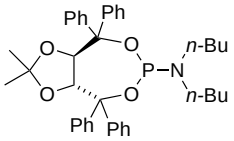
L3: R = Ph
L4: R =Cy



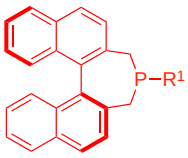
L5



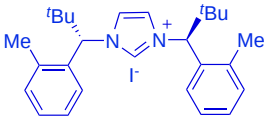
L6: R = Et
L7: R = (R)-1-phenylethyl



L8



L9: R^1 = Ph
L10: R^1 = Cy
L11: R^1 = ^{t}Bu



L12

entrée	L*	1.19a:1.19b:1.20:3.2[a]	Rdt[b] 1.19a+1.19b	r.d.[c]	r.e.[d]
1	L1	12:1:3:1	57%	12:1	52.5:47.5
2	L2	22.5:1:6.5:4	31%	23:1	50:50
3	L3	17:1:7:2	36%	17:1	52:48
4	L4	9.5:1.5:2:1	63%	7:1	76:24
5	L5	42:2:12:1	74%	21:1	50:50
6	L6	5.5:0:1:1	53%	>98:2	50:50
7	L7	1.5:0:2.5:1	12%	>98:2	n.d.
8	L8	36:3.5:12:1	74%	10:1	53:47
9	L9	5:0:2:1	24%	37:1	n.d.
10	L10	41:6:1:1	87%	7:1	74:26
11	L11	30:4:4:1	88%	8:1	71.5:28.5
12[b]	L12	90:3:15:1	56%	29:1	66:34

[a] Ratios estimés par GC/MS.
[b] Rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[c] Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN ^{1}H.
[d] Ratios énantiomériques déterminés par RMN ^{19}F des amides de Mosher correspondants.

Premièrement, le *(R)*-BINAP **L1** a conduit au produit attendu avec un rendement modéré et une bonne diastéréosélectivité (Tableau 18, entrée 1). Malheureusement, aucune énantiosélectivité n'a été observée dans ce cas.

Concernant la *(R,R)*-MeDuPhos **L2**, précédemment décrite par H. Kagan en arylation C(sp^3)-H asymétrique (Schéma 137), l'indane racémique est obtenu avec un faible rendement et une bonne diastéréosélectivite (Tableau 18, entrée 2).

Plusieurs analogues de la Josiphos[111] **L3** et **L4** ont également été testés et le dérivé *bis*-PCy_2 s'est avéré le plus efficace. Le produit d'arylation C-H a en effet été isolé avec un rendement de 63%, une diastéréosélectivité de 7:1 et un ratio énantiomérique de 76:24 (Tableau 18, entrée 4). Par ailleurs, un abaissement de la température n'affecte en rien le rendement, la diastéréosélectivité ni l'énantiosélectivité de la réaction. Comme pour la Me-DuPhos, il est possible que la Josiphos subisse une mono-oxydation d'un des deux atomes de phosphore, de manière concomitante à la réduction du palladium acétate en Pd^0.[109,112,113] Un complexe Pd^0L serait alors responsable de l'activité catalytique, ce qui est en accord avec les études mécanistiques précédemment rapportées dans le cadre de l'activation C(sp^3)-H.

La phosphine chirale KenPhos[114] **L5** a été utilisée avec succès au laboratoire dans le cadre de la β-arylation asymétrique d'esters.[115] Cependant, elle n'a pas conduit à des résultats encourageants pour la formation énantiosélective d'indanes (Tableau 18, entrée 5).

L'efficacité des phosphoramidites[116] a également été évaluée sur notre système. Le dérivé du tadol **L8** a notamment été décrit par le groupe de N. Cramer pour ses performances concernant l'arylation C(sp^2)-H asymétrique de dérivés vinyltriflates.[117] Cependant, aucun de ces ligands n'a conduit à de bonnes énantiosélectivités, malgré les rendements correctes et les très bonnes diastéréosélectivités observées dans certains cas (Tableau 18, entrées 6 et 8).

Par la suite, des résultats prometteurs ont été obtenus aves les ligands de type binépine,[118] dont les propriétés stériques et électroniques se rapprochent de celles des trialkylphosphines utilisées en version racémique. Les ligands énantiopurs **L9**, **L10** et **L11** ont été synthétisés au laboratoire par le Dr. Nicolas Martin selon la procédure décrite ci-dessous (Schéma 143).[119] La désymétrisation du binol,[120] l'étape de triflation suivie par le couplage de Kumada,[121] ont conduit avec succès au diméthylbinaphtalène sans perte de pureté énantiomérique. L'introduction de la phosphine s'est avérée plus délicate du fait de la sensibilité de

---

[111] H. -U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16.
[112] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.
[113] C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.
[114] A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Ahman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900.
[115] A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. E. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261-7265.
[116] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.
[117] M. R. Albicker, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9139-9142.
[118] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744-3763.
[119] K. Junge, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4977-4980.
[120] D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Org. Synth. Coll. Vol. 10*, **2004**, 93-94.
[121] S. Sengupta, M Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066-4070.

l'intermédiaire dilithié formé *in situ*. Des difficultés ont également été rencontrées lors de l'isolement de ce ligand, qui s'expliquent par sa forte sensibilité à l'oxydation.

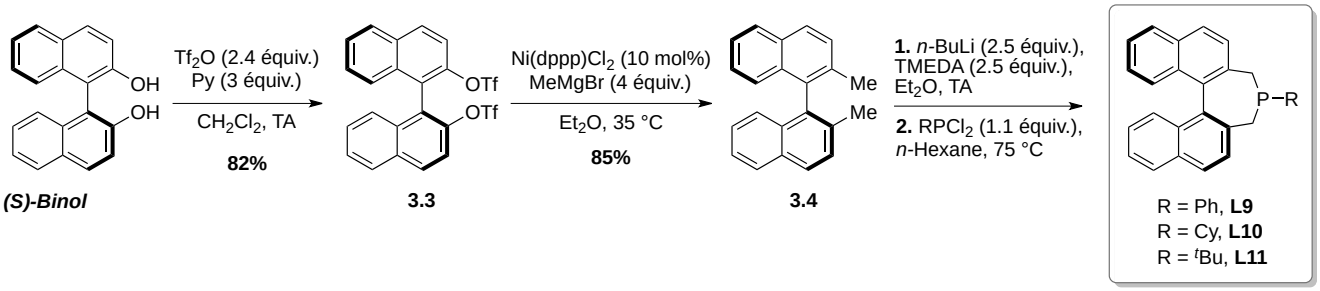


Schéma 143. Séquence réactionnelle conduisant aux ligands phosphépines L9, L10 et L11

L'emploi du ligand **L9** (R=Ph) ne permet pas l'obtention des résultats escomptés (Tableau 18, entrée 9). En revanche, l'utilisation des phosphépines **L10** (R=Cy) et **L11** (R=^{t}Bu) conduit de manière diastéréosélective au produit indanique avec de bons ratios énantiomériques 74:26 et 71.5:28.5 (Tableau 18, entrées 10 et 11).

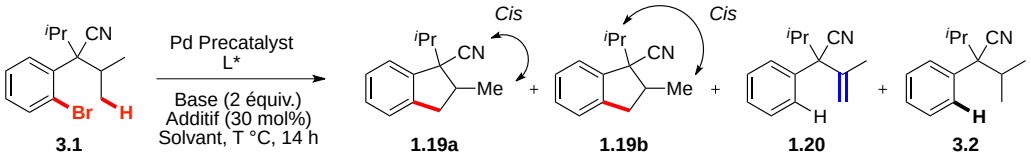
En comparaison, le carbène **L12** décrit par P. Kündig *et all.* pour la synthèse énantiosélective d'indolines, et testé grâce à un don gracieux, n'est pas compétitif et conduit à un ratio énantiomérique plus faible de 66:34 (Tableau 18, entrée 12).

A la lecture de ces résultats, la Josiphos **L4** ainsi que les ligands binépines **L10** et **L11** semblent les plus performants pour la synthèse d'indanes énantioenrichis, conduisant à des sélectivités comparables. Par ailleurs, les rendements isolés étant supérieurs dans le cas des phosphépines, nous avons focalisé la suite de notre étude sur cette classe de ligands.

3.2.3. Optimisation des conditions réactionnelles

Lors d'une optimisation plus approfondie des conditions réactionnelles, d'autres paramètres ont été modifiés tels que la température, la source de palladium, le solvant et la base. Les tableaux qui suivent regroupent les résultats clés obtenus au cours de cette étude.

Tableau 19. Optimisation des conditions réactionnelles



3.1 **1.19a** **1.19b** **1.20** **3.2**

entrée	[Pd]	mol%	L*	mol%	Base (2 équiv.)	Solvant	T°C	1.19a:1.19b:1.20:3.2[a]	Rdt[b] 1.19a+1.19b	r.d.[c]	r.e.[d]
1	$Pd(OAc)_2$	5	**L11**	20	K_2CO_3	DMF	140 °C	30:4:4:1	88%	8:1	71.5:28.5
2	$Pd(OAc)_2$	5	-	-	K_2CO_3	DMF	140 °C	27.5:1:17:8	8%	28:1	-
3	$Pd(OAc)_2$	5	-	-	K_2CO_3	DMF	110 °C	122:3:24:1	29%	43:1	-
4	$Pd(OAc)_2$	5	-	-	K_2CO_3	DMF	95 °C	1:38:184:4	64%	48:1	-
5	$Pd(OAc)_2$	5	**L10**	20	K_2CO_3	DMF	110 °C	51:6:1:1	82%	8:1	75.5:24.5
6	$Pd(OAc)_2$	5	**L11**	20	K_2CO_3	DMF	110 °C	84:11:3:1	89%	8:1	78.5:21.5
7	$Pd(OAc)_2$	5	**L11**	20	K_2CO_3	DMF	90 °C	56:1:10:0	72%	56:1	50.4:49.6
8	Pd_2dba_3	2.5	**L11**	20	K_2CO_3	DMF	140 °C	30:1.5:31:1	43%	20:1	-
9	$[PdCl(cinnamyl)]_2$	2.5	**L11**	20	K_2CO_3	DMF	140 °C	19:1:46:1	24%	19:1	-
10[e]	$[PdCl(cinnamyl)]_2$	5	**L12**	10	Cs_2CO_3	Mes.	160 °C	19:2:16:1	39%	11:1	69:31
11	$Pd(OAc)_2$	5	**L11**	20	K_2CO_3	DMSO	140 °C	46.5:2.5:1:1	84%	20:1	79:21
12	$Pd(OAc)_2$	5	-	-	K_2CO_3	DMSO	140 °C	1.5:0:1:0	2%	-	-
13	$Pd(OAc)_2$	2.5	**L11**	10	K_2CO_3	DMSO	140 °C	75.5:3:2:1	88%	24:1	80:20

[a] Ratios estimés par GC/MS.
[b] Rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[c] Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN ^1H
[d] Ratios énantiomériques déterminés par RMN ^{19}F des amides de Mosher correspondants.
[e] Conditions réactionnelles décrites par Kündig *et all.*: Cs_2CO_3 (1.5 équiv.), CsOPiv (1 équiv.).

Un abaissement de la température à 110 °C n'influe que très légèrement sur les sélectivités de la réaction (Tableau 19, entrées 5 et 6). Les résultats obtenus à cette température ne se sont pas avérés très reproductibles, et nous avons par conséquent choisi de réaliser la suite de notre étude à 140 °C. Par ailleurs, l'observation d'une réaction sans ligand à 110 °C et 95 °C (Tableau 19, entrées 3 et 4) pourrait être à l'origine de ce manque de reproductibilité.[122] En effet, l'énantiosélectivité diminue significativement à des températures inférieures à 100 °C (Tableau 19, entrée 7), alors que la réaction sans ligand permet l'obtention du composé indanique avec 64% de rendement à 95 °C (Tableau 19, entrée 4). Dans ce cas, la formation de nanoparticules de palladium est à prendre en compte pour expliquer l'activité catalytique observée en l'absence de phosphine.[123,124,125]

[122] Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3308-3311.
[123] A. H. M. De Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. De Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.
[124] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.
[125] M. T. Reetz, J. G. De Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563.

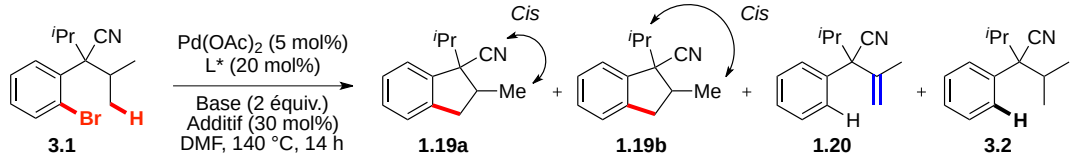
La modification de la source de palladium, et notamment l'utilisation de complexe de Pd^0, ne permet pas d'améliorer les résultats précédents et favorise la formation de l'oléfine (Tableau 19, entrée 8 et 9). Cette sélectivité en faveur du produit de déshydrogénation a déjà été mise en évidence au laboratoire par le Dr. J. Sofack-Kreutzer lors de l'utilisation en version racémique de $Pd_2(dba)_3$. Ces observations témoignent de l'importance de la nature de la source de palladium (Annexe 3.6, Tableau 28) et plus précisément de la présence d'acétates lors du processus d'activation C-H.

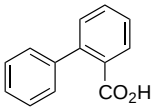
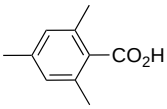
L'emploi du carbène **L12** dans les conditions strictement identiques à celles décrites par Kündig *et al.* ne s'avère pas non plus compétitif (Tableau 19, entrée 10).

Enfin, l'utilisation du DMSO comme solvant (Annexe 3.6, Tableau 27) a permis de conserver l'énantiosélectivité tout en augmentant significativement la diastéréosélectivé de la réaction (Tableau 19, entrée 11). Dans ce cas, il a également été possible de diminuer la charge catalytique en palladium et ligand chiral à 2.5% et 10% (Tableau 19, entrée 13). Par ailleurs, aucune réaction sans ligand n'a été observée dans le DMSO que ce soit à 140 °C (Tableau 19, entrée 12) ou à 110 °C.

En parallèle, notre attention s'est portée sur l'influence de la base sur l'énantiosélectivité. D'après les études mécanistiques réalisées au laboratoire, l'étape cinétiquement déterminante de la réaction d'activation C-H met en jeu un complexe de type (κ^1-OCO_2K)Pd. Par conséquent, l'encombrement associé à la base autour du palladium pourrait influer sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Tableau 20. Optimisation de la base et des additifs engagés en réaction



entrée	L*	Base (2 équiv.)	Additif (30 mol%)	T °C	Conversion[a]	Rdt[a] 1.19a+1.19b	1.19a:1.19b:1.20:3.2[b]	r.d.[c]	r.e.[d]
1	**L11**	K_2CO_3	-	140 °C	100 %	88 %	30:4:4:1	8:1	71.5:28.5
2	**L11**	Na_2CO_3	-	140 °C	81 %	26 %	42:4.5:78:1	9:1	n.d
3	**L11**	Rb_2CO_3	-	140 °C	100 %	74 %	78:10.6:13.7:1	7.4:1	75:25
4	**L11**	Cs_2CO_3	-	140 °C	100 %	74 %	12.5:1:3:0	12:1	61:39
5	**L11**	CsOPiv	-	140 °C	100 %	91 %	48:8:2:1	6:1	76:24
6	**L11**	K_2CO_3	PivOH	140 °C	100 %	81 %	159:28:3:1	6:1	78:22
7	**L11**	K_2CO_3	PivOH	110 °C	100 %	76 %	117:19:1.5:1	6:1	81:19
8	**L11**	K_2CO_3		140 °C	100 %	77%	67:9:5:1	7:1	76:24
9	**L11**	K_2CO_3		140 °C	100 %	79%	58:9:5:1	6:1	76:24
10[e]	**L11**	Cs_2CO_3	PivOH	140 °C	100 %	68 %	26:7:8:1	4:1	66.5:33.5
11	**L10**	K_2CO_3	PivOH	140 °C	100 %	78 %	63:11:1:1	6:1	74:26

[a] Conversions et rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Ratios estimés par GC/MS.
[c] Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN ^1H
[d] Ratios énantiomériques déterminés par RMN ^{19}F des amides de Mosher correspondants.
[e] Conditions réactionnelles décrites par Fagnou *et all.*: $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), L11 (10 mol%), Cs_2CO_3 (1.1 équiv.), PivOH (30 mol%) dans le mésitylène.

D'après l'optimisation qui précède, le carbonate de potassium semble être la base la plus efficace pour cette réaction (Tableau 20, entrées 1 à 5). L'ajout dans le milieu réactionnel d'une quantité catalytique d'acide pivalique ou d'acides plus encombrants n'améliore pas significativement les sélectivités de la réaction (Tableau 20, entrées 6 à 9). Enfin, les conditions réactionnelles décrites par le groupe de K. Fagnou (Tableau 20, entrée 10) ainsi que l'engagement en réaction du ligand **L10** (Tableau 20, entrée 11) ne conduisent pas non plus aux résultats escomptés.

A la lecture de ces résultats, la meilleure énantiosélectivité est obtenue dans les conditions présentées ci-dessous (Schéma 144). L'optimisation des conditions réactionnelles a essentiellement permis d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction, et de diminuer la charge catalytique en palladium et ligand chiral. Cependant, l'impact sur l'énantiosélectivité de ces diverses modifications ne s'est pas avéré significatif.

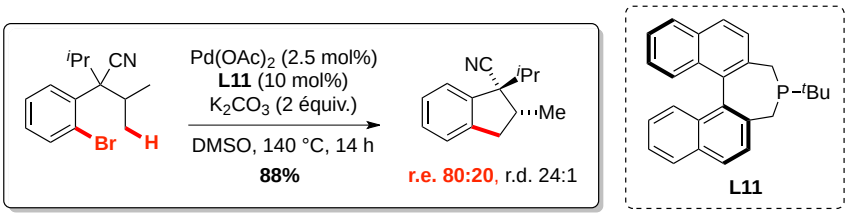


Schéma 144. Conditions réactionnelles optimisées pour la synthèse énantiosélective d'indanes

3.2.4. Optimisation de la structure du ligand

3.2.4.1. Objectif

Etant données les limitations rencontrées, une optimisation de la structure du ligand apparaît nécessaire afin d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction. Dans le but d'apporter de la rigidité au système et d'augmenter l'encombrement sur le phosphore, trois possibilités sont envisagables :

- La fonctionnalisation des positions benzyliques
- La fonctionnalisation des positions 3, 3' du binaphtyle
- La modification de l'angle de torsion

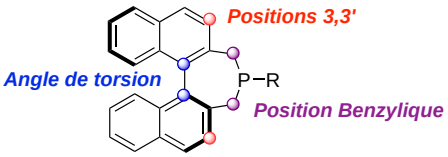


Figure 31. Stratégies mises en œuvre pour la modification de la structure du ligand

3.2.4.2. Fonctionnalisation des positions 3 et 3'

Je me suis plus particulièrement intéressée à la fonctionnalisation des positions 3 et 3' et nous avons pour cela envisagé la synthèse des binépines suivantes (Figure 32).

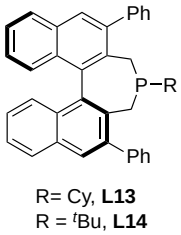


Figure 32. Phosphépines substituées en position 3 et 3', L13 et L14

a. *Différentes voies d'accès aux analogues binépines substituées en position 3 et 3'*

Deux voies d'accès différentes peuvent conduire à ces ligands binépines à partir de l'intermédiaire commun **3.10** (Schéma 145). De manière analogue à la synthèse du ligand **L11**, la dilithiation des positions benzyliques de l'intermédiaire **3.10**, suivie par l'addition de cette espèce sur l'alkylphosphine dichlorée peut conduir aux produits souhaités **L13** et **L14** (voie A). Une alternative rapportée par G. Fu consiste en l'addition nucléophile de l'alkylphosphure sur le précurseur dichloré **3.12** (voie B).[126] Ces deux chemins réactionnels ont été envisagés au laboratoire et seront présentés dans les parties qui suivent.

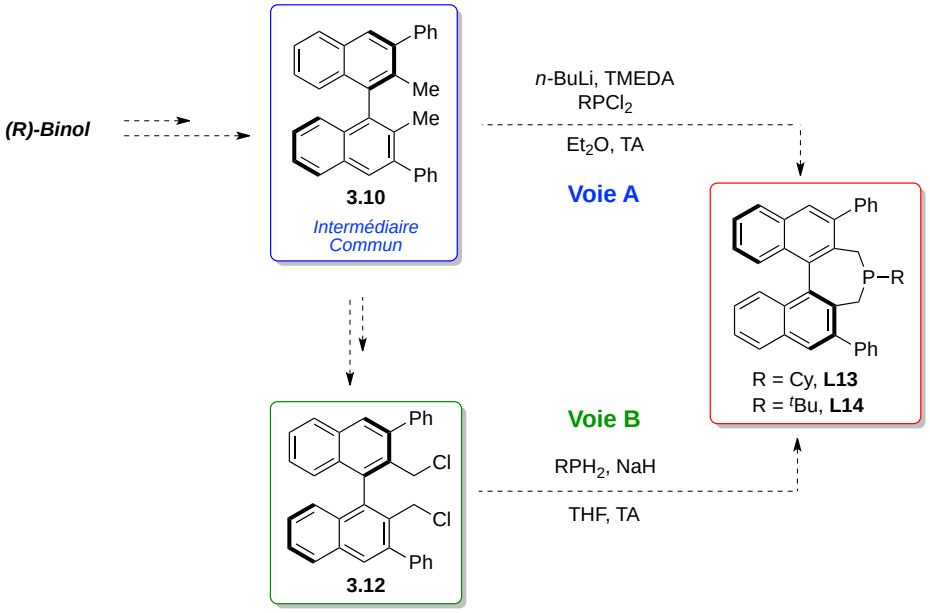


Schéma 145. Voies d'accès aux ligands L13 et L14 à partir de l'intermédiaire commun 3.10

b. *Synthèse de l'intermédiaire commun*

La rétrosynthèse exposée ci-dessous a été envisagée pour la formation de l'intermédiaire commun **3.10** (Schéma 146). Une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura pourrait permettre l'introduction des groupements phényles à partir d'un précurseur diiodé. Il s'en suivrait la déprotection du binol, puis l'étape de triflation pour conduire au dérivé **3.9**. De manière analogue à la synthèse des phosphépines **L9**, **L10** et **L11** (Schéma 143), le dérivé triflate peut être engagé dans la réaction de couplage de Kumada pour former l'intermédiaire commun attendu.

---

[126] Y. Fujiwara, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12293-12297.

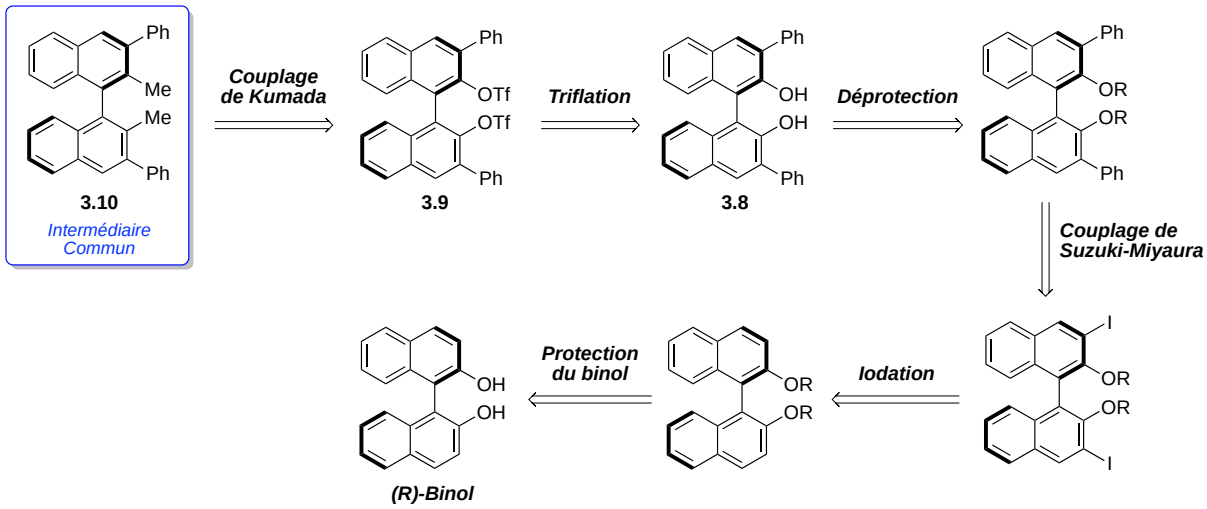


Schéma 146. Rétrosynthèse envisagée permettant l'accès à l'intermédiaire commun 3.10

La réaction de iodation a tout d'abord fait l'objet de notre attention. Pour ce faire, plusieurs méthodes ont été rapportées dans la littérature et diffèrent par le choix du groupement protecteur présent sur le motif binol.

La première voie de synthèse envisagée, pourtant décrite dans la littérature,[127] n'a malheureusement pas permis l'obtention du produit désiré (Schéma 147). Dans ce cas, le groupement méthoxy ne semble pas favoriser suffisamment l'étape d'*ortho*-lithiation dirigée.

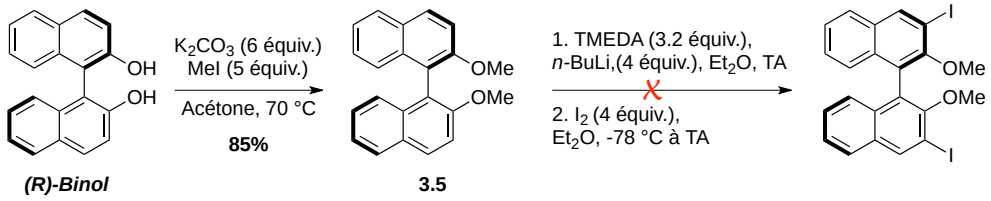


Schéma 147. Tentative de synthèse du précurseur diiodé

Notre attention s'est ensuite portée vers la synthèse du binol **3.8** arylé en positions 3 et 3', selon une séquence réactionnelle précédemment rapportée dans la littérature.[128] (Schéma 148). Pour cela, une étape de diiodation dirigée par le groupement protecteur méthoxyméthyle, suivie d'une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, sont mises en jeu successivement et conduisent avec succès au produit **3.8**. Pour finir, le dérivé triflate **3.9** est

[127] Y. Meng, W. T. Slaven, D. Wang, T.-J. Liu, H.-F. Chowc, C.-J. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3693-3707.
[128] D. Sälinger, R. Brückner. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6688-6703.

engagé en réaction de couplage de Kumada pour former efficacement l'intermédiaire commun **3.10**. [129]

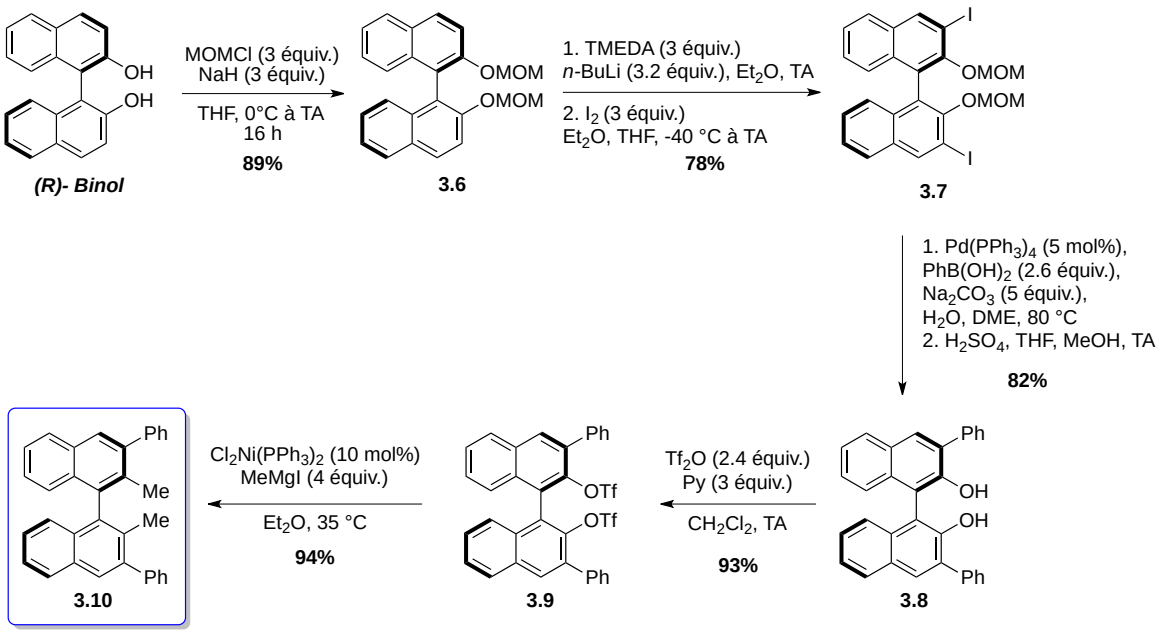


Schéma 148. Séquence réactionnelle permettant l'obtention de l'intermédiaire commun 3.10

*c. Différentes stratégies mises en œuvre pour la synthèse des phosphépines **L13** et **L14** à partir de l'intermédiaire commun **3.10***

Dans un premier temps, nous avons envisagé la synthèse des dérivés phosphépines substitués en positions 3 et 3' en suivant une approche similaire à celle décrite pour les ligands **L10** et **L11** (Schéma 145, voie A). Malheureusement, cette stratégie d'addition nucléophile de l'espèce dilithiée (formée *in situ*) sur l'alkylphosphine dichlorée ne s'est pas avérée fructueuse (Schéma 149). Une gène stérique due aux groupements phényles est à prendre en compte dans ce cas, et peut expliquer les difficultés rencontrées lors de la réaction.

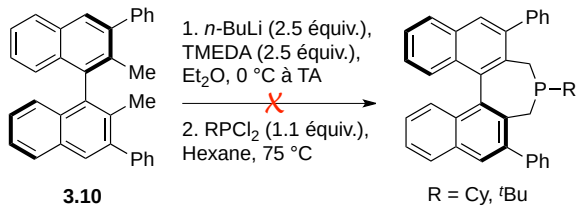


Schéma 149. Tentative de synthèse du ligand L13 et L14 par addition nucléophile sur l'alkylphosphine dichlorée

[129] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.

Par conséquent, une autre stratégie a été mise en œuvre dans le but de synthétiser efficacement les phosphépines **L13** et **L14** (Schéma 145, voie B).

Pour cela, deux étapes conduisent à l'analogue dichloré **3.12** à partir de l'intermédiaire commun **3.10**, selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 150).[129,130]

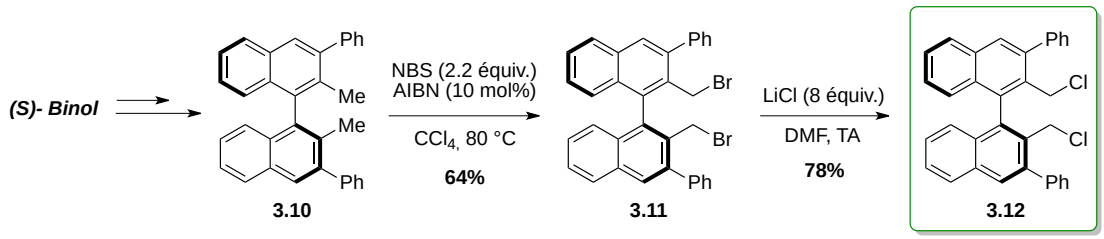


Schéma 150. Séquence réactionnelle permettant la synthèse de l'analogue dichloré 3.12 à partir de l'intermédiaire commun 3.10

Le composé dichloré, ainsi formé, peut faire l'objet de l'addition nucléophile d'un alkylphosphure pour accéder au ligand phosphépine souhaité. Pour ce faire, plusieurs combinaisons de conditions réactionnelles ont été testées, et ne se sont pas révélées suffisamment performantes (Tableau 21).

Tout d'abord, la basicité de l'hydrure de sodium ne semble pas suffisante pour déprotoner la cyclohexylphosphine, et le produit de départ engagé est entièrement recyclé en fin de réaction (entrée 1).

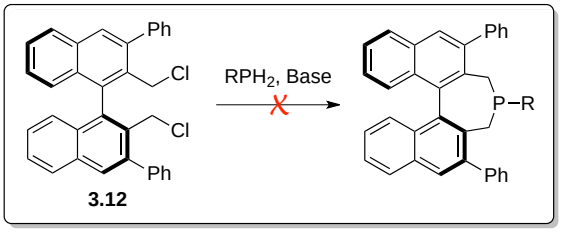
D'après les données de la littérature, il est possible de déprotoner les phosphines alkyles avec des bases plus fortes telles que le *n*-buthyllithium.[131,132] Ceci a également fait l'objet de notre attention mais n'a malheureusement pas conduit à de meilleurs résultats (entrées 2 et 3). La présence d'un excès de butyllithium dans le milieu réactionnel conduit sans surprise au composé **3.13,** résultant de l'échange halogène métal, puis de la substitution nucléophile intramoléculaire de l'autre atome d'halogène.

La dernière méthode envisagée a consisté en l'addition d'un seul équivalent de *n*-buthyllithium sur l'alkylphosphine. L'espèce phosphure ainsi générée peut substituer un des deux atomes de chlore du précurseur **3.12**. A ce stade, l'ajout de diisopropylamidure de lithium pourrait permettre la cyclisation intramoléculaire tout en évitant la réaction d'échange

[130] Y.-G. Zhou, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2002**, 1124-1125.
[131] J. K. Bjernemose, R. P. Davies, A. P. S. Jurd, M. G. Martinelli, P. R. Raithby, A. J. P. White, *Dalton Trans.* **2004**, 3169-3170.
[132] S. Bredeau, G. Altenhoff, K. Kunz, S. Döring, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2004**, *23*, 1836-1844.

halogène-métal. Malheureusement ces conditions n'ont pas conduit aux résultats escomptés (entrée 4).

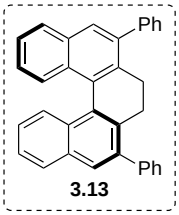
Tableau 21. Conditions réactionnelles testées pour l'addition d'alkylphosphure sur le dérivé dichloré 3.12



3.12

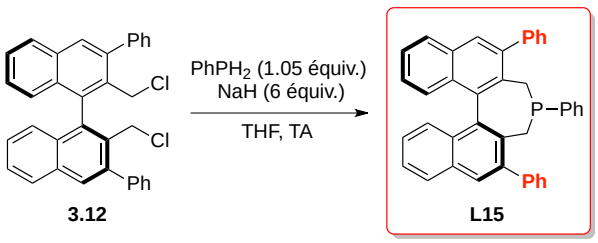
Entrée	Conditions réactionnelles
1	**A:** $CyPH_2$ (1.05 équiv.), NaH (3 équiv.), THF, TA
2	**B:** $CyPH_2$ (1.05 équiv.), *n*-BuLi (2.1 équiv.), THF, -78 °C à TA[a]
3	$CyPH_2$ (1.05 équiv.), *n*-BuLi (2.1 équiv.), TMEDA (2.1 équiv.), THF, -78 °C à TA
4	**C:** 1. $CyPH_2$ (1.05 équiv.), *n*-BuLi (1.05 équiv.), TMEDA (1.05 équiv.), THF, -78 °C à TA 2. LDA (1.05 équiv.), THF, -78 °C à TA

[a] Produit secondaire observé:



3.13

Etant donnés les efforts mis en œuvre lors de la synthèse du précurseur dichloré **3.12,** nous avons envisagé la synthèse de la phosphépine **L15** récemment rapportée par le groupe de G. Fu (Schéma 151).[126] Dans ce cas, la déprotonation de la phénylphosphine nécessite un large excès d'hydrure de sodium et le ligand souhaité a été obtenu avec succès. Par ailleurs, la sensibilité de cette phosphine à l'oxydation a nécessité une procédure expérimentale complexe, rapportée dans la partie 1.1 de ce chapitre.



3.12 **L15**

Schéma 151. Synthèse de la phosphépine L15 selon la procédure de G. Fu

L'engagement en réaction de ce ligand conduit à une énantiosélectivité identique à celle précédemment décrite pour le ligand **L11** (Schéma 144). La diastéréosélectivité étant nettement inférieure (7:1 *vs* 24 :1), nous n'avons pas envisagé l'emploi de cette phosphépine lors de l'évaluation du champ d'application de la réaction (Schéma 152).

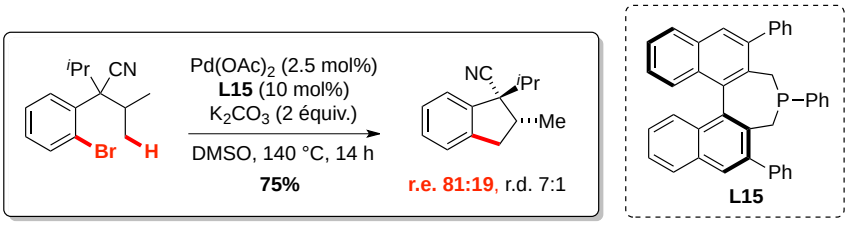


Schéma 152. Engagement en réaction d'activation C-H asymétrique de la phosphépine chirale L15

3.2.5. Champ d'application de la réaction

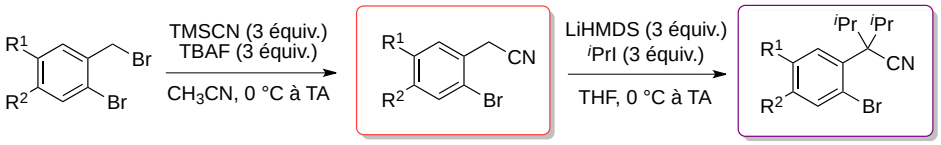
Un des objectifs de notre démarche a consisté en la synthèse énantiosélective de nouveaux dérivés indaniques, n'ayant pas été rapportés lors des travaux antérieurs au laboratoire en version racémique.[45,65] Les voies de synthèse permettant l'accès aux divers précurseurs bromés sont présentées dans la partie qui suit.

La méthodologie précédemment développée pour la synthèse énantiosélective d'indanes a ensuite été appliquée avec succès aux aromatiques diversement fonctionnalisés, ainsi qu'aux analogues hétérocycliques.

3.2.5.1. Synthèse des précurseurs

Les substrats **3.1** et **3.16** à **3.19** ont été synthétisés selon une procédure déjà rapportée à plusieurs reprises au cours de ce manuscrit, à savoir une première étape de cyanation, suivie de la diisopropylation en position benzylique. Cette séquence réactionnelle permet un accès rapide et efficace aux précurseurs présentés ci-dessous (Tableau 22).

Tableau 22. Séquence réactionnelle permettant l'accès aux précurseurs 3.1, 3.16 à 3.19



			Cyanation					***Diisopropylation***	
entrée	**R¹**	**R²**	**Produit**	**Rdt isolé**	**entrée**	**R¹**	**R²**	**Produit**	**Rdt isolé**
1	H	H	**3.14**	90%	**1**	H	H	**3.1**	95%
2	CF_3	H	**3.15**	92%	**2**	CF_3	H	**3.16**	89%
3	OMe	H	**2.46**	82%	**3**	OMe	H	**3.17**	95%
					4	F	H	**3.18**	91%
					5	OMe	OMe	**3.19**	78%

En revanche, des voies d'accès plus complexes ont été envisagées pour les précurseurs qui suivent.

Le composé nitrile **3.20** est obtenu par réduction de l'acide carboxylique, suivie de la bromation de l'alcool, puis de l'étape de cyanation dans les conditions précédemment décrites au laboratoire.[49] Pour finir, la double substitution nucléophile benzylique sur l'iodure d'isopropyle conduit au produit souhaité **3.21** (Schéma 153).

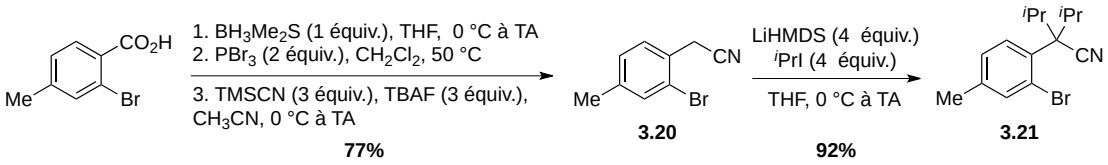


Schéma 153. Séquence réactionnelle permettant l'accès au substrat 3.21

D'après les travaux du Dr. N. Martin, il est également possible d'accéder efficacement à l'éther benzylique **3.22** à partir du composé **3.21** (Schéma 154).

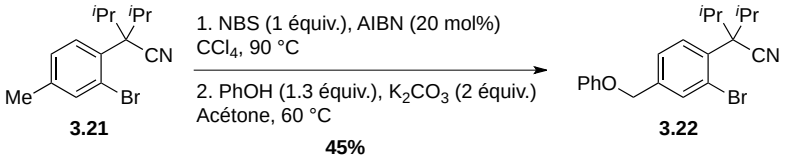


Schéma 154. Synthèse de l'éther benzylique 3.22 à partir du précurseur 3.21

Par ailleurs, le composé **3.24** a été synthétisé en deux étapes à partir du précurseur **3.17**, à savoir la déprotection du groupement méthoxy suivie de la benzylation du phénol (Schéma 155).

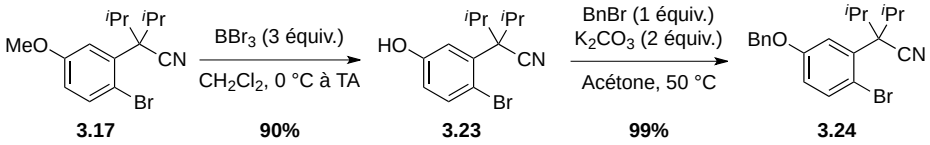


Schéma 155. Séquence réactionnelle permettant l'accès au précurseur 3.24

La synthèse de précurseurs hétérocycliques a également fait l'objet de notre attention. Pour cela, nous avons envisagé la synthèse de la pyridine bromée **3.27** selon la séquence réactionnelle décrite ci-dessous (Schéma 156). De manière analogue au précurseur **3.20**, la pyridine **3.26** est obtenue par réduction de l'aldéhyde,[133] bromation de l'alcool[134] suivie par l'étape de cyanation. Il s'en suit la réaction de dialkylation du composé nitrile pour conduire avec succès au précurseur **3.27**.

---

[133] A. Spivey, L. Shukla, J. Hayler, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 891-894.
[134] J. M. Srinivasan, H. E. Burks, C. R. Smith, R. Viswanathan, J. N. Johnston, *Synthesis* **2005**, *2*, 330-333.

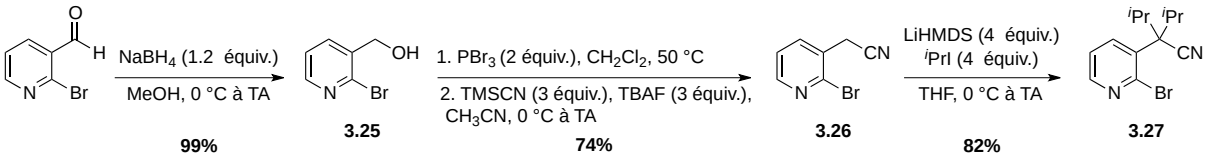


Schéma 156. Séquence réactionnelle permettant l'accès à la pyridine 3.27

Le Dr. N. Martin s'est quant à lui intéressé à la fonctionnalisation du 3-bromo-4-méthylthiophène, ce qui a permis un accès efficace au précurseur thiophénique **3.29** (Schéma 157).

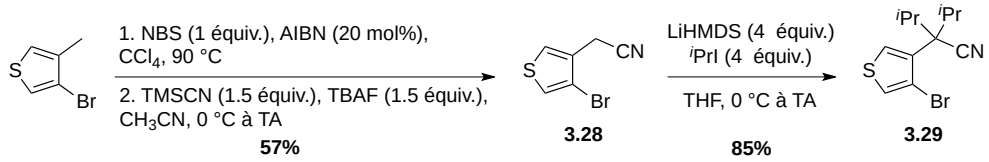
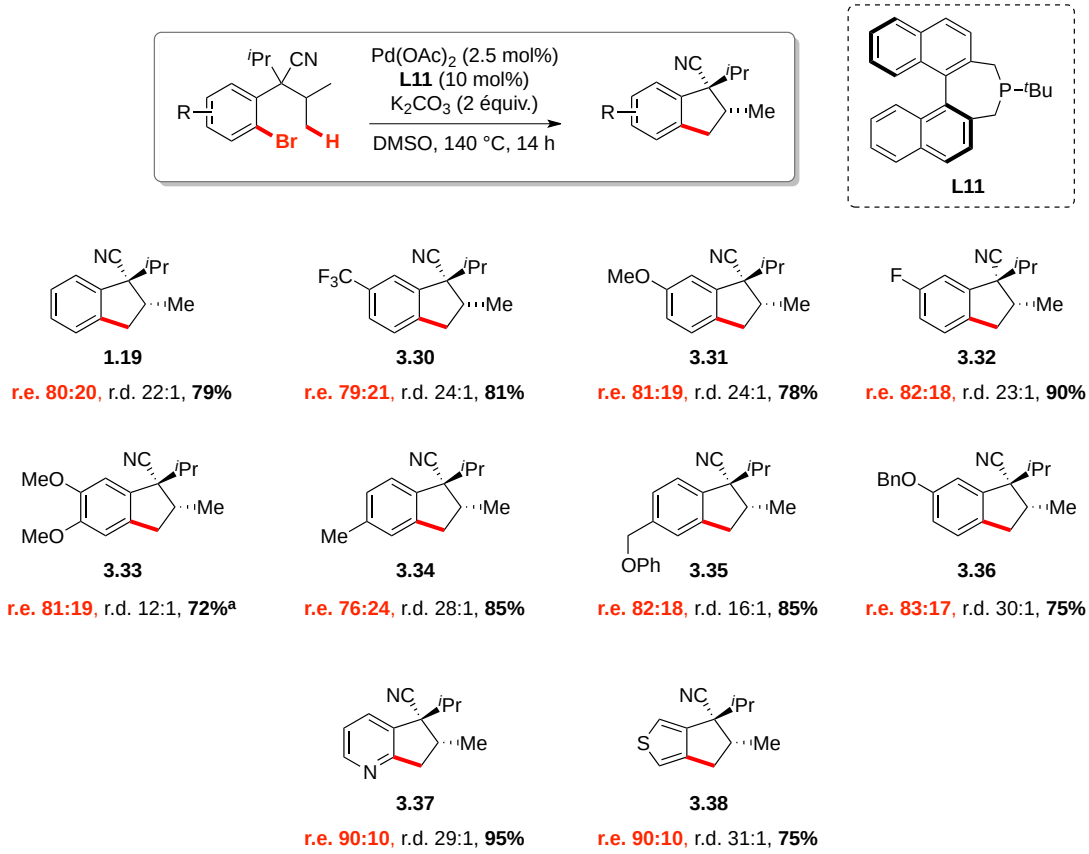


Schéma 157. Séquence réactionnelle permettant l'accès au précurseur thiophénique 3.29

3.2.5.2. Résultats obtenus

L'engagement en réaction des précurseurs non hétérocycliques a conduit avec succès aux dérivés indaniques **3.30** à **3.36** (Schéma 158). Les diastéréosélectivités sont très bonnes et les ratios énantiomériques se situent entre 76:24 et 83:17.

Les substrats hétérocycliques ont également permis d'accéder aux composés bicycliques **3.37** et **3.38** avec de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités. Etonnamment, les excès énantiomériques sont supérieurs à ceux précédemment rapportés pour les substrats non-hétérocycliques. Que ce soit pour la pyridine ou pour le noyau thiophène, l'encombrement stérique est moins important en *ortho* de la liaison C_{Ar}-Pd, ce qui semble avoir une influence positive sur l'énantiosélectivité de la réaction.



[a] 5 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 20 mol% de L* ont été engagés dans ce cas.

Schéma 158. Evaluation du champ d'application de la synthèse énantiosélective d'indanes par arylation C(sp^3)-H asymétrique

3.2.5.3. Détermination des excès énantiomériques

A ce stade de nos travaux, nous ne disposions pas de l'équipement HPLC adéquat pour la détermination des excès énantiomériques. Par conséquent, les ratios énantiomériques des composés indaniques ont été déterminés par analyse ^{19}F RMN des amides de Mosher correspondants.

Après réduction du groupement nitrile, les deux amines diastéréoisomères sont séparées par chromatographie sur silice. Uniquement le diastéréoisomère majoritaire **3.39** est conservé pour la préparation de l'amide de Mosher **3.40** (Schéma 159).

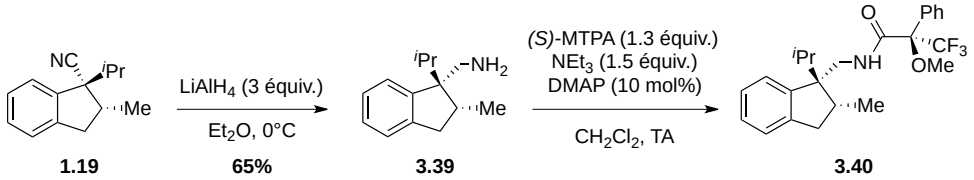


Schéma 159. Séquence réactionnelle permettant la préparation de l'amide de mosher du diastéréoisomère majoritaire

Afin de valider cette méthode de détermination des excès énantiomériques, l'expérience a été réalisée sur le composé indanique racémique. L'analyse RMN ^{19}F met en évidence deux pics distincts de même intégration à -69.3 et -69.5 ppm, correspondant aux deux amides de Mosher diastéréoisomères **3.40a** et **3.40b** présentées ci-dessous (Figure 33). Ces proportions sont en accord avec un mélange racémique des énantiomères indaniques correspondants.

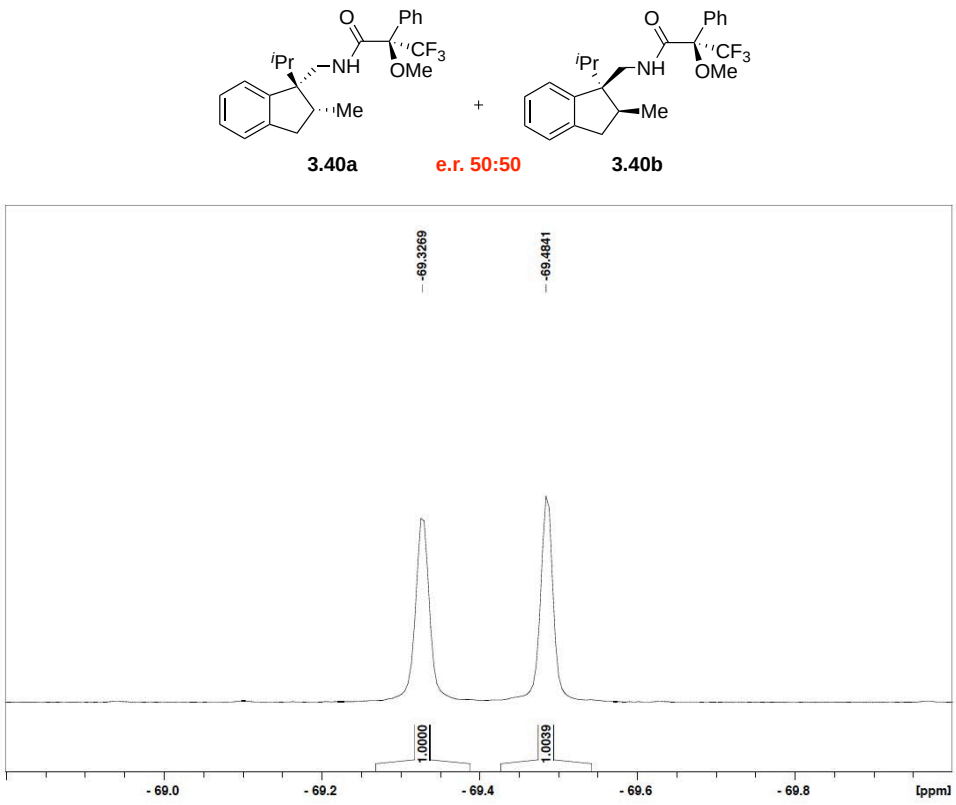


Figure 33. Détermination des excès énantiomériques par RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz)

3.2.5.4. Détermination de la configuration absolue

La détermination de la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire a également fait l'objet de notre attention. Pour cela, le produit bromé **3.41** a été synthétisé par bromation électrophile de l'indane **3.31** dans les conditions suivantes (Schéma 160).

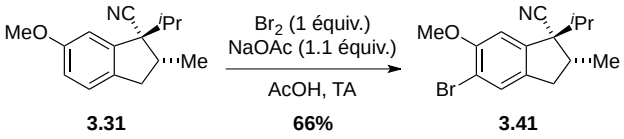


Schéma 160. Synthèse de l'indane bromé 3.41

Il a ensuite été possible de déterminer la structure de ce composé par diffraction des rayons X (Figure 34). Par ailleurs, la présence d'un atome lourd tel que le brome permet la détermination de la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire *(R,R)*.

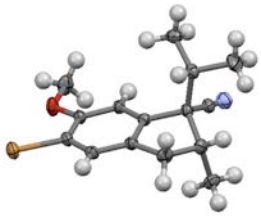


Figure 34. Structure du composé 3.41 déterminée par diffraction des rayons X

3.3. TENTATIVE DE SYNTHESE D'OLEFINES ENANTIO-ENRICHIES PAR ACTIVATION C(SP^3)-H ASYMETRIQUE

3.3.1. Objectif et intérêt en synthèse totale de la réaction de déshydrogénation asymétrique

3.3.1.1. Objectif

Dans la continuité de ces travaux, il nous a semblé intéressant d'étendre le champ d'application de l'activation C(sp^3)-H asymétrique à d'autres familles de substrats. Au cours de l'étude bibliograhique de ce manuscrit, nous avons présenté les travaux réalisés au laboratoire concernant la synthèse d'oléfines par activation C(sp^3)-H. Pour ce faire, deux combinaisons de conditions réactionnelles conduisent effectivement aux produits oléfiniques à partir de précurseurs esters ou nitriles (Schéma 161).

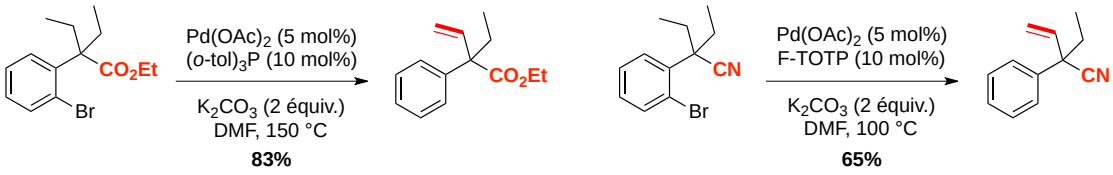


Schéma 161. Synthèse d'oléfines par activation C(sp^3)-H de dérivés esters ou nitriles

Etant donnée l'expertise du laboratoire concernant la réaction de déshydrogénation, le développement d'une version énantiosélective de cette réaction apparaît pertinente (Schéma 162).

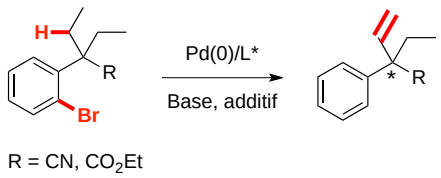


Schéma 162. Version énantiosélective envisagée pour la réaction de déshydrogénation

Par ailleurs, les méthodologies de désymétrisation sont généralement substrat-dépendantes, et chaque modification du substrat entraine une nouvelle mise au point des conditions réactionnelles. Les ligands performants pour la formation énantiosélective de composés indaniques peuvent, en effet, s'avérer totalement inefficaces pour la réaction de déshydrogénation asymétrique.

3.3.1.2. Intérêt en synthèse totale

La désymétrisation de groupements éthyles prochiraux pourrait permettre l'introduction efficace de carbones stéréogènes au cœur de dérivés bioactifs tels que la mésembrine, la galanthamine ou encore la morphine.

L'analyse rétrosynthétique suivante peut être proposée pour accéder de manière énantiosélective à la mésembrine (Schéma 163).[135] Cet alcaloïde, présent dans de nombreuses plantes de la famille des *Aizoaceae*, possède des propriétés narcotiques ainsi qu'un potentiel antidépresseur remarqué. L'étape d'activation C(sp^3)-H asymétrique pourrait permettre dans ce cas la construction du carbone stéréogène quaternaire.

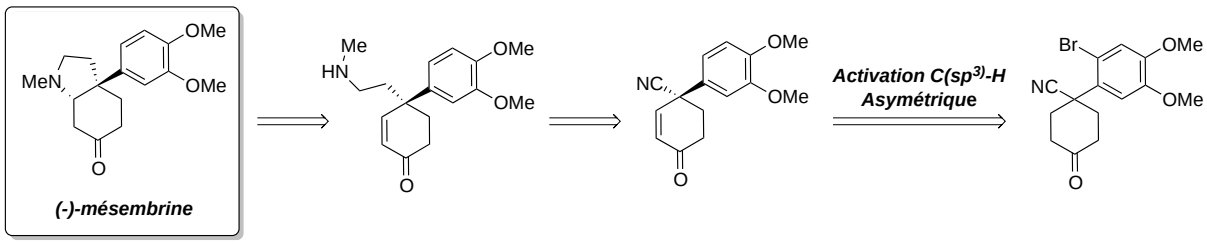
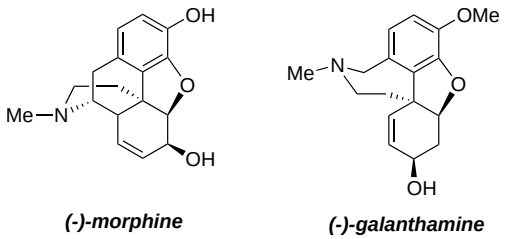


Schéma 163. Analyse rétrosynthétique proposée pour la formation de la mésembrine impliquant une étape de déshydrogénation par activation C(sp^3)-H asymétrique

De manière plus complexe, la stratégie de déshydrogénation asymétrique pourrait également constituer une des étapes clés de la synthèse énantiosélective de la morphine et la

[135] Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1519-1522.

galanthamine (Figure 35).[136] Ces alcaloïdes sont respectivement utilisés pour leurs propriétés narcotiques et anti-Alzheimer.



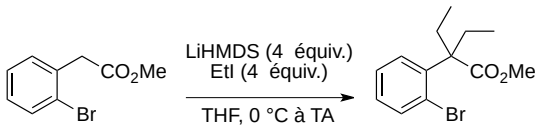
(-)-morphine *(-)-galanthamine*

Figure 35. Structures de la morphine et de la galantamine

Du fait de l'intérêt potentiel de cette approche, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse d'oléfines énantiopures par activation C(sp^3)-H asymétrique.

*3.3.2. Synthèse énantiosélective d'oléfines par réaction de déshydrogénation asymétrique du substrat ester **3.43**.*

Dans ce contexte, le choix du précurseur réactionnel s'est porté dans un premier temps vers l'ester **3.43**. Celui ci est obtenu rapidement à partir du composé **3.42** selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 164).



3.42 **72%** **3.43**

Schéma 164. Synthèse du précurseur ester 3.43

L'intérêt de ce substrat réside tout d'abord dans la polarité associée à la fonction ester, ce qui facilite significativement la séparation des deux énantiomères par HPLC sur phase stationnaire chirale. Par ailleurs, l'encombrement inhérent à ce motif peut avoir un impact positif sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Dans le cadre des travaux de thèse du Dr A. Herrbach,[137] le précurseur bromé présenté ci-dessous, a fait l'objet d'une première tentative de déshydrogénation asymétrique. Malgré les rendements corrects obtenus, les ligands BINAP et QUINAP n'ont pas permis d'obtenir l'oléfine énantioenrichie (Schéma 165).

---

[136] B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.
[137] Thèse de doctorat de l'université Paris XI, 14/10/2003.

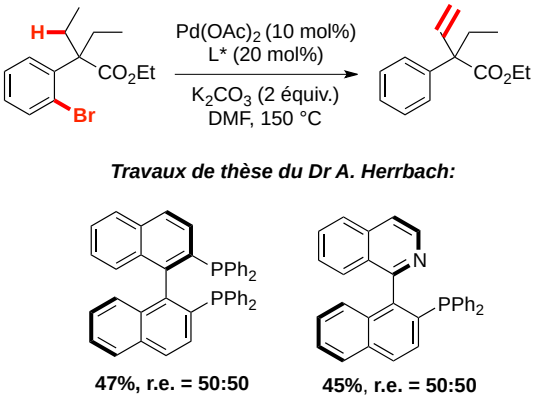
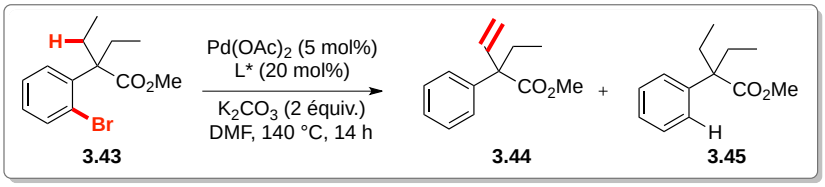


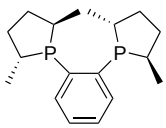
Schéma 165. Premiers essais concernant la réaction de déshydrogénation asymétrique

Dans le but d'induire de bonnes énantiosélectivités, nous avons envisagé l'engagement en réaction de divers ligands chiraux, dans les conditions précédemment rapportées au laboratoire en version racémique (Tableau 23). Malgré les performances de certains d'entre eux pour la synthèse énantiosélective d'indanes, aucun de ces ligands n'a conduit à des résultats encourageants pour la formation d'oléfines énantiopures. En effet, uniquement la KenPhos **L5** (entrée 3) et le phosphoramidite dérivé du tadol **L16** (entrée 4) conduisent modérément au produit de déshydrogénation. Cependant aucune énantiosélectivité n'a été observée dans ces deux cas.

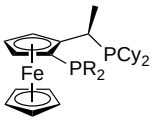
Tableau 23. Criblage de ligands chiraux pour la synthèse énantiosélective d'oléfines



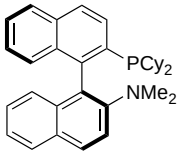
3.43 **3.44** **3.45**



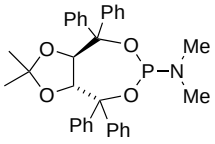
L2



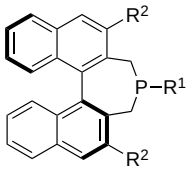
L4: R = Cy



L5



L16



L11: R^1 = ^{t}Bu, R^2 = H
L15: R^1 = Ph, R^2 = Ph

entrée	L*	Conversion[a]	Rdt 3.44[a]	3.44:3.45[b]	r.e.[c]
1	**L2**	35%	0%	-	n.d.
2	**L4**	30%	0%	-	n.d.
3	**L5**	100%	56%	7:1	51:49
4	**L16**	100%	49%	4:1	50:50
5	**L11**	22%	0%	-	n.d.
6	**L15**	62%	9%	-	n.d.

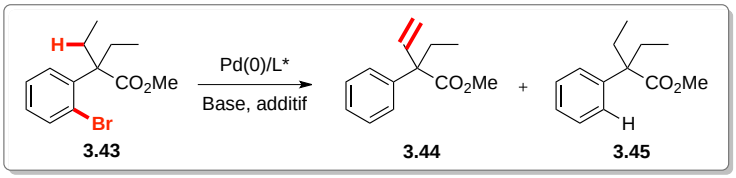
[a] Conversions et rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Ratios estimés par GC/MS.
[c] Ratios énantiomériques déterminés par HPLC: cellulose 4, Heptane/isopropanol 99.9/0.1, 1mL/min.

A la lecture de ces résultats, les phosphépines apparaissent totalement inefficaces dans ces conditions, et nous avons par conséquent envisagé la modification de la source de palladium. Lors des travaux d'optimisation concernant la synthèse énantiosélective d'indanes, nous avons mis en évidence l'influence de la nature du catalyseur sur la sélectivité en faveur du composé polycyclique ou du produit de déshydrogénation. A cette occasion, l'emploi de $Pd(OAc)_2$ s'était avéré crucial pour la formation des indanes alors qu'une source de Pd^0 favorisait significativement la formation des oléfines.

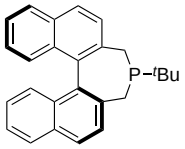
Dans notre cas, la modification de la source de palladium a effectivement eu un impact positif sur les rendements de la réaction en faveur du produit de déshydrogénation (Tableau 24). Dans les conditions du laboratoire, l'emploi de Pd_2dba_3 (entrée 1) et de $[PdCl(cinnamyl)]_2$ (entrée 3) conduisent respectivement à 63% et 57% de rendement. Par ailleurs, les conditions

rapportées par P. Kündig *et al.* en combinaison avec la phosphépine **L11** s'avèrent encore plus efficaces pour la formation du produit de déshydrogénation (entrée 6). Malheureusement, aucune énantiosélectivité n'a été observée dans ces conditions. On remarque également que l'absence de ligand (entrées 2,4 et 8), l'utilisation de DMSO comme solvant (entrée 5), ou encore un abaissement de la température (entrée 7) inhibent totalement la réaction.

Tableau 24. Modification de la nature de la source de palladium



3.43 **3.44** **3.45**



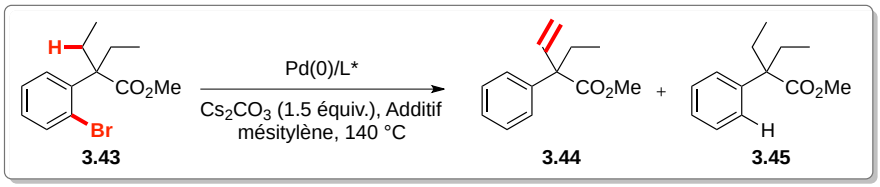
L11

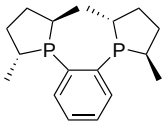
entrée	[Pd]	mol%	L*	mol%	Base (2 équiv.)	Additif (30 mol%)	Solvant	T°C	Conversion[a]	Rdt 3.44[a]	3.44:3.45[b]	r.e.[c]
1	Pd_2dba_3	2.5	**L11**	20	K_2CO_3	-	DMF	140 °C	78%	63%	7:1	44:56
2	Pd_2dba_3	2.5	-	-	K_2CO_3	-	DMF	140 °C	6%	1%	-	-
3	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L11**	20	K_2CO_3	-	DMF	140 °C	100%	57%	3:1	45:55
4	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	-	-	K_2CO_3	-	DMF	140 °C	0%	0%	-	-
5	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L11**	20	K_2CO_3	-	DMSO	140 °C	48%	6%	1:2	-
6	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L11**	20	Cs_2CO_3	CsOPiv[d]	Mes.	140 °C	100%	79%	12:1	47:53
7	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L11**	20	Cs_2CO_3	CsOPiv[d]	Mes.	100 °C	26%	4%	1:2	-
8	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**-**	-	Cs_2CO_3	CsOPiv[d]	Mes.	140 °C	16%	5%	-	-

[a] Conversions et rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Ratios estimés par GC/MS.
[c] Ratios énantiomériques déterminés par HPLC: cellulose 4, Heptane/isopropanol 99.9/0.1, 1mL/min.
[d] Conditions réactionnelles décrites par Kündig *et al.*: Cs_2CO_3 (1.5 équiv.), CsOPiv (1 équiv.) ou PivOH (0.3 équiv.).

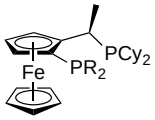
Ces nouvelles conditions réactionnelles semblent tolérer un pannel plus large de ligands comme en témoignent les résultats rapportés ci-dessous (Tableau 25). Les carbènes L12 et L17 sont particulièrement efficaces sur ce système et conduisent au produit désiré avec d'excellents rendements, et très peu de sous-produit de déshalogénation (entrées 8 et 9). Malgré les bonnes conversions observées en faveur de l'oléfine, aucune énantiosélectivité significative n'a été mise en évidence que ce soit pour les carbènes **L12** et **L17**, ou encore pour les phosphines **L11**, **L7** et **L15** (entrées 1, 6 et 7). Le carbène **L17** a été testé grâce à un don du Dr. M. Mauduit (ENSC Rennes).

Tableau 25. Criblage de ligands chiraux dans les nouvelles conditions optimisées

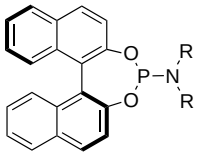




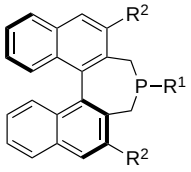
L2



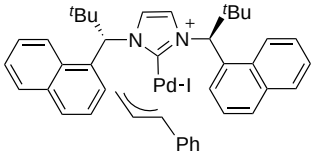
L4: R = Cy



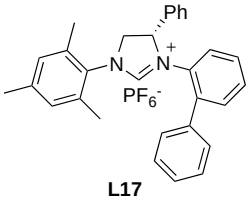
L7: R = (R)-1-phenylethyl



L11: R^1 = ^{t}Bu, R^2 = H
L15: R^1 = Ph, R^2 = Ph



Pd-NHC L12



L17

entrée	[Pd]	mol%	L*	mol%	Additif (30 mol%)	Conversion[a]	Rdt 3.44[a]	3.44:3.45[b]	r.e.[c]
1	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L11**	20	CsOPiv[d]	100%	79%	12:1	47:53
4	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L2**	20	CsOPiv[d]	10%	0%	-	-
5	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L4**	20	CsOPiv[d]	20%	0%	-	-
6	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L7**	20	CsOPiv[d]	100%	66%	1.5:1	41:59
7	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L15**	20	CsOPiv[d]	100%	65%	6:1	47:53
8	[PdCl(cinnamyl)]$_2$	2.5	**L17**	5	CsOPiv[d]	100%	89%	32:1	44:56
9	PdNHC **12**	10	-	-	PivOH[d]	100%	98%	1:0	55:45

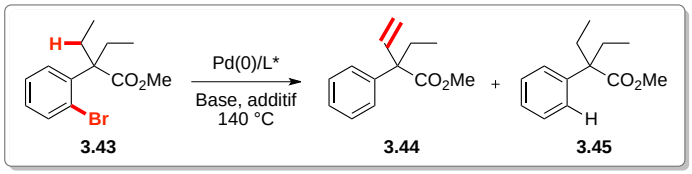
[a] Conversions et rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Ratios estimés par GC/MS.
[c] Ratios énantiomériques déterminés par HPLC: cellulose 4, Heptane/isopropanol 99.9/0.1, 1mL/min.
[d] Conditions réactionnelles décrites par Kündig *et al.*: CsOPiv (1 équiv.) ou PivOH (0.3 équiv.).

En s'inspirant des résultats obtenus par le groupe de N. Cramer, notre attention s'est ensuite portée vers l'utilisation d'acides carboxyliques chiraux en quantité catalytique (Tableau 26). Pour cela, nous avons déterminé dans un premier temps, les conditions réactionnelles favorables à la formation de l'oléfine, impliquant à la fois une phosphine achirale telle que la tri-*ortho*tolylphosphine, une quantité catalytique d'acide pivalique, et un solvant apolaire. En effet, l'utilisation d'un solvant tel que le mésitylène garantira par la suite la complexation du carboxylate chiral sur le métal, du fait de la plus faible solubilité du carbonate dans ce solvant. Alors que le complexe [PdCl(cinnamyl)]$_2$ est totalement inefficace dans ces conditions (entrée 1), le Pd_2dba_3 conduit avec succès au produit de déshydrogénation (entrée 2). Nous

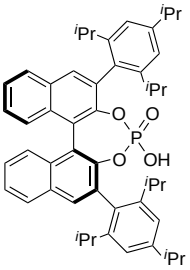
avons ensuite substitué l'acide pivalique par les acides chiraux **A1**,[138] **A2** et **A3** afin d'évaluer leur influence sur l'énantiosélectivité de la réaction.

Malgré les rendements corrects observés dans ces trois cas, aucune énantiosélectivité significative n'a été mise en évidence (entrées 3, 4 et 5). Par ailleurs, d'après les travaux de N. Cramer, l'emploi d'un ligand achiral en combinaison avec l'acide énantiopur **A2** conduit à l'indoline énantioenrichie à 42% (Tableau 17, entrée 3). Dans notre cas, ces conditions permettent la formation efficace du produit de déshydrogénation, mais encore une fois aucune énantiosélectivité n'est observée (entrée 6).

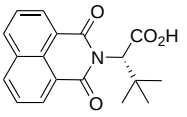
Tableau 26. Influence d'une quantité catalytique d'acide chiral sur la réaction de déshydrogénation asymétrique



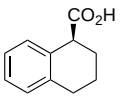
3.43 **3.44** **3.45**



A1



A2



A3

entrée	[Pd]	mol%	L*	mol%	Base (1.5 équiv.)	Additif (30 mol%)	Solvant	Conversion[a]	Rdt 3.44[a]	3.44:3.45[b]	r.e.[c]
1	$[PdCl(cinnamyl)]_2$	2.5	**P(*o*-tol)$_3$**	10	Cs_2CO_3	PivOH	Mes.	26%	0%	-	-
2	Pd_2dba_3	2.5	**P(*o*-tol)$_3$**	10	Cs_2CO_3	PivOH	Mes.	100%	66%	5:1	-
3	Pd_2dba_3	2.5	**P(*o*-tol)$_3$**	10	Cs_2CO_3	**A2**	Mes.	100%	78%	4:1	48:52
4	Pd_2dba_3	2.5	**P(*o*-tol)$_3$**	10	Cs_2CO_3	**A1**	Mes.	68%	41%	8:1	45:55
5	Pd_2dba_3	2.5	**P(*o*-tol)$_3$**	10	Cs_2CO_3	**A3**	Mes.	73%	62%	6:1	46:54
6	(η^3-cinnamyl)(IPr)PdCl	10	-	-	K_3PO_4	**A3**	Mes.	86%	71%	1:0	48:52

[a] Conversions et rendements déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Ratios estimés par GC/MS.
[c] Ratios énantiomériques déterminés par HPLC: cellulose 4, Heptane/isopropanol 99.9/0.2, 1mL/min.
[e] Conditions réactionnelles décrites par Cramer *et al.*: K_3PO_4 (2 équiv.) et A3 (0.25 équiv.).

3.3.3. Synthèse énantiosélective d'oléfines par réaction de déshydrogénation asymétrique de dérivés nitriles.

A l'issu de ces résultats peu encourageants, notre attention s'est portée vers la synthèse d'oléfines à partir de précurseurs nitriles. Une approche similaire à celle décrite pour le composé ester **3.43**, conduit au précurseur nitrile **3.46** en une étape (Schéma 166).

[138] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007,** *107*, 5744-5758.

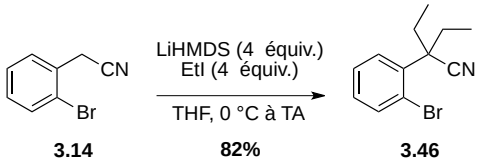


Schéma 166. Synthèse du précurseur nitrile 3.46

La réactivité de ce substrat semble différente de celle de son analogue ester, et dans les conditions du laboratoire un pannel plus large de ligands conduit au produit oléfinique avec succès. Encore une fois, l'engagement en réaction des ligands présentés ci-dessous ne conduit à aucun résultat encourageant (Schéma 167). La faible énantiosélectivité observée lors de l'emploi de la phosphine KenPhos ne s'est pas avérée reproductible, et peut s'expliquer par une impureté présente sous l'un des pics des deux énantiomères lors de l'analyse par HPLC sur colonne à phase chirale. Par ailleurs, la réaction de contrôle sans ligand ne permet pas la formation du produit de déshydrogénation dans ces conditions.

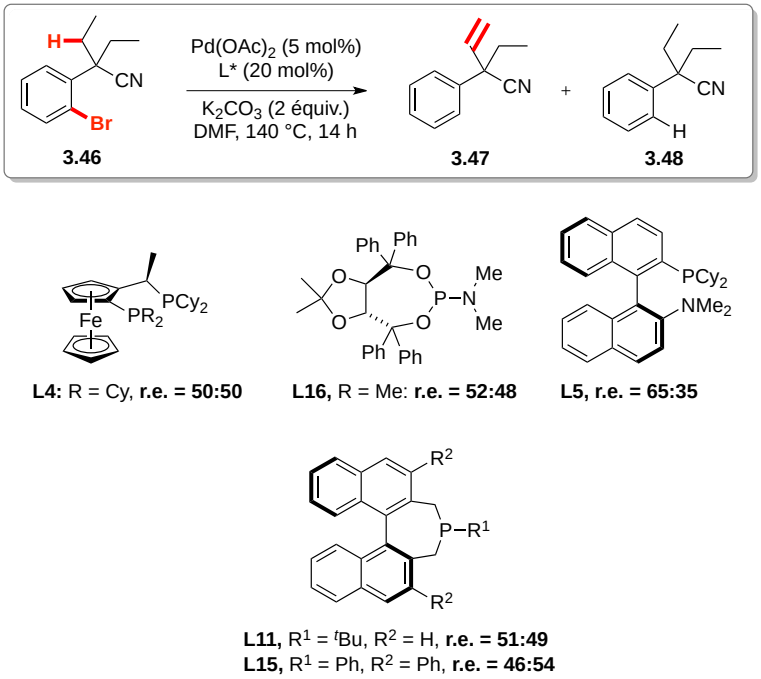


Schéma 167. Criblage de phosphines chirales pour la synthèse énantiosélective d'oléfines à partir de précurseurs nitriles

La désymétrisation des groupements éthyles prochiraux s'avère plus difficile que pour les analogues diisopropylés à l'origine des composés indaniques énantioenrichis. Le processus d'activation C-H implique dans ce cas des degrés de liberté conformationnelle plus importants du fait de l'encombrement moins important des groupements éthyles.

Dans le but d'ajouter de la rigidité au substrat, et en s'inspirant des travaux de thèse du Dr. J. Hitce en version racémique, nous nous sommes intéressés à la synthèse du précurseur cyclique **3.49** (Schéma 168).

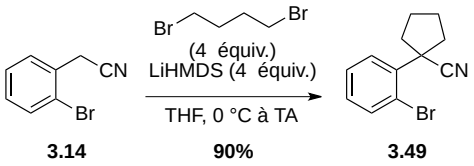


Schéma 168. Synthèse du précurseur polycyclique 3.49

Malheureusement, l'engagement en réaction d'activation C-H asymétrique de ce substrat ne s'est pas avéré fructueux et ne conduit pas au produit de déshydrogénation énantioenrichi (Schéma 169).

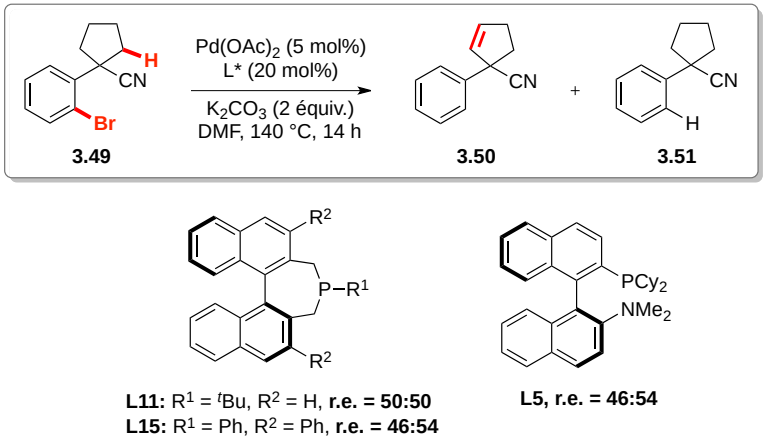


Schéma 169. Tentatives de synthèse énantiosélective du dérivé cyclopentènique 3.50 par activation C(sp^3)-H asymétrique

Pour finir, notre attention s'est portée vers la synthèse énantiosélective de dérivés de la cyclohéxénone, dont l'intérêt en synthèse totale a précédemment été souligné (Schéma 163, Figure 35). L'encombrement plus important, ainsi que la rigidité associée à ce motif pourrait permettre d'obtenir de meilleures énantiosélectivités.

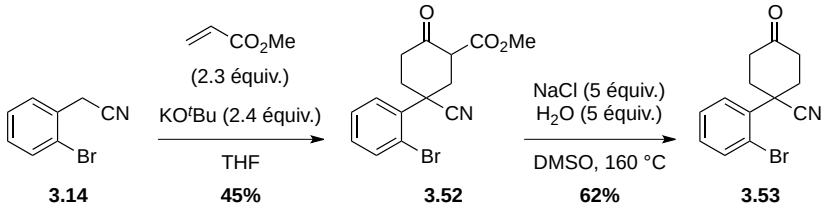


Schéma 170. Séquence réactionnelle permettant la formation du précurseur 3.53

Cependant, les conditions décrites en version racémique au laboratoire n'ont pas permis la formation de la cétone α,β-insaturée à partir du précurseur présenté précédemment (Schéma 171).

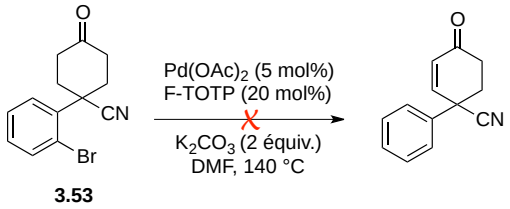


Schéma 171. Mise en réaction d'activation C-H du précurseur 3.53

Nous travaillons actuellement sur l'optimisation de la structure du substrat et des conditions réactionnelles en version racémique. Pour cela, l'engagement en réaction d'activation C-H de la cyclohéxanone protégée **3.54** pourrait conduire à des résultats prometteurs (Schéma 172).

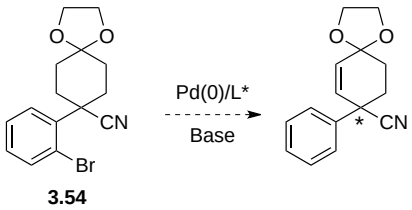


Schéma 172. Stratégie envisagée pour la réaction de déshydrogénation asymétrique

3.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser des composés indaniques énantioenrichis en utilisant la stratégie d'arylation C(sp^3)-H asymétrique (Schéma 173).[139] En comparaison avec les travaux antérieurs réalisés au laboratoire en version racémique, l'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'augmenter significativement la diastéréosélectivité de la réaction. Par ailleurs, les ligands de type phosphépine se sont avérés prometteurs, et induisent jusqu'à 90% d'excès énantiomériques dans le cas des précurseurs hétérocycliques.

[139] N. Martin, C. Pierre, M. Davi, R. Jazzar, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4480-4484.

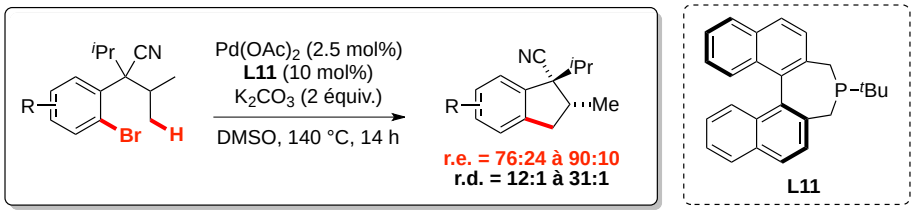


Schéma 173. Conditions réactionnelles optimisées pour la synthèse énantiosélective d'indanes

Cependant, étant données les limitations rencontrées, une optimisation de la structure du ligand apparaît nécessaire, et des travaux sont en cours au laboratoire dans le cadre de la thèse de P. Holstein. Pour cela, les analogues binépines alkylés en positions benzyliques pourraient s'avérer plus performants, de part l'augmentation de l'encombrement autour du phophore (Figure 36).[140,141,142]

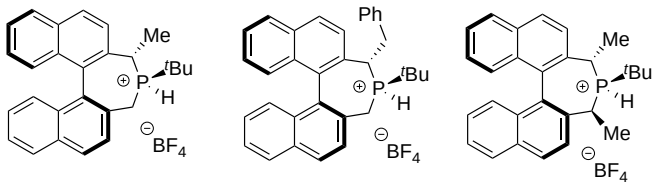


Figure 36. Fonctionnalisation des positions benzyliques des ligands binépines

En revanche, l'extension de l'activation C(sp^3)-H asymétrique à la formation de produits oléfiniques énantiopures ne s'est pas avérée fructueuse pour l'instant. Etant donnés les résultats prometteurs obtenus pour la synthèse d'indanes énantioenrichis, il est difficile de concevoir qu'aucune énantiosélectivité n'ait été observée dans le cas de la réaction de déshydrogénation asymétrique. Les difficultés rencontrées lors de cette étude peuvent s'expliquer par les différents palladacycles mis en jeu au sein du cycle catalytique. En effet, l'étape d'activation C(sp^3)-H conduit dans le cas des oléfines à un palladacyle à 5 et non 6 chaînons (Schéma 77). Un complexe sans ligand pourrait également intervenir dans l'étape stéréodéterminante d'activation C(sp^3)-H, ce qui expliquerait l'absence d'énantiosélectivité observée.[122]

D'autres précurseurs réactionnels font actuellement l'objet de notre attention, et pourraient permettre par exemple la formation de benzofuranes énantiopurs (Schéma 174).

---

[140] P. Nareddy, L. Mantilli, L. Guénée, C. Mazet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3826-3831.
[141] S. Enthaler, G. Erre, K. Junge, D. Michalik, A. Spannenberg, F. Marras, S. Gladialib, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1288-1298.
[142] P. Kasak, K. Mereiterb, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3416-3426.

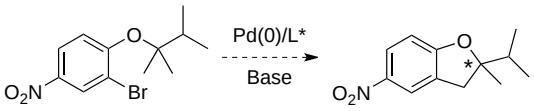


Schéma 174. Stratégie envisagée pour la synthèse énantiosélective de benzofuranes

3.5. PARTIE EXPERIMENTALE

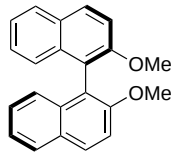
3.5.1. General procedure

General procedure F: Synthesis of indanes

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 0.0045 mmol, 2.5 mol%), ligand **L11** (6.6 mg, 0.018 mmol, 10 mol%) and K_2CO_3 (49 mg, 0.36 mmol, 2 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of aryl bromide (0.18 mmol, 1 eq) in dry DMSO (1 mL, 0.18M) was added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature then stirred at 140 °C (preheated oil bath) for 14 h. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite®. The solvent from the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC to afford the desired indane.

*3.5.2. Synthesis of compounds **3.x***

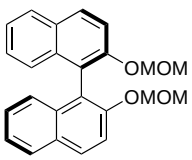
(*R*)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (3.5)



$C_{22}H_{18}O_2$
314,38

K_2CO_3 (1.66 g, 12 mmol, 6 eq) and MeI (0.62 mL, 10 mmol, 5 eq) were added to a solution of *(R)*-Binol (572 mg, 2 mmol, 1 eq) in acetone (5 mL). The resulting mixture was heated to 70 °C overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under reduced pressure affording **3.5** without further purification (544 mg, 1.7 mmol, 87%). Experimental data were in agreement with those reported.[127]

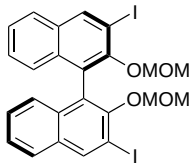
(*R*)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (3.6)



$C_{24}H_{22}O_4$
374,43

(R)-Binol (500 mg, 1.75 mmol, 1 eq) in THF (2.5 mL) was added dropwise to an icecooled suspension of NaH (60% in mineral oil, 210 mg, 5.3 mmol, 3 eq) in THF (9.1 mL) under argon. After 1 h, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for an additional hour at room temperature. At this stage, chloromethyl methyl éther (403 µL, 5.3 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C. The ice bath was removed after 4 h and the reaction was quenched by the addition of a staturated solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **3.6** as a white solid (583 mg, 1.56 mmol, 89%). Experimental data were in agreement with those reported.[128]

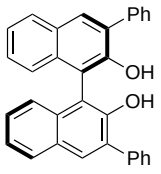
***(R)*-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (3.7)**



$C_{24}H_{20}I_2O_4$
626,22

*n*BuLi (2.50 M in hexane, 1.7 mL, 4.3 mmol, 3.2 eq) was added dropwise to a solution of TMEDA (609 µL, 4.06 mmol, 3 eq) in Et_2O (7 mL) at room temperature under argon. After stirring for 15 min, methoxymethyl ether **3.6** (507 mg, 1.35 mmol, 1 eq) was added in one portion. The resulting mixture was stirred for 3 h and THF (15 mL) was added. After cooling to -40 °C, a solution of I_2 (1.03 g, 4.1 mmol, 3 eq) freshly sublimed in THF (4 mL) was added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of K_2CO_3 was added and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.7** as a white solid (662 mg, 1.06 mmol, 78%). Experimental data were in agreement with those reported.[128]

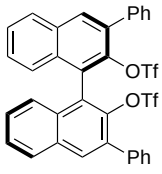
***(R)*-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol (3.8)**



$C_{32}H_{22}O_2$
438,52

A solution of Na_2CO_3 (551 mg, 5.2 mmol, 5.3 eq) in H_2O (2.2 mL) was added to a suspension of diiodide **3.7** (611 mg, 0.98 mmol, 1 eq), $PhB(OH)_2$ (311 mg, 2.5 mmol, 2.6 equiv), and $PdP(PPh_3)_4$ (61 mg, 0.05 mmol, 5.4 mol%) in DME (4 mL). The mixture was degassed by introducing a stream of nitrogen for 15 min and then heated under reflux for 8 h. After cooling, the mixture was diluted with Et_2O and filtered through Celite. After two washes with brine, the conbined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the residue was dissolved in a mixture of THF (4 mL), MeOH (2 mL) and conc. H_2SO_4 (300 µL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.8** as a white solid (353 mg, 0.8 mmol, 82%). Experimental data were in agreement with those reported.[128]

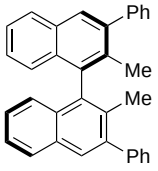
***(R)*-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate) (3.9)**



$C_{34}H_{20}F_6O_6S_2$
702,64

Tf_2O (311 µL, 1.9 mmol, 2.4 eq) was added dropwise to a solution of binol **3.8** (338 mg, 0.77 mmol, 1 eq) and pyridine (183 µL, 2.3 mmol, 3 eq) in CH_2Cl_2 (3 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and poured into ice-cooled 1N HCl. After extraction with CH_2Cl_2, the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and brine and then dried over $MgSO_4$. The crude was purified by flash chromatography (100% CH_2Cl_2) affording **3.9** as a white solid (501 mg, 0.71 mmol, 93%). Experimental data were in agreement with those reported.[129]

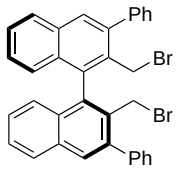
***(R)*-2,2'-dimethyl-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalene (3.10)**



$C_{34}H_{26}$
434,57

To a mixture of **3.9** (300 mg, 0.43 mmol, 1 eq) and $NiCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg, 0.021, 5 mol%) was added dropwise MeMgI (3M in Et_2O, 717 μL, 2.2 mmol, 5 eq) at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was refluxed for 1 day. After cooling to room temperature, the mixture was poured into ice-cooled 1N HCl and filtered through celite to remove the catalyst. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine and finally dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by flash chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.10** as a white solid (176 mg, 0.4 mmol, 94%). Experimental data were in agreement with those reported.[129]

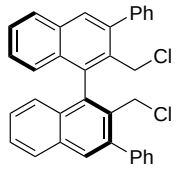
(*S*)-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalene (3.11)



$C_{34}H_{24}Br_2$
592,36

A mixture of **3.10** (2.37 g, 5.45 mmol, 1 eq), *N*-bromosuccinimide (2.13 g, 12 mmol, 2.2 eq), and AIBN (90 mg, 0.55 mmol, 10 mol%) in CCl_4 (30 mL) was refluxed for 3 h. After being cooled to room temperature, this mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by recrystallization from CH_2Cl_2/hexane to give **3.11** as a white solid (2.08 g, 3.51 mmol, 64%). Experimental data were in agreement with those reported.[129]

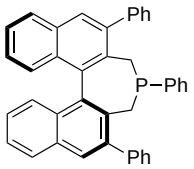
(*S*)-2,2'-bis(chloromethyl)-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalene (3.12)



$C_{34}H_{24}Cl_2$
503,46

A mixture of **3.11** (2.08 g, 3.51 mmol, 1 eq) and LiCl (1.2 g, 28 mmol, 8 eq) in DMF (31 mL) was stirred at room temperature for 6 h. A solution of 1N HCl was added (exothermomic reaction occurred) and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude was purified by recrystallization from CH_2Cl_2/hexane to give **3.12** as a pale yellow solid (1.37 g, 2.7 mmol, 78%). Experimental data were in agreement with those reported.[130]

(*S*)-2,4,6-triphenyl-4,5-dihydro-3*H*-dinaphtho[2,1-*c*:1',2'-*e*]phosphepine (L15)

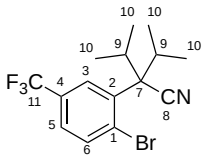


$C_{40}H_{29}P$
540,63

3.12 (440 mg, 0.87 mmol, 1 eq) and a stir bar were added to an oven-dried 300-mL schlenk tube, which was then evacuated and back-filled with nitrogen three times. Anhydrous and degassed THF (35 mL) was added *via* a syringe to this solid. In a glovebox, phenylphosphine (10% in hexane, 1.47 mL, 0.92 mmol, 1.05 eq) was moved to a small schlenk tube, removed from the box and slowly added to the reaction mixture. Sodium hydride (60% in oil, 104 mg, 2.6 mmol, 3 eq) was washed three times with hexane, dried over vacuum and added as a solution in THF to the reaction mixture with a canula. The resulting solution was stirred vigorously overnight at room temperature. ^{31}P NMR and ^{1}H NMR didn't show a complete conversion and additional sodium hydride (60% in oil, 104 mg, 2.6 mmol, 3 eq) were added in the same way than previously reported. The reaction mixture was stirred for 24 h until no more starting material was monitored by ^{31}P NMR and ^{1}H NMR. THF was then evaporated under vacuum. The residue was dissolved in toluene and filtered through a pad of silice (previouly dried) under argon. The filtrate was collected in a schlenk tube and the toluene was evaporated under vacuum (argon line) to provide **L15** as a white powder. The desired phosphepine was immediatly stored in the glovebox. Experimental data were in agreement with those reported.[126]

Compounds **3.14**, **3.15**, 2-bromo-5-fluorophenylacetonitrile, and 2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetonitrile were commercially available or previously synthesised in our group.[49]

2-(2-bromo-5-(trifluoromethyl)phenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.16)



$C_{15}H_{17}BrF_3N$
348,20

LiHMDS (1.06 M in THF, 5.5 mL, 5.8 mmol, 3 eq) was added dropwise to a solution of compound **3.15** (510 mg, 1.9 mmol, 1 eq) in THF (4 mL) at 0 °C. After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (577 μL, 5.8 mmol, 3 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.16** as a white solid (592 mg, 1.7 mmol, 89%). R_f 0.50 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 62-64 °C.

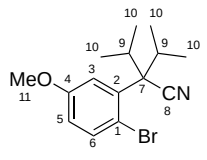
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s br, $1HC_3$), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, $1HC_6$), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, $1HC_5$), 3.06 (s br, $2HC_9$), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 137.9 (C_2), 137.1 (C_6), 130.1 (q, *J* = 131.5 Hz, C_4), 129.0 (C_3), 125.7 (q, *J* = 14.3 Hz, C_5), 123.6 (q, *J* = 270.8 Hz, C_{11}), 121.2 (C_1), 61.0 (C_7), 33.3 ($2C_9$), 20.5 ($4C_{10}$) ppm. CN undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 2975, 2234, 1325, 1125, 1088, 1021, 835 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{17}BrF_3N$ [M^+H] calculated: 348.0569; [M^+H] found: 348.0555.

2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.17)



$C_{15}H_{20}BrNO$
310,23

LiHMDS (1.06 M in THF, 7.4 mL, 7.8 mmol, 4 eq) was added dropwise to a solution of compound **2.46** (440 mg, 1.96 mmol, 1 eq) in THF (4 mL) at 0 °C. After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (780 µL, 7.8 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.17** as a white solid (575 mg, 1.85 mmol, 95%). R_f 0.43 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 83-85 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, $1HC_6$), 7.32 (s br, $1HC_3$), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, $1HC_5$), 3.80 (s, $3HC_{11}$), 3.09 (s br, $2HC_9$), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.82 (d, *J* = 5.5 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

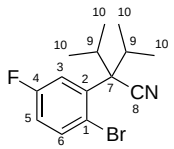
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 158.5 (C_4), 137.8 (C_2), 136.8 (C_6), 119.8 (C_8), 119.1 (C_3), 114.1 (C_5), 111.6 (C_1), 61.5 (C_7), 55.6 (C_{11}), 33.0 ($2C_9$), 20.8 ($4C_{10}$).

IR (neat): υ 2972, 2874, 2360, 2231, 1570, 1465, 1287, 1246, 1051, 802 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{20}BrNO$ [M^+H] calculated: 310.0801; [M^+H] found: 310.0804.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -63.25 ppm.

2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.18)



$C_{14}H_{17}BrFN$
298,19

LiHMDS (1.06 M in THF, 4.4 mL, 4.7 mmol, 3 eq) was added dropwise to a solution of 2-bromo-5-fluorophenylacetonitrile (333 mg, 1.6 mmol, 1 eq) in THF (3 mL) at 0 °C. After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (464 µL, 4.7 mmol, 3 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash

chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.18** as a white solid (421 mg, 1.4 mmol, 91%). R_f 0.50 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 60-61 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, $1HC_6$), 7.48 (s br, $1HC_3$), 6.88 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 3.0 Hz, $1HC_5$), 3.06 ($2HC_9$, s br), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

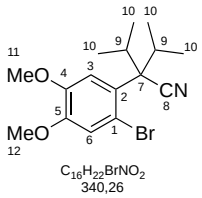
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 161.6 (q, *J* = 247.0 Hz, C_4), 139.2 (C_2), 137.5 (q, *J* = 7.8 Hz, C_6), 120.1 (C_3), 119.4 (C_8), 116.2 (q, *J* = 21.8 Hz, C_5), 115.7 (C_1), 61.1 (C_7), 33.1 ($2C_9$), 20.7 ($4C_{10}$) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -113.85 ppm.

IR (neat): υ 2981, 2937, 2231, 1574, 1459, 1231, 1024, 819 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{14}H_{17}BrFN$ [M^+H] calculated: 298.0601; [M^+H] found: 298.0591.

2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.19)



LiHMDS (1.06 M in THF, 17 mL, 18 mmol, 4 eq) was added dropwise to a solution of 2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetonitrile (1.15 g, 4.5 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) at 0 °C. After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (1.8 mL, 18 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.19** as a white solid (1.19 g, 3.5 mmol, 78%). R_f 0.30 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 76-78 °C.

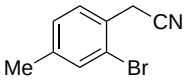
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (s br, $1HC_3$), 7.02 (s, $1HC_6$), 3.87 (s, $3HC_{11}$ or $3HC_{12}$), 3.84 (s, $3HC_{11}$ or $3HC_{12}$), 3.03 (s br, $2HC_9$), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 148.3 (C_4 or C_5), 147.5 (C_4 or C_5), 128.3 (C_2), 120.3 (C_3), 118.7 (C_6), 115.9 (C_8), 110.9 (C_1), 60.5 (C_7), 56.2 (C_{11} or C_{12}), 56.0 (C_{11} or C_{12}), 32.9 ($2C_9$), 20.6 ($4C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2876, 2230, 1501, 1445, 1247, 1217, 1196, 1170, 1024, 779 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{16}H_{22}BrNO_2$ [M^+H] calculated: 340.0907; [M^+H] found: 340.0917.

2-(2-bromo-4-methylphenyl)acetonitrile (3.20)

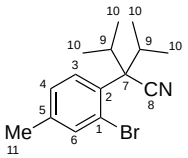


2e2

C_9H_8BrN
210,07

The synthesis of **3.20** was previously described in our group and the corresponding experimental data were in agreement with those reported.[2]

2-(2-bromo-4-methylphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.21)



$C_{15}H_{20}BrN$
294,23

LiHMDS (1.06 M in THF, 13.5 mL, 14.3 mmol, 4 eq) was added dropwise to a solution of compound **3.20** (753 mg, 3.6 mmol, 1 eq) in THF (7 mL) at 0 °C. After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (1.4 mL, 14.3 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (100% CyHex) affording **3.21** as a pale yellow oil (967 mg, 3.3 mmol, 92%). R_f 0.53 (10% EtOAc/CyHex).

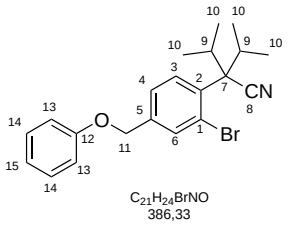
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (s br, $1HC_3$), 7.43 (s, $1HC_6$), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, $1HC_4$), 3.05 (s br, $2HC_9$), 2.29 (s, $3HC_{11}$), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 139.2 (C_2), 136.8 (C_6), 133.4 (C_5), 132.5 (C_3), 128.0 (C_4), 121.3 (C_1), 120.1 (C_8), 60.6 (C_7), 33.2 ($2C_9$), 20.7 ($4C_{10}$), 20.3 (C_{11}) ppm.

IR (neat): υ 2970, 2877, 2231, 1485, 1465, 1389, 1038, 811 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{20}BrN$ [M^+H] calculated: 294.0852; [M^+H] found: 294.0854.

2-(2-Bromo-4-(phenoxymethyl)phenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.22)



NBS (173 mg, 0.97 mmol, 1 eq) and AIBN (34 mg, 0.21 mmol, 0.2 eq) were added to a solution of **3.21** (285 mg, 0.97 mmol, 1 eq) in CCl_4 (5 mL) and the reaction mixture was stirred at reflux for one night. After cooling down to room temperature the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in acetone (10 mL) before phénol (119 mg, 1.26 mmol, 1.3 eq) and K_2CO_3 (268 mg, 1.94 mmol, 2 eq) were added. The réaction mixture was stirred one night at 60 °C. Water was added and extractions with EtOAc were performed. The combined organics were dried over $MgSO_4$ and after filtration the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.22** as a pale yellow solid (168 mg, 0.43 mmol, 45%). R*f* 0.50 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 106.3-107.2 °C.

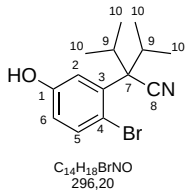
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (s, $1HC_3$), 7.71 (d, *J* = 1.7Hz, $1HC_6$), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, $1HC_4$), 7.27-7.31 (m, $2HC_{Ar}$), 6.95-6.99 (m, $3HC_{Ar}$), 5.01 (s, $2HC_{11}$), 3.09 (m br, $2HC_9$), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, $6HC_{10}$), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8 (C_{12}), 138.6, 135.0, 132.8, 129.7, 126.0, 123.2, 121.6, 119.9, 118.2, 115.1, 68.6 (C_{11}), 60.5 (C_7), 33.2 ($2C_9$), 20.7 ($4C_{10}$) ppm.

IR (neat): 2970, 2876, 2230, 1598, 1494, 1370, 1237, 1037, 751, 689 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{21}H_{24}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 385.1036; [$M^{+\cdot}$] found: 385.1036.

2-(2-bromo-5-hydroxyphenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.23)



$C_{14}H_{18}BrNO$
296,20

A solution of BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 7 mL, 7 mmol, 3 eq) was added dropwise to a solution of compound **3.17** (700 mg, 2.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (11 mL) under argon at 0 °C. The reaction was stirred 30 min at 0 °C and then overnight at room temperature. H_2O was added and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **3.23** as a white solid (601 mg, 2.0 mmol, 90%). R_f 0.20 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 119-121 °C.

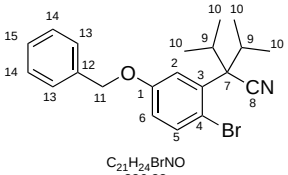
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, $1HC_5$), 7.29 (s br, $1HC_2$), 6.65 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, $1HC_6$), 6.31 (s br, OH), 3.10 (s br, $2HC_9$), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 155.6 (C_1), 137.6 (C_3), 137.3 (C_5), 120.0 (C_8), 119.8 (C_2), 116.6 (C_6), 110.7 (C_4), 61.1 (C_7), 32.9 ($2C_9$), 21.0 ($4C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 3344, 2971, 2360, 2242, 1595, 1425, 1222 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{14}H_{18}{}^{79}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] 295; $C_{14}H_{18}{}^{81}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] 297.

2-(5-(benzyloxy)-2-bromophenyl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.24)



$C_{21}H_{24}BrNO$
386,33

Benzyl bromide (120 µL, 1.0 mmol, 1 eq) was added to a mixture of K_2CO_3 (280 mg, 2.0 mmol, 2 eq) and compound **3.23** (300 mg, 1.01 mmol, 1 eq) in acetone (6 mL). After heating for one night at 50 °C, the reaction mixture was poured into water and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.24** as a white solid (387 mg, 1.0 mmol, 99%). R_f 0.48 (10% EtOAc/CyHex).

Mp: 67-68 °C.

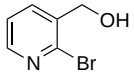
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.32 (m, $7HC_{Ar}$), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, $1HC_6$), 5.09 ($2HC_{11}$, s), 3.14 (s br, $2HC_9$), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.84 (d, *J* = 6.2 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 157.5 (C_1), 137.8 (C_3), 136.8 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{12}), 128.7 ($2CH_{Ar}$), 128.2 (CH_{Ar}), 127.6 ($2CH_{Ar}$), 119.7 (C_2), 115.3 (C_6), 111.2 (C_4), 70.2 (C_{11}), 61.6 (C_7), 32.7 ($2C_9$), 20.9 ($4C_{10}$) ppm. (C_8) CN undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 2975, 2875, 2231, 1568, 1462, 1387, 1289, 1244, 1013, 805, 736, 694 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{21}H_{24}BrNO$ [M^+Na] calculated: 408.0933; [M^+Na] found: 408.0940.

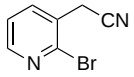
(2-bromopyridin-3-yl)méthanol (3.25)



C_6H_6BrNO
188,02

$NaBH_4$ (73 mg, 1.9 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of 2-bromonicotinaldehyde (300 mg, 1.6 mmol, 1 eq) in MeOH (4 mL) at 0 °C under Argon. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with NH_4Cl and Brine. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum. The residue was used in the next step without further purification (301 mg, 1.6 mmol, 99%). Experimental data were in agreement with those reported.[133]

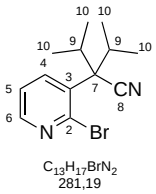
2-(2-bromopyridin-3-yl)acetonitrile (3.26)



$C_7H_5BrN_2$
197,03

PBr_3 (461 µL, 4.9 mmol, 2 eq) was added to a solution of **3.25** (461 mg, 2.5 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (14 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. A saturated solution of $NaHCO_3$ was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After evaporation, the residue obtained was dissolved in dry CH_3CN (19 mL) and TMSCN (980 µL, 7.4 mmol, 3 eq). TBAF (1M in THF, 7.4 mL, 7.4 mmol, 1.3 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at r.t overnight. Then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (25% EtOAc/CyHex) affording **3.26** as a white solid (359 mg, 1.82 mmol, 74% for the two steps). Experimental data were in agreement with those reported.[143]

2-(2-bromopyridin-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.27)



$C_{13}H_{17}BrN_2$
281,19

LiHMDS (1.06 M in THF, 6.6 mL, 7.0 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **3.26** (343 mg, 1.74 mmol, 1 eq) in THF (5 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (792 µL, 7.0 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (20% EtOAc/CyHex) affording **3.27** as a pale yellow oil (400 mg, 1.42 mmol, 82%). R_f 0.23 (10% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, $1HC_6$), 8.05 (s br, $1HC_4$), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, $1HC_5$), 3.13 (s br, $2HC_9$), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

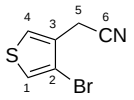
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 50 °C): δ 148.5 (C_6), 140.7 (C_4), 134.6 (C_3), 122.2 (C_5), 119.2 (C_{10}), 60.0 (C_7), 32.8 ($2C_9$), 20.6 ($2C_{10}$), 20.5 ($2C_{10}$) ppm. C_2 (CBr) undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

[143] S. Balieu, K. Toutah, L. Carro, L. Chamoreau, H. Rousselière, C. Courillon, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2876-2880.

IR (neat): υ 2971, 2878, 2231, 1555, 1388, 1044, 799, 740, 724 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{13}H_{17}BrN_2$ [M^+H] calculated: 281.0648; [M^+H] found: 281.0652.

2-(4-bromothiophen-3-yl)acetonitrile (3.28)



C_6H_4BrNS
202,07

NBS (379 mg, 2.13 mmol, 1 eq) and AIBN (71 mg, 0.43 mmol, 0.2 eq) were added to a solution 3-bromo-4-methylthiophene (378 mg, 2.13 mmol, 1 eq) in CCl_4 (10 mL) and the reaction mixture was stirred at reflux for one night. After cooling down to room temperature the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dry CH_3CN (10 mL) and TMSCN (0.4 mL, 3.20 mmol, 1.5 eq). TBAF (1M in THF, 3.2 mL, 3.20 mmol, 1.5 eq) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred 3 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **3.28** as a yellow oil (247 mg, 1.22 mmol, 57%). R*f* 0.27 (10% EtOAc/CyHex).

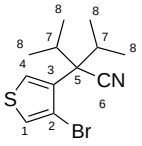
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (dt, *J* = 3.4, 1.0 Hz, $1HC_1$), 7.33 (d, *J* = 3.4 Hz, $1HC_4$), 3.67 (d, *J* = 1.0 Hz, $2HC_5$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 129.5 (C_2), 124.7 (C_4), 124.4 (C_1), 116.9 (C_6), 110.9 (C_3), 19.4 (C_5) ppm.

IR (neat): 3103, 2927, 2253, 1406, 1378, 987, 852, 789 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_6H_4{}^{79}BrNS$ [$M^{+\cdot}$] 201; $C_6H_4{}^{81}BrNS$ [$M^{+\cdot}$] 203.

2-(4-bromothiophen-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (3.29)



$C_{12}H_{16}BrNS$
286,23

LiHMDS (1.06 M in THF, 2.2 mL, 2.34 mmol, 3 eq) was added dropwise to a solution of compound **3.28** (157 mg, 0.78 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C. After stirring for 30 minutes,

isopropyl iodide (0.4 mL, 3.9 mmol, 5 eq) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (2% EtOAc/CyHex) affording **3.29** as a yellow oil (185 mg, 0.65 mmol, 85%). R*f* 0.63 (10% EtOAc/CyHex).

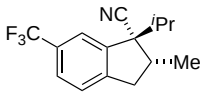
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (d br, *J* = 3.2 Hz, $1HC_4$), 7.33 (d, *J* = 3.2 Hz, $1HC_1$), 2.84 (sept, *J* = 6.7Hz, $2HC_7$), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_8$), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_8$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134.3 (C_3), 127.0 (C_4), 126.7 (C_1), 120.9 (C_6), 109.0 (C_2), 56.9 (C_5), 32.6 ($2C_7$), 19.7 ($2C_8$), 19.5 ($2C_8$) ppm.

IR (neat): 3104, 2970, 2934, 2876, 2232, 1465, 1389, 895, 795 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{15}H_{18}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 285.0177; [$M^{+\cdot}$] found: 285.0181.

1-isopropyl-2-methyl-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.30)



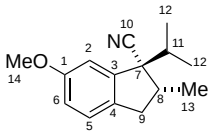
e.r. 79:21

d.r. 24:1

$C_{15}H_{16}F_3N$
267,29

Following general procedure **F** starting from **3.16**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.30** as an incolor oil (39 mg, 0.15 mmol, 81%). Experimental data were in agreement with those reported.[65]

1-isopropyl-6-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.31)



e.r. 81:19

d.r. 24:1

$C_{15}H_{19}NO$
229,32

Following general procedure **F** starting from **3.17**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.31** as an incolor oil (32 mg, 0.14 mmol, 78%). R_f 0.6 (10% EtOAc/CyHex).

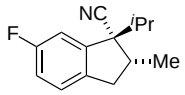
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, $1HC_5$), 6.88 (d, *J* = 2.3 Hz, $1HC_2$), 6.81 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, $1HC_6$), 3.81 (s, $3HC_{14}$), 3.12 (dd, *J* = 15.7, 7.4 Hz, $1HC_9$), 2.71-2.61 (m, $1HC_8$), 2.50 (dd, *J* = 15.7, 3.2 Hz, $1HC_9$), 2.06 (sept, *J* = 6.8, $1HC_{11}$), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, $3HC_{13}$), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (C_1), 142.3 (C_3), 133.6 (C_4), 125.9 (C_5), 121.1 (C_{10}), 115.0 (C_6), 110.5 (C_2), 58.8 (C_7), 55.7 (C_{14}), 39.1 (C_8), 38.5 (C_9), 35.1 (C_{11}), 20.0 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.6 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2231, 1495, 1275, 1204, 1032, 811 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{19}NO$ [M^+H] calculated: 230.1539; [M^+H] found: 230.1536.

6-fluoro-1-isopropyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.32)



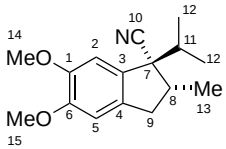
e.r. 82:18

d.r. 23:1

$C_{14}H_{16}FN$
217,28

Following general procedure **F** starting from **3.18**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.32** as an incolor oil (35 mg, 0.16 mmol, 90%). Experimental data were in agreement with those previously reported.[65]

1-isopropyl-5,6-dimethoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.33)



e.r. 81:19

d.r. 12:1

$C_{16}H_{21}NO_2$
259,34

Following general procedure **F** starting from **3.19**, $Pd(OAc)_2$ (5 mol%) and **L11** (20 mol%). Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.33** as an incolor oil (33 mg, 0.13 mmol, 72%). R_f 0.5 (10% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.82 (s, $1HC_2$), 6.70 (s, $1HC_5$), 3.88 (s, $3HC_{14}$), 3.86 (s, $3HC_{15}$), 3.14 (dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, $1HC_9$), 2.67-2.60 (m, $1HC_8$), 2.51 (dd, *J* = 15.8, 3.4 Hz,

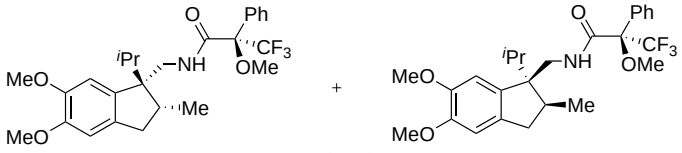
1HC$_9$), 2.06 (sept, *J* = 6.8, 1HC$_{11}$), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3HC$_{13}$), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC$_{12}$), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3HC$_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ 149.9 (C$_6$), 148.6 (C$_1$), 133.8 (C$_4$), 132.5 (C$_3$), 121.5 (C$_{10}$), 107.9 (C$_2$), 107.8 (C$_5$), 58.6 (C$_6$), 56.3 (C$_{14}$), 56.1 (C$_5$), 39.4 (C$_9$), 38.7 (C$_8$), 35.5 (C$_{11}$), 20.2 (C$_{13}$), 18.8 (C$_{12}$), 18.4 (C$_{12}$) ppm.

IR (neat): υ 2965, 2935, 2230, 1500, 1295, 1212, 1091, 780 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z C$_{16}$H$_{21}$NO$_2$ [M$^+$Na] calculated: 282.1465; [M$^+$Na] found: 282.1469.

Enantiomeric ratio of **3.33** was determined by deconvolution of the ^{19}F NMR analysis of the corresponding Mosher amide.



e.r. 81:19

SI=128k TD=512k LB=0.3 Fit type: Lorentzian

Frequency ppm	Width Hz	Intensity	Area	% Lor.
-69.303	2.502	3.057	83.775	100
-69.326	2.557	12.480	349.555	100

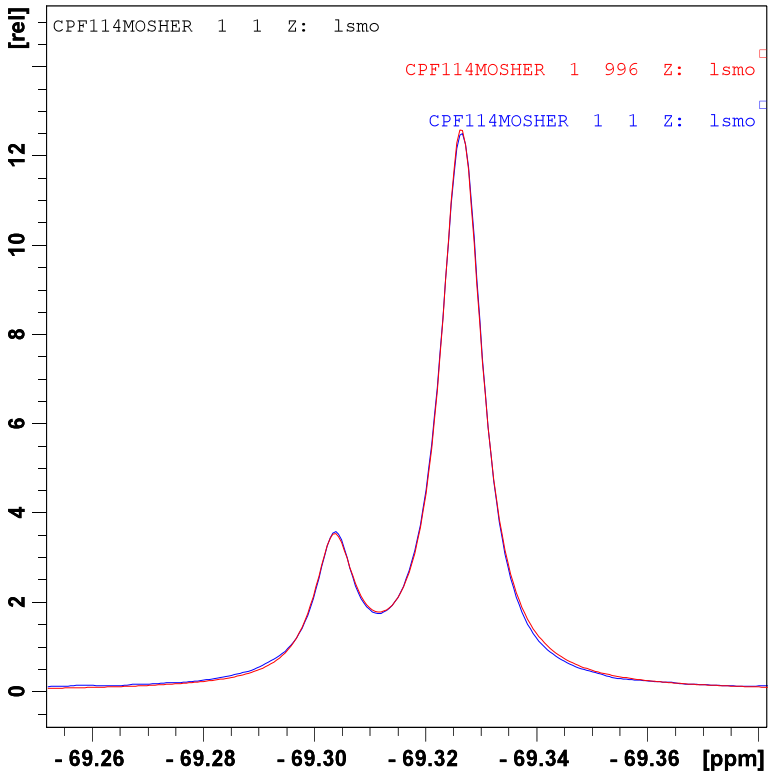
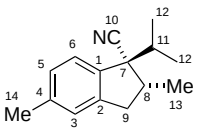


Figure 37. Superposition of the fitted and the experimental lorentzians

1-isopropyl-2,5-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.34)



e.r. 76:24

d.r. 28:1

$C_{15}H_{19}N$
213,32

Following general procedure **F** starting from **3.21**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.34** as an incolor oil (33 mg, 0.15 mmol, 85%). R_f 0.6 (10% EtOAc/CyHex).

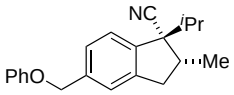
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, $1HC_6$), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, $1HC_5$), 6.94 (s, $1HC_3$), 3.08 (dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, $1HC_9$), 2.62-2.54 (m, $1HC_8$), 2.46 (dd, *J* = 16.1, 3.4 Hz, $1HC_9$), 2.26 (s, $3HC_{14}$), 1.95 (sept, *J* = 6.8, $1HC_{11}$), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, $3HC_{13}$), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.9 (C_2), 138.4 (C_4), 138.1 (C_1), 127.7 (C_5), 125.9 (C_3), 125.2 (C_6), 121.3 (C_{10}), 58.2 (C_7), 39.1 (C_9), 38.9 (C_8), 34.9 (C_{11}), 21.4 (C_{14}), 19.9 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.7 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2933, 2231, 1456, 1389, 811 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{19}N$ [M^+H] calculated: 214.1590; [M^+H] found: 214.1587.

1-Isopropyl-2-methyl-5-(phenoxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.35)



e.r. 82:18

d.r. 16:1

Following general procedure **F** starting from **3.22**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (two runs using 100% CyHex followed by one using 5% EtOAc/CyHex) affording **3.35** as a pale yellow oil (47 mg, 0.15 mmol, 85%). R*f* 0.36 (10% EtOAc/CyHex).

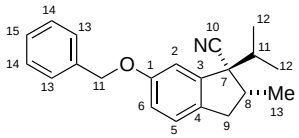
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz), 7.01-7.07 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.27 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.2, 3.3 Hz, 1H), 2.14 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 159.1, 142.5, 141.0, 138.0, 129.7, 126.3, 125.6, 124.5, 121.3, 120.9, 115.2, 70.1, 58.6, 39.3, 39.0, 35.1, 19.9, 18.8, 18.6 ppm.

IR (neat): 2966, 2230, 1598, 1494, 1236, 752, 689 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{21}H_{23}NO$ [M^+Na] calculated: 328.1677; [M^+Na] found: 328.1674.

6-(benzyloxy)-1-isopropyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.36)



e.r. 83:17

d.r. 30:1

$C_{21}H_{23}NO$
305,41

Following general procedure **F** starting from **3.24**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.36** as an incolor oil (41 mg, 0.13 mmol, 75%). R_f 0.5 (10% EtOAc/CyHex).

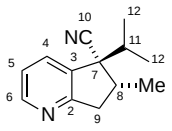
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, *J* = 7.1 Hz, $2HC_{16}$), 7.39 (t, *J* = 7.1 Hz, $2HC_{17}$), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, $1HC_{18}$), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, $1HC_5$), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, $1HC_2$), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, $1HC_6$), 5.09 (d, *J* = 11.6 Hz, $1HC_{14}$), 5.05 (d, *J* = 11.6 Hz, $1HC_{14}$), 3.13 (dd, *J* = 15.7, 7.4 Hz, $1HC_9$), 2.72-2.64 (m, $1HC_8$), 2.52 (dd, *J* = 15.8, 3.2 Hz, $1HC_9$), 2.04 (sept, *J* = 6.8, $1HC_{11}$), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1 (C_1), 142.3 (C_4), 137.0 (C_{15}), 133.9 (C_3), 128.7 ($2C_{17}$), 128.1 (C_{18}), 127.7 ($2C_{16}$), 126.0 (C_5), 121.1 (C_{10}), 115.9 (C_6), 111.7 (C_2), 70.5 (C_{14}), 58.7 (C_7), 39.2 (C_8), 38.4 (C_9), 35.0 (C_{11}), 20.0 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.6 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2967, 2934, 2875, 2360, 2231, 1736, 1609, 1495, 1239, 1023, 734, 696 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{11}H_{13}NO_2$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 305.1774; [$M^{+\cdot}$] found: 305.1778.

5-isopropyl-6-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridine-5-carbonitrile (3.37)



e.r. 90:10

d.r. 29:1

$C_{13}H_{16}N_2$
200,28

Following general procedure **F** starting from **3.27**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.37** as an incolor oil (34 mg, 0.17 mmol, 95%). R_f 0.2 (10% EtOAc/CyHex).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (d, *J* = 4.8 Hz, $1HC_6$), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, $1HC_4$), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, $1HC_5$), 3.31 (dd, *J* = 17.5, 8.2 Hz, $1HC_9$), 2.74-2.66 (m, $2HC_{8,9}$), 2.03 (sept, *J* = 6.8, $1HC_{11}$), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

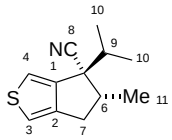
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162.9 (C_2), 150.2 (C_6), 134.6 (C_3), 133.5 (C_4), 121.8 (C_5), 120.2 (C_{10}), 57.1 (C_7), 40.7 (C_9), 36.9 (C_8), 35.0 (C_{11}), 20.0 (C_{13}), 18.6 (C_{12}), 18.5 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2969, 2876, 2233, 1578, 1426, 798, 733 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{13}H_{16}N_2$ [$M^{+}H$] calculated: 201.1386; [$M^{+}H$] found: 201.1386.

Method description for the enantiomeric excess determination of **3.37** using chiral HPLC analysis : HPLC MERCK-HITASHI D-7000 with UV detector L7400, HPLC chiral column LUX Cellulose 3 (Phenomenex), Heptane (0.05% NEt_3) : EtOH (0.05% NEt_3) 99:1, 254nm, 0.5 mL/min.

4-isopropyl-5-methyl-5,6-dihydro-4*H*-cyclopenta[*c*]thiophene-4-carbonitrile (3.38)



e.r. 90:10

d.r. 31:1

Following general procedure **F** starting from **3.29**. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (two runs using 100% CyHex followed by one using 5% EtOAc/CyHex) affording a mixture of inseparable diastereoisomers **3.38** as a pale yellow oil (28 mg, 0.13 mmol, 75%). R*f* 0.45 (10% EtOAc/CyHex).

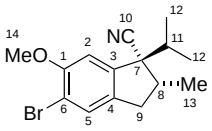
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, $1HC_3$), 6.83 (s br, $1HC_4$), 2.87-2.96 (m, $2HC_7$), 2.39-2.47 (m, $1HC_6$), 2.03 (sept, *J* = 6.8 Hz, $1HC_9$), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, $3HC_{11}$), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{10}$), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.2 (C_1 or C_2), 145.0 (C_1 or C_2), 120.4 (C_8), 118.5 (C_3), 116.0 (C_4), 53.9 (C_5), 46.2 (C_7), 34.1 (C_9), 33.8 (C_6), 19.3 (C_{11}), 19.2 (C_{10}), 18.5 (C_{10}) ppm.

IR (neat): 2966, 2360, 2232, 1465, 1389, 829, 780 cm^{-1}.

HRMS (EI): m/z $C_{15}H_{18}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] calculated: 205.0920; [$M^{+\cdot}$] found: 205.0917.

5-bromo-1-isopropyl-6-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-1-carbonitrile (3.41)



$C_{15}H_{18}BrNO$
308,21

Bromine (15 µL, 0.3 mmol, 1 eq) was added dropwise to a solution of **3.31** (68 mg, 0.3 mmol, 1 eq) and sodium acetate (27 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq) in acetic acid (1 mL) at room temperature. After one hour, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ and H_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$.

After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording **3.41** as a white solid (61 mg, 0.2 mmol, 66%). R_f 0.32 (10% EtOAc/CyHex).

X-Ray structure was determined after recrystalisation from CH_2Cl_2/*n*-pentane.

Mp: 75-77 °C.

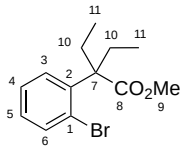
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (s, $1HC_5$), 6.88 (s, $1HC_2$), 3.90 (s, $3HC_{14}$), 3.14 (dd, *J* = 15.9, 7.5 Hz, $1HC_9$), 2.72-2.64 (m, $1HC_8$), 2.51 (dd, *J* = 15.9, 3.2 Hz, $1HC_9$), 2.06 (sept, *J* = 6.8, $1HC_{11}$), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, $3HC_{13}$), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, $3HC_{12}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155.5 (C_1), 141.7 (C_3), 135.1 (C_4), 130.0 (C_5), 120.7 (C_{10}), 112.7 (C_6), 109.2 (C_2), 59.0 (C_7), 59.8 (C_{14}), 39.2 (C_8), 38.5 (C_9), 35.3 (C_{11}), 20.0 (C_{13}), 18.8 (C_{12}), 18.5 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2959, 2873, 2231, 1601, 1481, 1388, 1281, 1300, 1042 cm^{-1}.

HRMS (ESI): m/z $C_{15}H_{18}BrNO$ [M^+Na] calculated: 330.0464; [M^+Na] found: 330.0464.

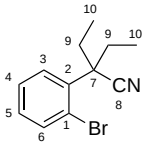
methyl 2-(2-bromophenyl)-2-ethylbutanoate (3.43)



$C_{13}H_{17}BrO_2$
285,18

LiHMDS (1.06 M in THF, 35.8 mL, 37.9 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **3.42** (2.17 g, 9.5 mmol, 1 eq) in THF (15 mL). After stirring for 20 minutes, ethyl iodide (3.05 mL, 37.9 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **3.43** as white solid (1.94 g, 6.8 mmol, 72%). Experimental data were in agreement with those reported.[45]

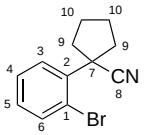
2-(2-bromophenyl)-2-ethylbutanenitrile (3.46)



$C_{12}H_{14}BrN$
252,15

LiHMDS (1.06 M in THF, 30 mL, 29.2 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **3.14** (1.43 g, 7.3 mmol, 1 eq) in THF (15 mL). After stirring for 20 minutes, ethyl iodide (2.3 mL, 29.2 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **3.46** as a pale yellow oil (1.51 g, 6.0 mmol, 82%). Experimental data were in agreement with those reported.[45]

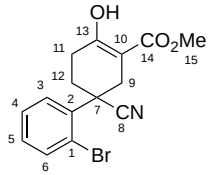
1-(2-bromophenyl)cyclopentanecarbonitrile (3.49)



$C_{12}H_{12}BrN$
250,13

LiHMDS (1.06 M in THF, 7 mL, 7.5 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of **3.14** (500 mg, 2.5 mmol, 1 eq) in THF (30 mL). After stirring for 20 minutes, alkyl bromide (296 µL, 2.5 mmol, 1 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (10% EtOAc/CyHex) affording **3.49** as a pale yellow oil (565 g, 2.26 mmol, 90%). Experimental data were in agreement with those reported.[45]

methyl 5-(2-bromophenyl)-5-cyano-2-oxocyclohexanecarboxylate (3.52)



$C_{15}H_{14}BrNO_3$
336,18

Methyl acrylate (531 µL, 5.9 mmol, 2.3 eq) was added to a mixture of **3.14** (500 g, 2.6 mmol, 1 eq) and KO^{t}Bu (662 mg, 5.9 mmol, 2.4 eq) in THF (10 mL) at 0 °C. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the residue **3.52** (395 mg, 1.18 mmol, 45%) was used in the next step without further purification.

Mp: 139-140 °C.

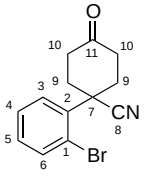
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.24 (s, OH), 7.70 (dd, *J* = 5.9, 1.3 Hz, $1HC_6$), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, $1HC_3$), 7.36 (td_{ap}, *J* = 8.0, 1.4 Hz, $1HC_4$), 7.23 (td_{ap}, *J* = 5.9, 1.2 Hz, $1HC_5$), 3.80 (s, $3HC_{15}$), 3.39 (d, *J* = 16.6 Hz, $1HC_9$), 2.79 (d, *J* = 15.2 Hz, $1HC_9$), 2.79-2.76 (m, $1HC_{12}$), 2.58-2.45 (m, $2HC_{11}$), 2.44-2.37 (m, $1HC_{12}$)ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0 (C_{14}), 170.8 (C_{13}), 136.1 (C_2), 136.1 (C_6), 130.2 (C_5), 128.2 (C_4), 127.9 (C_3), 122.9 (C_1), 120.6 (C_4), 94.6 (C_{10}), 52.0 (C_{15}), 41.0 (C_7), 32 .2 (C_9), 29.8 (C_{11}), 26.8 (C_{12}) ppm.

IR (neat): υ 2956, 1654, 1440, 1285, 1215, 819, 761 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{15}H_{14}{}^{79}BrNO_3$ [$M^{+\cdot}$] (-CO_2Me) 277; $C_{15}H_{14}{}^{81}BrNO_3$ [$M^{+\cdot}$] (-CO_2Me) 279.

1-(2-bromophenyl)-4-oxocyclohexanecarbonitrile (3.53)



$C_{13}H_{12}BrNO$
278,14

NaCl (327 mg, 5.6 mmol, 5 eq) and water (100 µL, 5.6 mmol, 5 eq) were added to a solution af compound **3.52** (374 mg, 1.11 mmol, 1 eq) in DMSO (5 mL). The resulting mixture was

stirred overnight at 160 °C. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (25% EtOAc/CyHex) affording **3.53** as a white solid (199 mg, 0.69 mmol, 62%).

Mp: 92-93 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, $1HC_6$), 7.44 (td_{ap}, *J* = 8.0, 1.8 Hz, $1HC_4$), 7.39 (td_{ap}, *J* = 8.0, 1.4 Hz, $1HC_5$), 7.26 (td_{ap}, *J* = 7.3, 1.8 Hz, $1HC_3$), 3.04-2.88 (m, $4HC_9$), 2.64-2.58 (m, $2HC_{10}$), 2.37-2.58 (m, $2HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 207.1 (C_{11}), 135.9 (C_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 119.5 (C_8) ppm.

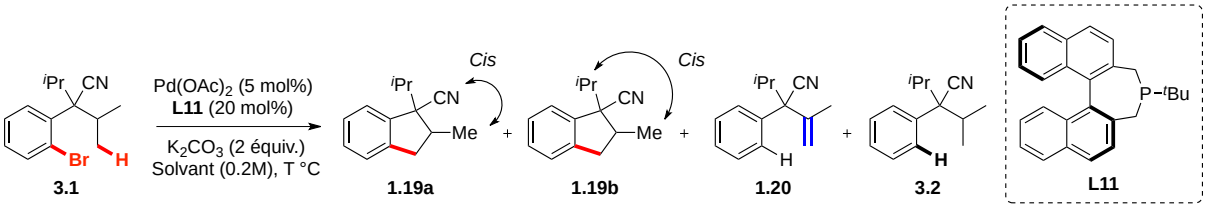
IR (neat): υ 3069, 2963, 1710, 1408, 1185, 1021, 760 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{13}H_{12}{}^{79}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] 277; $C_{13}H_{12}{}^{79}BrNO$ [$M^{+\cdot}$] 279.

3.6. ANNEXE

Concernant la synthèse énantiosélectives de composés indanique, le Dr. N. Martin a évalué plus en détails l'influence de divers solvants ainsi que la nature de la source de palladium sur les sélectivités de la réaction. Les résultats obtenus à l'issu de cette étude sont resumés dans les tableaux qui suivent.

Tableau 27. Influence de la nature du solvent sur la synthèse énantiosélective d'indanes

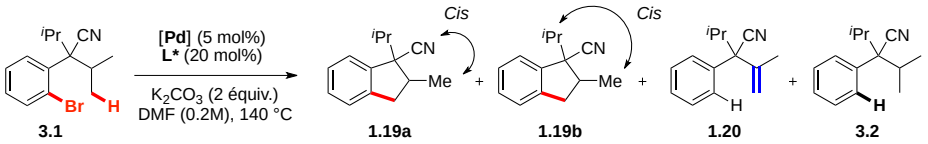


3.1 — 1.19a — 1.19b — 1.20 — 3.2 — L11

entrée	Solvant	T°C	Conversion[b]	Rdt[b] 1.19a+1.19b	1.19a:1.19b:1.20:3.2[a]	r.d.[c]	r.e.[d]
1	NMP	140 °C	100%	64%	3.1:0.4:0.2:1	8:1	76.3:23.7
2	DMA	140 °C	100%	80%	54.1:7.3:3.3:1	7.4:1	77.4:22.6
3	Toluene	140 °C	81%	56%	93.6:23.4:9.1:1	4:1	71.8:28.2
4[e]	Mesitylene	140 °C	100%	76%	32.5:9.4:2.4:1	3.5:1	69.4:30.6
5	Mesitylene	140 °C	100%	77%	36.7:10.4:3.8:1	3.5:1	66.7:33.3
6	1,4 -Dioxane	110 °C	95%	78%	28.8:6.6:1:1	4.4:1	74.6:25.4
7	DMSO	140 °C	100%	84%	46.6:2.3:1.4:1	20:1	78.9:21.1

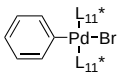
[a] Ratios estimés par GC/MS.
[b] Rendements et conversions déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[c] Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN ^{1}H
[d] Ratios énantiomériques déterminés par RMN ^{19}F des amides de Mosher correspondants.
[e] Avec 30 mol% d'acide pivalique.

Tableau 28. Influence de la nature de la source de palladium sur la synthèse énantiosélective d'indanes



entrée	[Pd] (mol%)	L*	T°C	Conversion[b]	Rdt[b] 1.19a+1.19b	1.19a:1.19b:1.20:3.2[a]	r.d.[c]	r.e.[d]
1	Pd_2dba_3 (2.5)	L11	140 °C	100%	43%	29.7:1.5:30.5:1	20:1	-
2	$Pd(TMEDA)(Me)_2$ (5)	L11	140 °C	100%	28%	31.3:1.5:54.1:1	21:1	-
3	$[PdCl(cinnamyl)]_2$ (2.5)	L11	140 °C	81%	24%	18.8:1:46:1	19:1	-
4	$Pd(cod)(CH_2SiMe_3)_2$ (5)	L11	140 °C	100%	11%	1.8:0.13:11.4:1	14:1	-
5	$Pd(TFA)_2$ (5)	L11	120 °C	96%	33%	21:1:30:2	21:1	-
6	$[Pd]_2$* (5)	-	140 °C	95%	17%	10.2:0.3:40.1:1	30:1	-
7	$[Pd]_1$* (5)	-	140 °C	100%	16%	6.1:0.27:25.2:1	23:1	-
8[e]	$[Pd]_1$* (5)	-	140 °C	100%	78%	215:22.7:26.4:1	9.5:1	69:31
9[e]	$[Pd]_2$* (5)	-	140 °C	100%	76%	125:8.6:21.3:1	14.5:1	60:40
10[f]	$[Pd]_1$* (5)	-	140 °C	100%	74%	82.7:6.1:18.2:1	13:1	62.5:37.5

$[Pd]_1$* : 

$[Pd]_2$* : 

[a] Ratios estimés par GC/MS.
[b] Rendements et conversions déterminés par GC/MS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[c] Ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN ^1H
[d] Ratios énantiomériques déterminés par RMN ^{19}F des amides de Mosher correspondants.
[e] Avec 30 mol% de PivOH.
[f] Avec 30 mol% de KOAc.

La structure du complexe $[Pd]_2$*, synthétisé au laboratoire par Le Dr. Jazzar, a été déterminée par diffraction des rayons X (Figure 38).

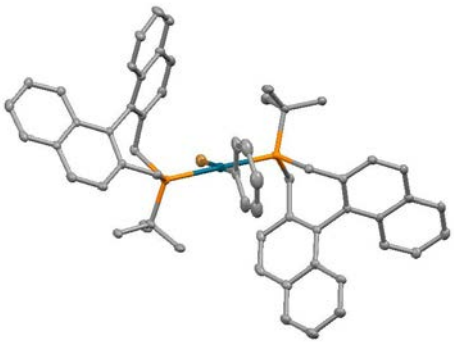


Figure 38. Structure déterminée par diffraction des rayons X du complexe $[Pd]_2$*

4. ARYLATION C(sp^3)-H DESHYDROGENANTE INTRAMOLECULAIRE PD^{II}-CATALYSEE

Lors de l'introduction de ce manuscrit, nous avons mis en évidence les différentes stratégies de métallation rapportées dans le contexte de l'activation C(sp^3)-H (Schéma 4). Les travaux de thèse présentés au cours des chapitres précédents concernent l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire, initiée par une étape d'addition oxydante et catalysée par un complexe de Pd^0 (Schéma 175, voie A). Notre attention s'est alors portée vers le développement d'une méthodologie permettant l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire, catalysée cette fois par un complexe de Pd^{II} (Schéma 175, voie B). Dans ce cas, la palladation n'est pas initiée par une étape d'addition oxydante, mais par une première étape d'activation C-H.[144] L'absence d'atome d'halogène permettrait un accès plus rapide aux précurseurs réactionnels, et fait de cette stratégie une approche plus économe en atome.

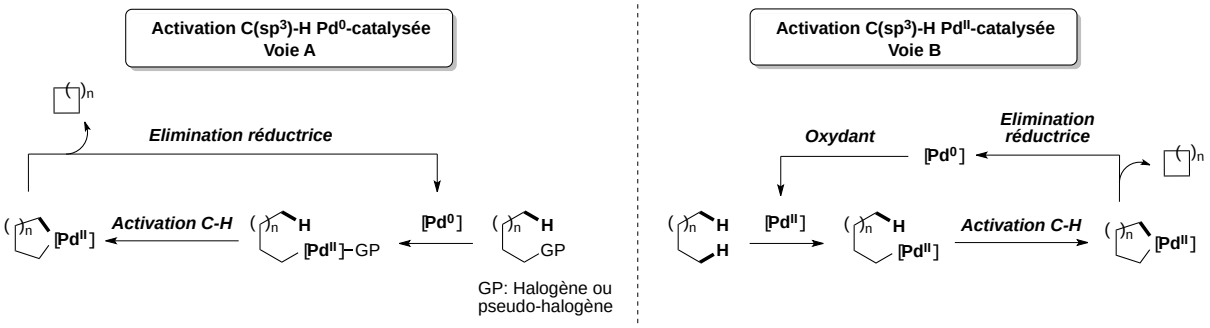


Schéma 175. Activation C(sp^3)-H Pd^0-catalysée *vs* Activation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée

Par ailleurs, l'espèce Pd^0 générée après l'étape d'élimination réductrice doit être réoxydée en Pd^{II} afin de rendre ce processus catalytique. Une des difficultés majeures de ce projet réside dans l'utilisation de conditions oxydantes qui ne sont pas compatibles avec l'utilisation de phosphines alkyles, pourtant particulièrement efficaces pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire.

[144] C. Yeung, V. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292.

4.1. CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

4.1.1. Synthèse de dérivés pyrroliques par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée

Les travaux précurseurs dans ce domaine ont été rapportés par le groupe de K. Fagnou et concernent l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de dérivés de type pyrrole (Schéma 176).[145] Pour cela, le système catalytique le plus performant combine l'utilisation d'une quantité catalytique de $Pd(OAc)_2$ et de base, avec l'acide pivalique pour solvant de la réaction.

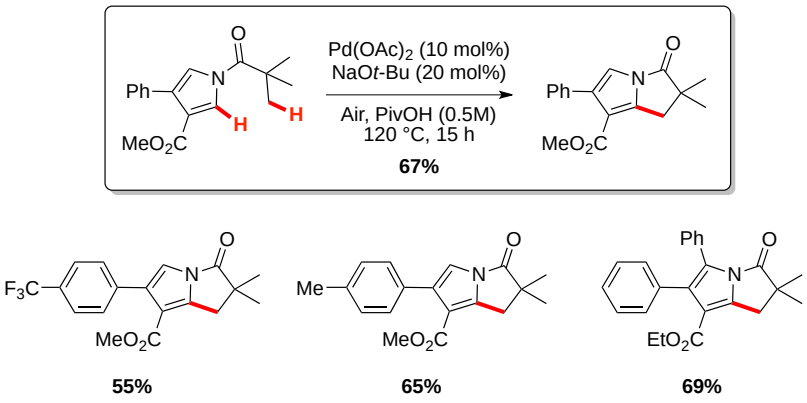


Schéma 176. Synthèse de dérivés pyrroliques par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée

Cependant, le champ d'application de la réaction se limite aux pyrroles substitués en C-3 par un aromatique et en C-4 par un groupement électroattracteur. En l'absence de l'un de ces groupements, les conditions réactionnelles présentées précédemment ne s'avèrent pas suffisamment efficaces pour la formation du produit de cyclisation (Figure 39).

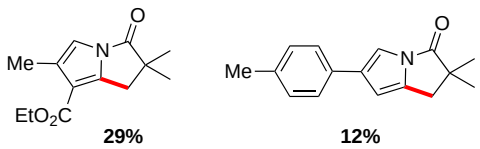


Figure 39. Limitations rencontrées lors de l'absence du groupement aromatique en C-3 ou de la fonction ester en C-4

Le mécanisme proposé implique une première étape de palladation réversible en position C-2 du noyau pyrrole. Le groupement ester peut stabiliser l'espèce palladée en se coordinant au métal, favorisant ainsi l'étape cinétiquement déterminante d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire. Il s'en suit l'élimination réductrice qui conduit au produit de cyclisation.

[145] B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008,** *27,* 4841-4843.

L'oxygène permet la réoxydation du Pd^0 en Pd^{II} ce qui rend ce processus catalytique (Schéma 177).

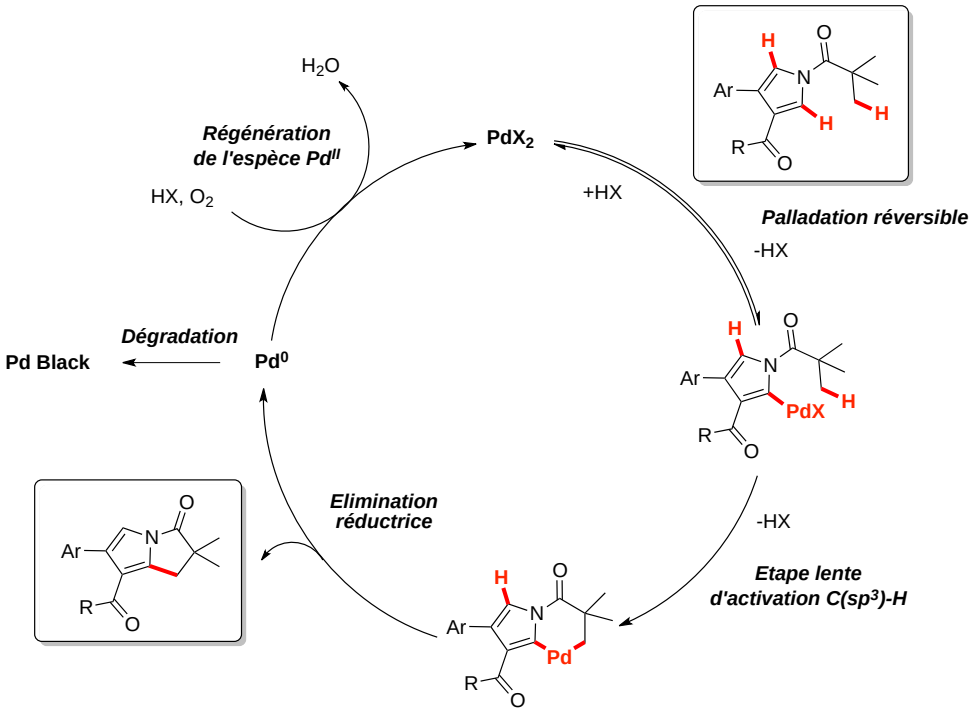


Schéma 177. Mécanisme proposé pour la synthèse de dérivés pyrroliques par arylation C(sp^3)-H deshydrogénante

Les travaux qui suivent ont également permis la construction de motifs hétérocycliques par activation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée. Ces différents procédés catalytiques sont initiés par la métallation d'une fonction amide ou acide carboxylique.

4.1.2. Synthèse d'indolines par amidation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée.

L'équipe de Glorius a rapporté la synthèse de composés de type indoline impliquant la formation de la liaison C-N par amidation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée (Schéma 178).[146] Dans ce cas, l'acétate d'argent s'est avéré être l'oxydant le plus performant. Par ailleurs, l'emploi d'une base carbonatée dans un solvant apolaire constitue un des paramètres déterminants du succès de la réaction. Cette méthodologie s'applique efficacement à des précurseurs réactionnels diversement substitués sur le noyau aromatique.

[146] J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892-6895.

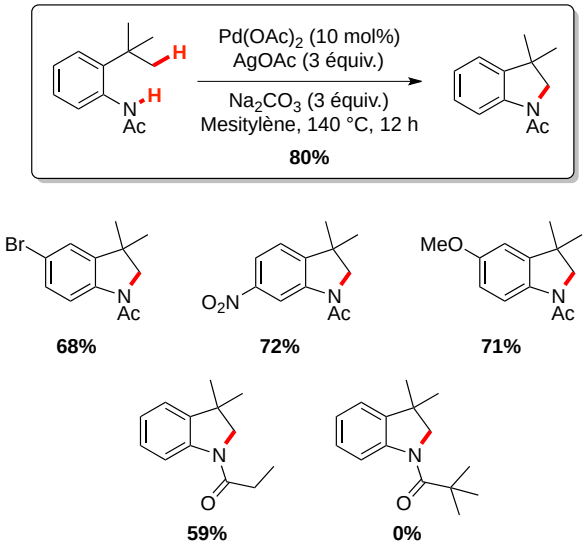


Schéma 178. Synthèse d'indolines par amidation C(sp^3)-H deshydrogénante intramoléculaire

Selon le mécanisme proposé, le palladacycle obtenu après l'étape d'amidation C(sp^3)-H peut conduire directement à l'indoline par élimination réductrice. Une autre alternative envisagée consiste en l'oxydation du Pd^{II} en Pd^{IV} facilitant ainsi l'étape d'élimination réductrice du Pd^{II} pour former le composé cyclique correspondant (Schéma 179).

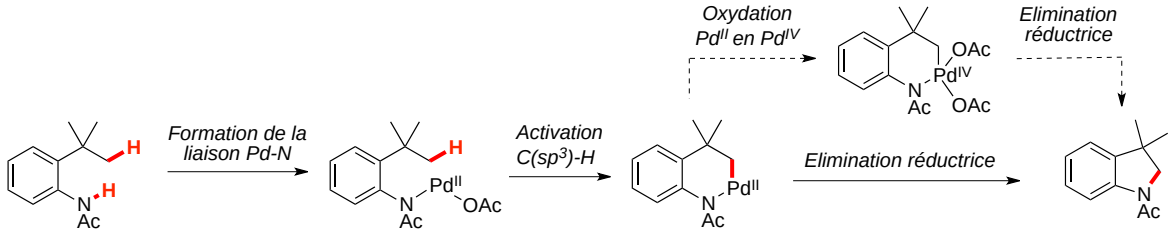


Schéma 179. Mécanismes proposés pour la synthèse d'indolines par amidation C(sp^3)-H intramoléculaire

4.1.3. Synthèse de benzolactones par activation C(sp^3)-H deshydrogénante Pd^{II}-catalysée

Dans ce même contexte, l'équipe de Ruben Martin propose une alternative aux synthèses classiques de benzolactones par activation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée (Schéma 180).[147] Comme l'ont décrit précédemment Yu et ses collaborateurs,[98,99] l'utilisation de ligands dérivés d'aminoacides **L1** et **L2** augmente significativement les performances du système catalytique. Par ailleurs, l'emploi d'un sel d'argent comme oxydant ne conduit pas au sous-produit de décarboxylation malgré les travaux rapportés dans la littérature du domaine.[148] Enfin, ce système catalytique s'avère plus performant que celui rapporté par le

[147] P. Novak, A. Correa, J. Gallardo-Donaire, and R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236-12239.
[148] J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176-7178.

groupe de D. Sames, où les conditions optimisées impliquent l'utilisation d'une quantité catalytique de platine.[149]

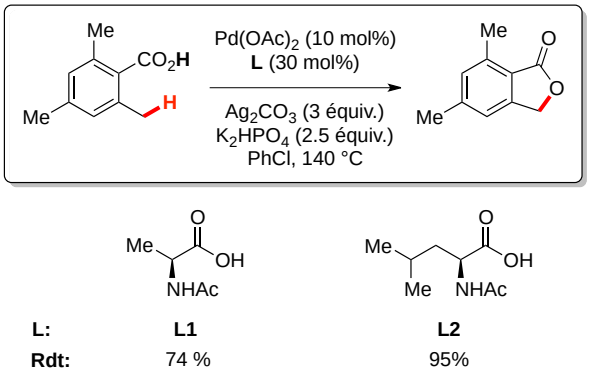


Schéma 180. Optimisation de la structure du ligand pour la synthèse de benzolactones

Les conditions réactionnelles optimisées s'appliquent à un large pannel d'acides carboxyliques diversement substitués sur le noyau aromatique, dont quelques exemples sont représentés ci-dessous (Schéma 181).

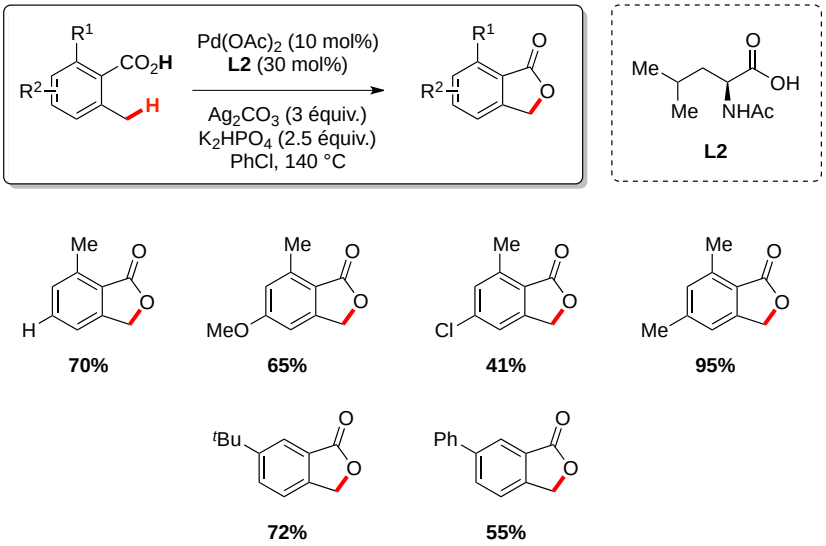


Schéma 181. Synthèse de benzolactones par activation C(sp^3)-H deshydrogénante intramoléculaire Pd^{II}-catalysée

D'après R. Martin et ses collaborateurs, une première étape de transmétallation du sel d'argent **A** conduit à l'espèce palladée **B**. L'étape d'activation C(sp^3)-H intramoléculaire à laquelle succède l'élimination réductrice permet la formation de la benzolactone **D**. Les auteurs excluent dans ce cas la possibilité d'un mécanisme impliquant des espèces catalytiques de type Pd^{IV} (Schéma 182).

[149] B. D. Dangel, J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149-8150.

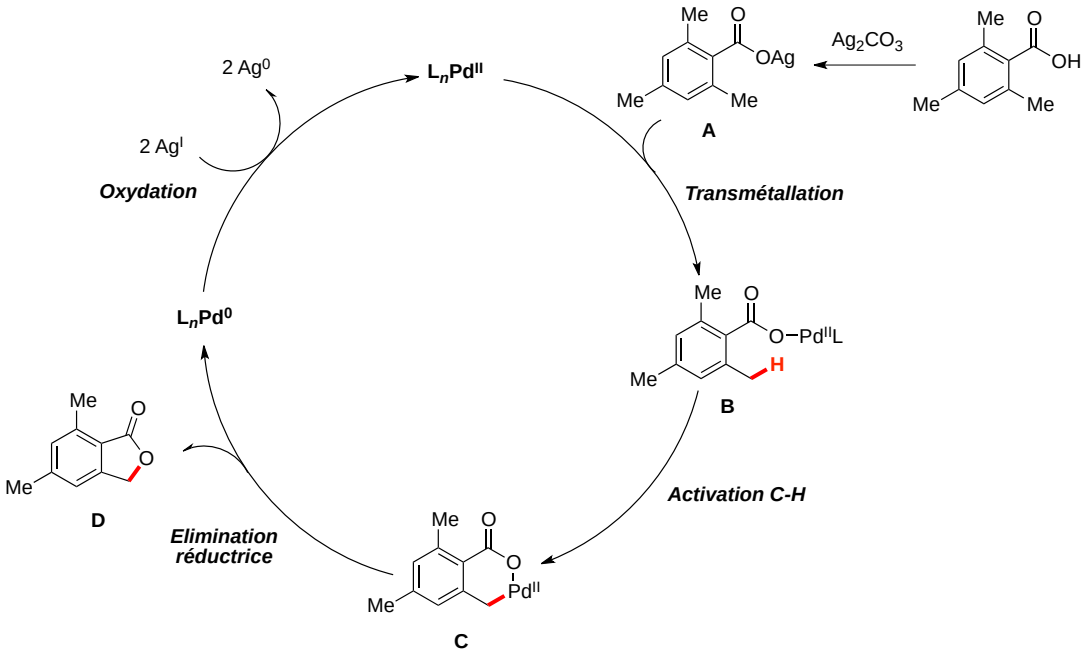


Schéma 182. Mécanisme proposé pour la synthèse de benzolactones

4.2. ARYLATION C(SP^3)-H DESHYDROGENANTE INTRAMOLECULAIRE DE THIOPHENES CATALYSEE PAR UN COMPLEXE DE PD^{II}

4.2.1. Objectif

A la vue de cette étude bibliographique, il apparaît clairement que peu de travaux ont été rapportés concernant l'activation C(sp^3)-H deshydrogénante intramoléculaire catalysée par un complexe de Pd^{II}. Etant donnée notre expertise dans le domaine de la formation de dérivés thiophéniques par double arylation C-H de dérivés chlorés (Schéma 183, Voie A), nous avons envisagé la synthèse de ces mêmes composés par activation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée (Schéma 183, Voie B). Dans ce cas, la métallation n'est pas dirigée par l'étape d'addition oxydante, mais par une étape de palladation C(sp^2)-H du thiophène, suivie de l'arylation C(sp^3)-H qui conduirait au produit désiré.

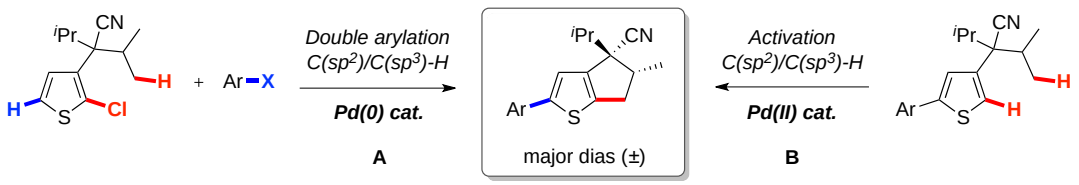
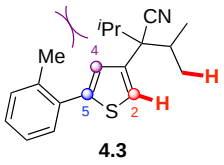


Schéma 183. Différentes voies d'accès aux dérivés thiophéniques

4.2.2. Choix du précurseur réactionnel

Afin de mener à bien cette étude, notre attention s'est portée vers le précurseur réactionnel **4.3** (Figure 40).



4.3

Figure 40. Choix du précurseur réactionnel pour l'optimisation

Plusieurs raisons nous ont amené à considérer le thiophène fonctionnalisé **4.3** comme un bon point de départ de notre optimisation. La position C-5 étant bloquée par l'introduction d'un noyau aromatique, une seule des deux positions les plus activées du noyau thiophène est disponible pour l'étape de palladation. De plus, une éventuelle métallation en C-4 semble difficile du fait de l'encombrement stérique associé à cette position. Enfin, d'après les travaux précédemment décrits au laboratoire, il est possible de réaliser l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de l'analogue chloré en C-2, ce qui conforte notre idée quant à la faisabilité de l'arylation C(sp^3)-H du précurseur non-halogéné.

Le précurseur réactionnel **4.3** choisi pour cette étude a été synthétisé en quatre étapes à partir du 3-méthylthiophène (Schéma 184). Une première étape de bromation radicalaire, suivie d'une étape de cyanation, conduit au thiophène fonctionnalisé **4.1**. La diisopropylation de ce dernier, et enfin l'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire du noyau thiophène dans des conditions décrites par Fagnou,[79] permet l'obtention du produit désiré avec un rendement global de 33%.

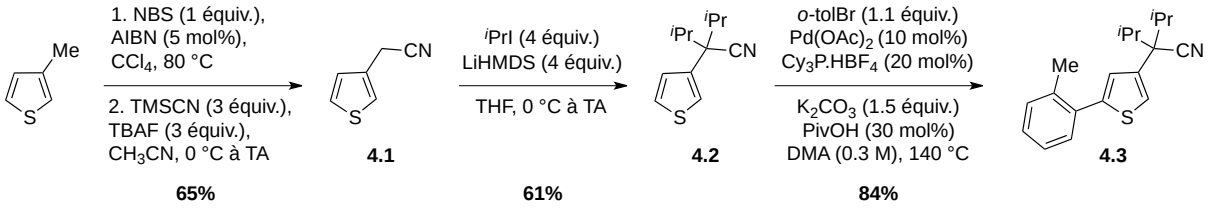


Schéma 184. Séquence réactionnelle permettant la synthèse du précurseur 4.3

Lors des travaux réalisés au laboratoire concernant la synthèse énantiosélective d'indanes par arylation C(sp^3)-H asymétrique, une réaction sans ligand a été mise en évidence, permettant la formation du composé indanique avec 64% de rendement à 95 °C (Tableau 19, entrée 4). Par ailleurs, les conditions oxydantes requises pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur **4.3** ne sont pas compatibles avec l'utilisation de trialkylphosphines. De ce fait, il

serait intéressant d'étudier l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de l'analogue bromé **4.4** sans ligand. Ceci validerait la faisabilité de l'arylation intramoléculaire du précurseur **4.3** malgré l'absence de phosphine dans les conditions oxydantes utilisées. Pour cela, le précurseur **4.4** a été synthétisé quantitativement par bromation électrophile du thiophène **4.3** (Schéma 185).

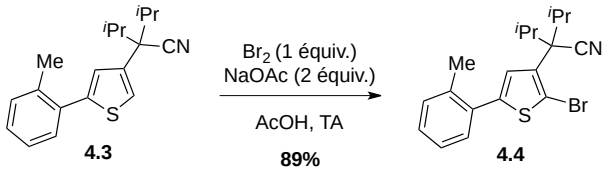


Schéma 185. Synthèse de l'analogue bromé 4.4

L'engagement en réaction du précurseur **4.4**, dans les conditions optimisées au laboratoire, conduit au produit indanique avec un rendement de 83% et une diastéréosélectivité de 4:1 (Schéma 186).

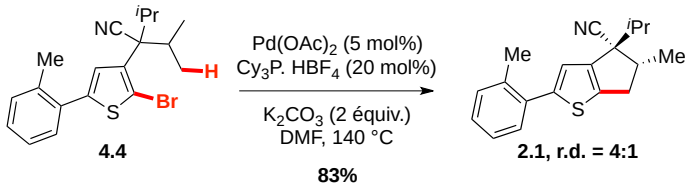


Schéma 186. Arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur bromé 4.4

En revanche, la mise en réaction de ce substrat dans des conditions similaires, en l'absence de ligand, ne permet pas la formation du produit de cyclisation (Schéma 187).

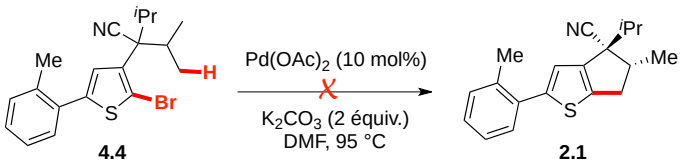


Schéma 187. Tentative d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur 4.4 en l'absence de ligand

Ce résultat ne permet pas d'apporter des informations complémentaires, quant à la faisabilité de l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur **4.3**, dans les conditions oxydantes requises.

Afin de mettre en œuvre cette réaction, une étude bibliographique sur les couplages deshydrogénants intermoléculaires de dérivés thiophéniques, catalysés par un complexe de Pd^{II}, apparaît intéressante.

4.2.3. Couplages deshydrogénants de dérivés thiophéniques Pd^{II}-catalysée

Dans ce contexte, les travaux du groupe de A. Mori ont permis la construction d'oligothiophènes dans des conditions oxydantes pallado-catalysées.[150,151] Celles-ci impliquent l'utilisation stœchiométrique de fluorure d'argent comme promoteur pour l'étape de palladation, et également comme oxydant du palladium. Cette méthodologie s'applique à la fois au motif thiazole et aux thiophènes diversement substitués par des groupements donneurs ou électro-attracteurs (Schéma 188).

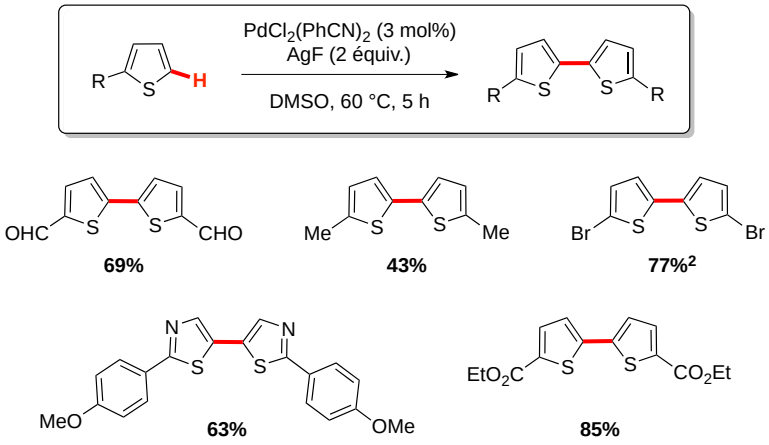


Schéma 188. Homocouplage de dérivés thiophéniques par activation C(sp^2)-H Pd^{II}-catalysée

Dans des conditions similaires, l'équipe de X. Zhang a rapporté le couplage oxydant du perfluorobenzène avec des dérivés hétérocycliques tels que le thiophène ou le furane (Schéma 189).[152] Les conditions sont assez similaires à celles décrites précédemment avec notamment l'utilisation d'un sel d'argent comme oxydant du palladium. Par ailleurs, l'ajout de DMSO comme co-solvant a constitué un facteur déterminant de la réaction. Ce dernier peut avoir un rôle de ligand du palladium et également prévenir d'une éventuelle dégradation du Pd^0 en palladium black.

[150] K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074-5075.
[151] M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10930-10933.
[152] C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12850-12852.

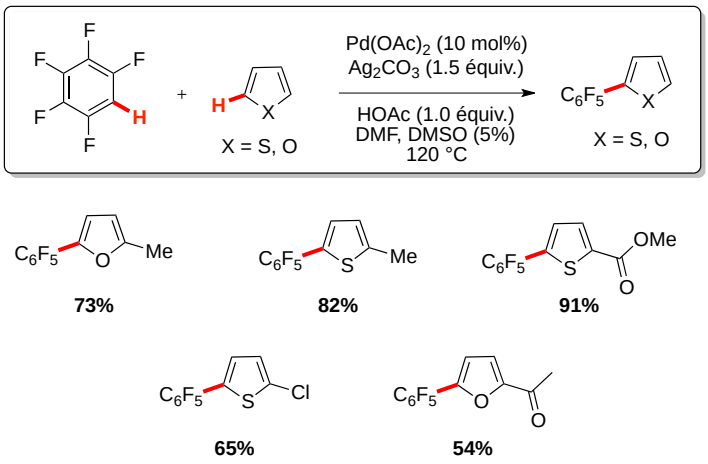


Schéma 189. Couplage oxydant Pd^{II}-catalysé du perfluorobenzène avec des dérivés hétérocycliques

Cette étude nous a permis de mettre en évidence les conditions réactionnelles favorisant la palladation en C-2 du noyau thiophène. En effet, les différents exemples regroupés dans cette partie impliquent l'utilisation d'un sel d'argent comme oxydant, dans un solvant polaire tel que le DMF ou le DMSO. Ces conditions réactionnelles ont par la suite constitué le point de départ de notre optimisation.

4.2.4. Optimisation des conditions réactionnelles

Tout d'abord, les conditions réactionnelles décrites par K. Fagnou pour la synthèse de dérivés pyrroliques par arylation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée (Schéma 176), ne se sont pas avérées fructueuses sur notre système (Schéma 190).

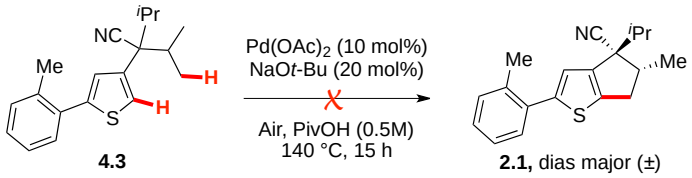


Schéma 190. Mise en réaction du précurseur 4.3 dans les conditions décrites par K. Fagnou

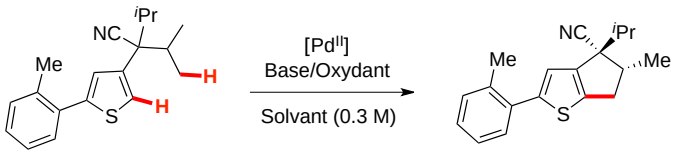
Les premières tentatives d'arylation C(sp^3)-H du précurseur **4.3** impliquent une quantité stœchiométrique de palladium (Tableau 29). L'objectif étant, dans un premier temps, de valider les deux étapes successives de métallation C(sp^2)-H suivie par l'activation C(sp^3)-H intramoléculaire, puis dans un deuxième temps, de rendre ce processus catalytique.

Les premiers résultats encourageants ont été obtenus lors de l'emploi d'une quantité stœchiométrique de palladium acétate en combinaison avec du carbonate d'argent comme oxydant dans un mélange de DMF et DMSO à 140 °C (entrée 1). Dans ces conditions, le

remplacement du carbonate d'argent par du carbonate de potassium ne permet pas la formation du produit de cyclisation, et la présence du sel d'argent dans le milieu réactionnel semble déterminante (entrée 2).

La substitution du DMSO par d'autres analogues connus pour leurs propriétés de ligands du palladium inhibe également la réaction (entrées 3 et 4).[153] Un abaissement de la température n'influe que très légèrement sur ce procédé (entrées 5, 6 et 7) tout comme l'augmentation de la quantité d'oxydant (entrée 8). Par ailleurs, l'emploi du DMF seul comme solvant, s'avère tout aussi efficace que la combinaison DMF/DMSO (entrée 9). Enfin, la réaction de contrôle sans palladium ne permet pas la formation du produit de cyclisation (entrée 10).

Tableau 29. Utilisation d'une quantité stœchiométrique de [Pd^{II}]



4.3 **2.1,** dias major (±)

entrée	[Pd^{II}]	Base/Oxydant	Solvant	T °C	Rdt 2.1[a]
1	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/DMSO (10%)	140 °C	36%
2	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	K_2CO_3 3 eq	DMF/DMSO (10%)	140 °C	2%
3	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/$(CH_2$=CH)PhSO (10%)	140 °C	0%
4	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/$(PhSOCH_2)_2$ (10%)	140 °C	0%
5	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/DMSO (10%)	120 °C	43%
6	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/DMSO (10%)	100 °C	42%
7	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF/DMSO (10%)	80 °C	39%
8	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 6 eq	DMF/DMSO (10%)	100 °C	35%
9	$Pd(OAc)_2$ 1 eq	Ag_2CO_3 3 eq	DMF	100 °C	42%
10	-	Ag_2CO_3 3 eq	DMF	100 °C	0%

[a] Rendements déterminés par analyse GCMS: rapport des aires obtenues par intégration des pics du produit de départ et du produit d'activation C-H.

A la lecture de ces résultats, l'emploi d'une quantité stœchiométrique de palladium ne permet pas une conversion totale du précurseur réactionnel en produit désiré. La formation de complexes de palladation polynucléaires, inhibant la réaction d'activation C(sp^3)-H, peut être à l'origine des rendements modérés observés.

[153] M. S. Chen, N. Prabagaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 6970-6971.

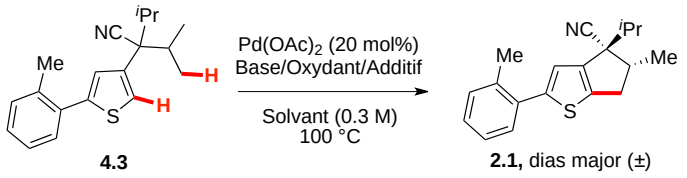
Nous avons par conséquent poursuivi notre étude avec une quantité catalytique de palladium. L'ajout d'additif ou d'une base dans le milieu réactionnel a plus particulièrement fait l'objet de notre attention (Tableau 30).

L'acide pivalique permet notamment de favoriser la formation du produit de cyclisation (entrée 2), alors que l'acide **A1** inhibe totalement la réaction (entrée 3).

Par ailleurs, l'emploi de césium pivalate ainsi que l'ajout de bases carbonatées ou phosphatées n'augmente pas les performances du système catalytique (entrées 4, 5, 6 et 7).

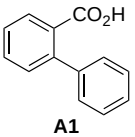
Enfin, il a été possible de diminuer la quantité de carbonate d'argent et d'acide pivalique tout en conservant le rendement de la réaction de 20% (entrée 8).

Tableau 30. Influence de l'ajout d'additif ou d'une base dans le milieu réactionnel



4.3 **2.1,** dias major (±)

entrée	Base/Oxydant	Base/Additif	Solvant	Conversion[a]	Rdt 2.1[a]
1	Ag_2CO_3 3 eq	-	DMF 0.3M	51%	14%
2	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	DMF 0.3M	72%	20%
3	Ag_2CO_3 3 eq	**A1** 1eq	DMF 0.3M	30%	7%
4	Ag_2CO_3 3 eq	CsOPiv 1 eq	DMF 0.3M	57%	17%
5	Ag_2CO_3 3 eq	K_2CO_3 1 eq	NMP 0.3M	24%	8%
6	Ag_2CO_3 3 eq	Cs_2CO_3 1 eq	NMP 0.3M	20%	2%
7	Ag_2CO_3 3 eq	K_3PO_4 1eq	DMF 0.3M	24%	9%
8	Ag_2CO_3 1 eq	PivOH 0.3 eq	DMF 0.3M	74%	22%

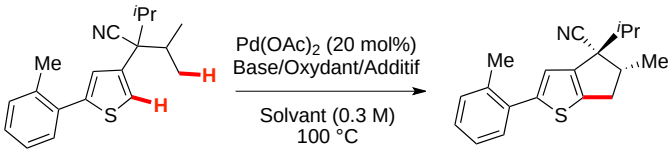


A1

[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

Comme en témoignent les résultats rapportés ci-dessous (Tableau 31), la modification du sel d'argent ne permet pas une amélioration significative des performances du système catalytique. Par exemple, l'emploi d'acétate d'argent entraine une diminution du rendement de la réaction (entrée 2). L'engagement en réaction du pivalate d'argent, synthétisé au laboratoire, s'avère moins performant que le carbonate d'argent (entrée 3). De plus, il défavorise totalement la formation du produit de cyclisation en combinaison avec de l'acide pivalique (entrée 4). Enfin, l'absence de sel d'argent dans le milieu réactionnel ne permet pas de réaliser la réaction d'arylation C-H intramoléculaire avec succès (entrées 5 et 6).

Tableau 31. Influence du sel d'argent sur la réaction d'arylation C-H



4.3 **2.1,** dias major (±)

entrée	Base/Oxydant	Base/Additif	Solvant	Conversion[a]	Rdt 2.1[a]
1	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	DMF 0.3M	72%	20%
2	AgOAc 3 eq	PivOH 1 eq	DMF 0.3M	59%	10%
3	AgOPiv 3 eq	-	NMP 0.3M	75%	23%
4	AgOPiv 3 eq	PivOH 1 eq	NMP 0.3M	48%	16%
5	K_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	DMF 0.3M	28%	0%
6	-	CsOPiv 1 eq	DMF 0.3M	28%	3%

[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

Il apparaît clairement que ces premiers travaux d'optimisation permettent la formation du produit attendu en quantité molaire égale à celle de palladium engagée. Il est possible qu'une désactivation du catalyseur et une mauvaise réoxydation du Pd^0 en Pd^{II} soient à l'origine des limitations rencontrées.

Dans le but de rendre ce procédé catalytique, nous avons envisagé l'utilisation de ligands du palladium, décrits dans la littérature pour leur performance dans des procédés catalytiques similaires (Tableau 32).[154,155] Les ligands azotés ou autres additifs peuvent agir comme stabilisant de l'espèce Pd^0 formée avant la réoxydation en Pd^{II}, évitant ainsi la précipitation de « palladium black » dans le milieu réactionnel.

Le groupe de K. Fagnou a rapporté par exemple le couplage oxydant de dérivés indoliques avec des arènes non activés impliquant la 3-nitropyridine comme additif.[156] Malheureusement, ce dernier s'est avéré totalement inefficace dans notre cas (entrée 1). Il en est de même pour la 2-fluoropyridine (entrée 2)[157] et la 2,6-lutidine (entrée 3)[158] qui n'ont pas permis une amélioration des rendements de la réaction.

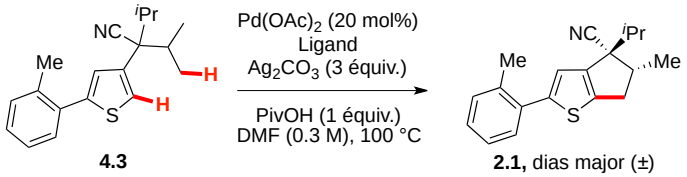
[154] S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420.
[155] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072-5074.
[156] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.
[157] Y. Izawaa, S. S. Stahl, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3223-3229.
[158] A. D. Yamaguchi, D. Mandal, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555-557.

Les ligands dérivés de la phénanthroline et de la bipyridine ne sont pas non plus efficaces sur notre système et inhibent totalement la réaction (entrées 4 et 5).[159]

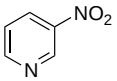
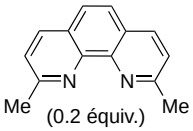
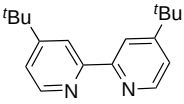
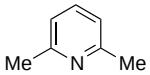
Par ailleurs, l'emploi d'additifs, tels que le bromure de tétrabutylammonium, peut également prévenir la dégradation du catalyseur en « palladium black ». Cependant son utilisation sur notre système n'a pas conduit aux résultats escomptés (entrée 6). [160]

Nous avons ensuite envisagé l'emploi de sulfure de diisopropyle, qui a récemment été décrit dans la littérature comme étant un facteur déterminant pour le couplage oxydant de polyfluoroarènes avec des arènes non activés.[161] Cela n'a malheureusement pas amélioré les performances de notre système catalytique (entrée 7).

Tableau 32. Influence de l'ajout d'un ligand sur la réaction



4.3 **2.1,** dias major (±)

entrée	Ligand	Conversion	Rdt 2.1[a]	entrée	Ligand	Conversion	Rdt 2.1[a]
1	 (0.4 équiv.)	48%	5%	**4**	 (0.2 équiv.)	17%	4%
2	 (0.4 équiv.)	70%	16%	**5**	 (0.2 équiv.)	10%	2%
3	 (0.4 équiv.)	29%	9%	**6**	$nBu_4N^+Br^-$ (0.2 équiv.)	72%	22%
				7	$^iPr_2S$ (3 équiv.)	67%	18%

[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

La modification de la nature de la source de palladium a par la suite fait l'objet de notre attention (Tableau 33) L'emploi de $PdCl_2(PhCN)_2$ (entrée 2), $Pd(TFA)_2$ (entrée 3), et $PdCl_2$ (entrée 4) conduit à des rendements de l'ordre de 20% à 30%, et ne permet pas, comparativement au $Pd(OAc)_2$, une amélioration significative du rendement de la réaction (entrée 1).

[159] S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387-2391.
[160] X. Gong, G. Song, H. Zhang, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1766-1769.
[161] H. Li, J. Liu, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 276-279.

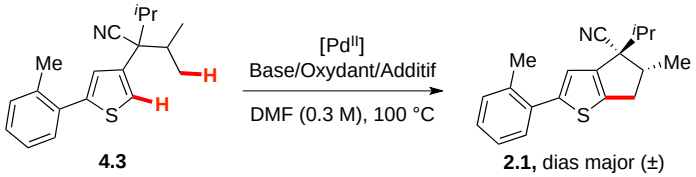
Dans la continuité de ces travaux, nous avons envisagé l'engagement en réaction de complexe préformé de Pd^{II} avec un ligand de type phosphine, carbène *N*-hétérocyclique ou sulfoxyde. D'après notre expertise au laboratoire, la présence d'un ligand coordiné au métal pourrait stabiliser l'espèce Pd^0 formée au cours du cycle catalytique, et également favoriser l'étape d'arylation $C(sp^3)$-H intramoléculaire. Par ailleurs, la précoordination des phosphines au catalyseur pourrait éventuellement empêcher l'oxydation de ces dernières dans les conditions utilisées. Malheureusement, l'emploi de tels complexes ne s'est pas avéré efficace sur notre système (entrées 5, 6 et 8).

Il en est de même pour le complexe de C. White qui n'a pas conduit à de meilleurs résultats (entrée 7).[162]

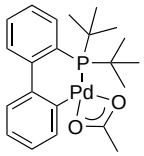
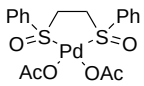
Enfin, le complexe cationique $Pd(MeCN)_4(BF_4)_2$ s'avère légèrement plus performant que le palladium acétate et permet la formation du produit de cyclisation avec 25% de rendement (entrée 9).[163]

[162] M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** *126*, 1346-1347.
[163] T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010,** *132*, 4978-4979.

Tableau 33. Influence de la nature de la source de [Pd^{II}] sur la réaction



4.3 **2.1,** dias major (±)

entrée	[Pd^{II}]	Base/Oxydant	Additif	Conversion	Rdt 2.1[a]
1	$Pd(OAc)_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	72%	20%
2	$PdCl_2(PhCN)_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	76%	17%
3	$Pd(TFA)_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	74%	16%
4	$PdCl_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	78%	27%
5	$PdCl_2(Cy_3P)_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	56%	8%
6	 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	39%	17%
7	 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	59%	2%
8	Pd(IPr)(allyl)Cl 0.2 eq	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	36%	12%
9	$Pd(MeCN)_4(BF_4)_2$ 0.2 eq	Ag_2CO_3 1 eq	PivOH 0.3 eq	69%	25%

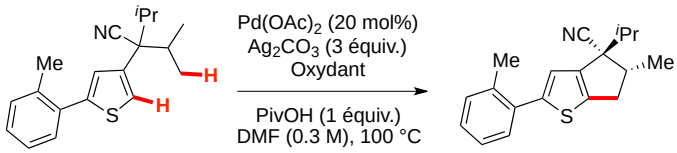
[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

A la lecture de ces résultats, l'ajout d'un ligand dans le milieu réactionnel ou encore la modification de la source de palladium, ne permettent pas d'améliorer les performances du système catalytique. Les rendements obtenus correspondent toujours à la quantité de palladium engagée et un problème d'oxydation du Pd^0 en Pd^{II} pourrait être à l'origine des limitations rencontrées. Par conséquent, nous avons envisagé l'engagement en réaction d'un oxydant additionnel (Tableau 34).

Les fluorures d'argent (entrée 1), ou encore l'acétate de cuivre (entrée 2), ne permettent pas une amélioration significative du rendement de la réaction. Il en est de même pour les oxydants organiques tels que l'oxone, $PhI(OAc)_2$, et la benzoquinone (BQ) qui ne conduisent pas non plus à des résultats prometteurs (entrées 3, 4 et 5). Enfin, le polyoxométallate

synthétisé au laboratoire (entrée 6) et décrit par M. Sanford dans un procédé catalytique similaire ne s'avère pas plus efficace.[164]

Tableau 34. Influence d'un oxydant additionnel sur la réaction



4.3 **2.1,** dias major (±)

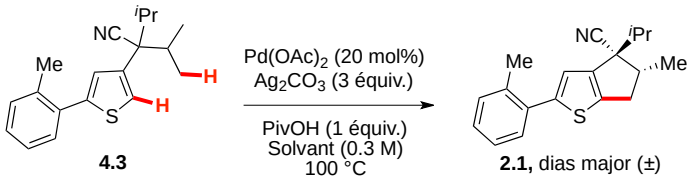
entrée	Oxydant	Solvant	Conversion	Rdt 2.1[a]
1	AgF (2 eq)	NMP 0.3M	48%	18%
2	$Cu(OAc)_2$ (1 eq)	NMP 0.3M	69%	29%
3	Oxone (1 eq)	NMP 0.3M	62%	27%
4	$PhI(OAc)_2$ (1 eq)	NMP 0.3M	42%	15%
5	BQ (2 eq)	DMF 0.3M	82%	13%
6	$H_4PMo_{11}VO_{40}$ (1 eq)	DMF 0.3M	42%	15%

[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

D'après les résultats suivants (Tableau 35), les solvants polaires aprotiques tels que le DMF, le DMA ou la NMP favorisent la réaction (entrées 1, 2 et 3). En revanche, les solvants apolaires comme le toluène ou le mésitylène ne permettent pas l'obtention du produit désiré avec des rendements significativement plus élevés (entrées 4 et 5). Pour finir, les solvants protiques tels que l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique sont totalement inefficaces sur notre système (entrées 6 et 7).

[164] K. J. Stowers, K. C. Fortner, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6541-6544.

Tableau 35. Influence de la nature du solvant sur la réaction



entrée	Solvant	Conversion	Rdt 2.1[a,b]
1	DMF	72%	20% (33%)
2	DMA	71%	20%
3	NMP	75%	22% (31%)
4	Toluène	29%	0%
5	Mésitylène	56%	5%
6	AcOH	32%	0%
7	CF_3CO_2H	73%	0%

[a] Conversions et rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.
[b] Rendements isolés entre parenthèses.

En conclusion de cette étude, le produit d'arylation intramoléculaire **2.1** a été isolé avec un rendement de 33%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, dans les conditions réactionnelles optimisées suivantes (Schéma 191).

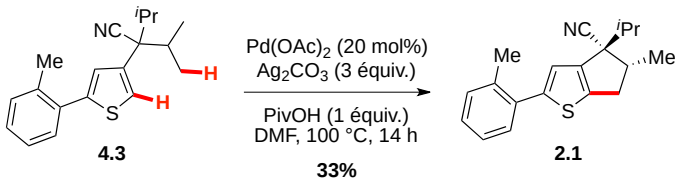


Schéma 191. Conditions optimisées pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur 4.3

L'optimisation du système catalytique n'ayant pas permis d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons par la suite concentré nos efforts sur la modification de la structure du substrat.

4.2.5. Modification de la structure du précurseur réactionnel et champ d'application de la réaction

4.2.5.1. Modifications de la fonction nitrile

Pour cela, nous avons envisagé dans un premier temps la synthèse de l'analogue **4.7**. Par analogie avec les travaux de K. Fagnou, le remplacement du groupement nitrile par la fonction ester pourrait faciliter le processus d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire.

L’estérification de l’acide 3-thiophènecarboxylique, suivie de la réaction de diisopropylation, conduit au composé **4.6**. L’arylation intermoléculaire en position C-5 de l’hétérocycle permet ensuite la formation efficace du précurseur **4.7** (Schéma 192).

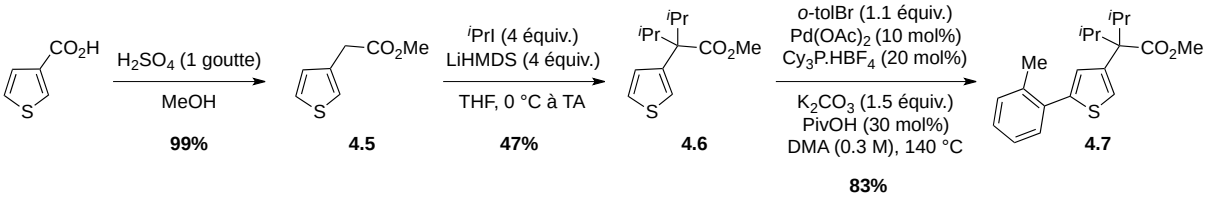


Schéma 192. Séquence réactionnelle permettant l’accès au précurseur 4.7

Cependant, l’engagement en réaction du précurseur **4.7** n’a pas conduit aux résultats escomptés et le produit de cyclisation n’a pas été observé dans les conditions précédemment optimisées (Schéma 193).

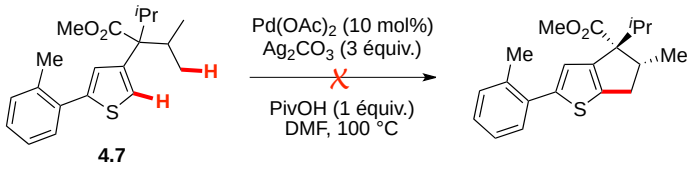


Schéma 193. Engagement en réaction du précurseur 4.7

L’encombrement stérique associé à la fonction ester pourrait défavoriser l’étape de palladation. Par ailleurs, dans le cas où la métallation est effective, la coordination d’un des atomes d’oxygène au métal, et donc la stabilisation de l’espèce palladée, peut rendre l’activation C-H d’un des groupements isopropyliques plus difficile (Figure 41).

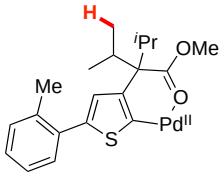


Figure 41. Stabilisation de l’espèce palladée par coordination avec la fonction ester

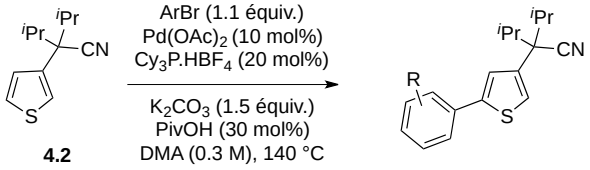
4.2.5.2. Modification de l’aromatique en C-5 du noyau thiophène

Nous avons également évalué l’influence sur la réaction des propriétés électroniques de l’aromatique en C-5 du noyau thiophène.

a. Synthèse des précurseurs réactionnels

Pour ce faire, les différents précurseurs thiophéniques décrits ci-dessous ont été synthétisés efficacement à partir de l'intermédiaire commun **4.2** par arylation C(sp^2)-H intermoléculaire (Tableau 36).

Tableau 36. Synthèse des précurseurs réactionnels 4.8 à 4.11



R		Rdt isolé
2-CF_3	**4.8**	89%
2-CN	**4.9**	94%
3-NO_2	**4.10**	60%
H	**4.11**	84%

*b. Engagement en réaction des substrats **4.8** à **4.11***

L'engagement en réaction des précurseurs diversement substitués en C-5 du noyau thiophène a conduit aux produits désirés, sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec des rendements isolés allant de 24% à 36% (Schéma 194).

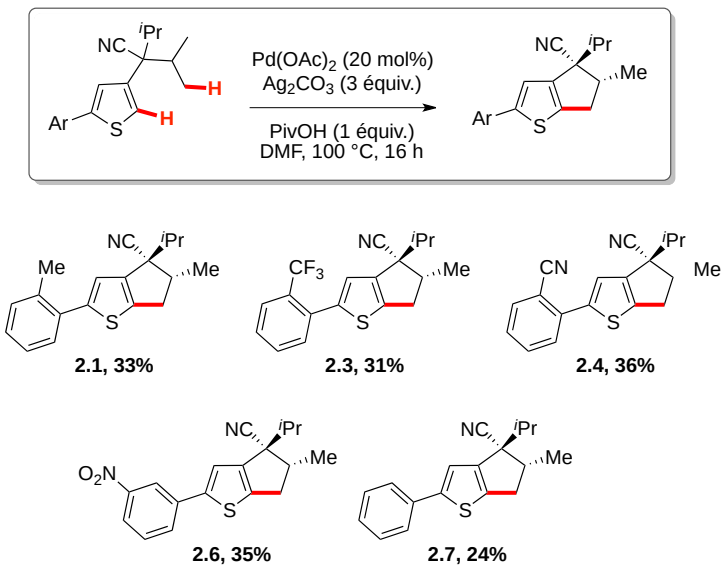


Schéma 194. Engagement en réaction des précurseurs réactionnels diversement substitués en position C-5 du noyau thiophène

4.2.5.3. Modification du noyau hétérocyclique

La modification du noyau hétérocyclique a également fait l'objet de notre attention, et la synthèse du dérivé furanique **4.13** a tout d'abord été envisagée. Après réduction de la fonction acide carboxylique et bromation de l'alcool, l'étape de cyanation, suivie de la dialkylation conduit modérément au substrat **4.12**. Enfin, l'arylation intermoléculaire permet la formation du précurseur **4.13** avec un rendement de 58% (Schéma 195).

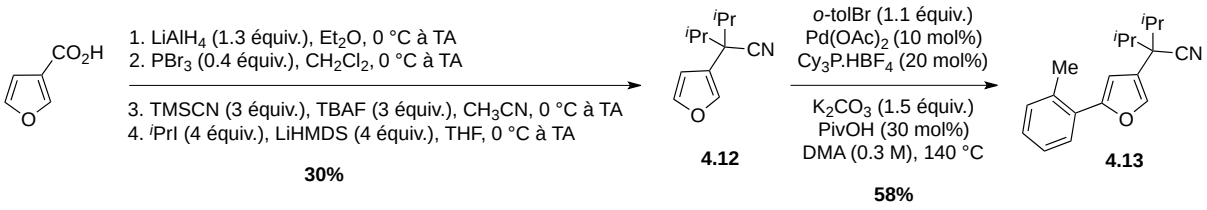


Schéma 195. Séquence réactionnelle permettant l'accès au dérivé furanique 4.13

Malheureusement, dans les conditions précédemment optimisées pour le précurseur thiophénique **4.3**, l'engagement en réaction de l'analogue furanique **4.13** ne conduit pas au produit de cyclisation (Schéma 196).

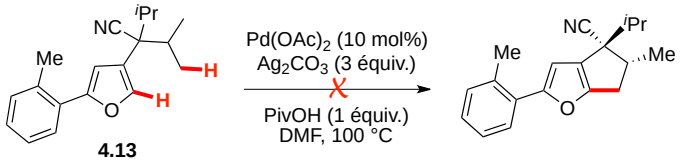


Schéma 196. Engagement en réaction du dérivé furanique 4.13

Le dérivé thiazole **4.14** a été synthétisé au laboratoire dans le cadre du stage de Master 2 Recherche de Jennifer Marti. Il s'en suit l'arylation C-H intermoléculaire qui permet la formation du thiazole **4.15** avec un rendement de 56% (Schéma 197).

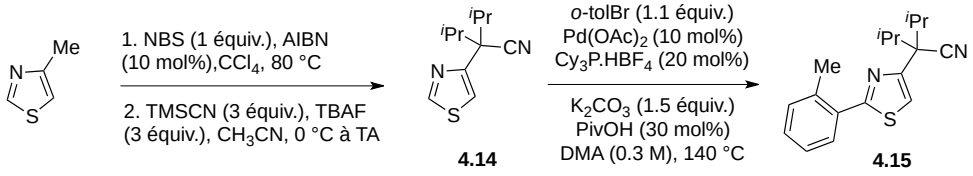


Schéma 197. Synthèse du précurseur réactionnel 4.15

L'engagement en réaction du thiazole **4.15** conduit au produit de cyclisation dans des proportions similaires à celles observées dans le cas du thiophène **4.3**. Des études sont

actuellement en cours au laboratoire pour déterminer le rendement isolé de la réaction (Schéma 198).

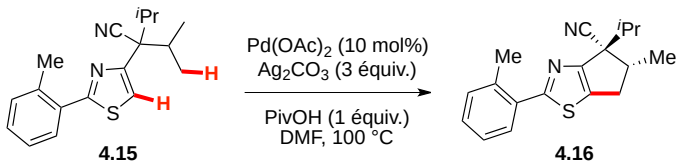


Schéma 198. Engagement en réaction du thiazole 4.15

Par ailleurs, le benzofurane **4.19** et le benzothiophène **4.20** ont été synthétisés avec succès au laboratoire, selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 199).

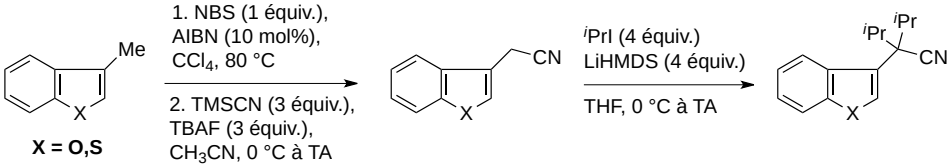


Schéma 199. Synthèse des précurseurs réactionnels 4.19 et 4.20

L'engagement en réaction des ces deux précurseurs n'a pas non plus conduit à des résultats prometteurs. Aucune trace de produit de cyclisation n'a été mise en évidence dans les conditions précédemment optimisées (Schéma 200).

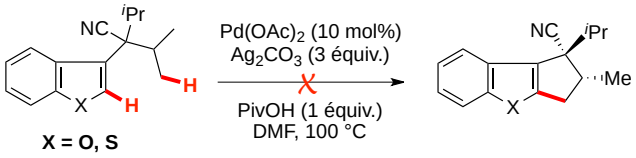


Schéma 200. Engagement en réaction des précurseurs réactionnels 4.19 et 4.20

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante du *N*-oxyde de pyridine **4.23**. Dans ce contexte, le groupe de X. Li a récemment rapporté une méthodologie efficace pour le couplage oxydant de *N*-oxydes de pyridines avec des dérivés indoliques, dans des conditions similaires à celles développées au laboratoire (Schéma 201).[160]

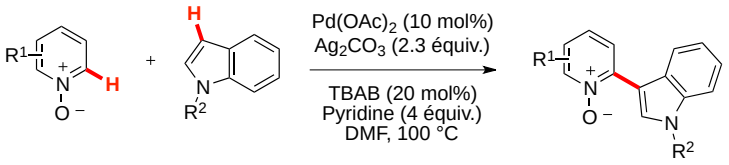


Schéma 201. Couplage oxydant de dérivés indoliques avec des *N*-oxydes de pyridine

Une première étape de dialkylation suivie de l'oxydation de l'atome d'azote de la pyridine conduit efficacement au *N*-oxyde **4.22**. L'arylation C(sp^2)-H intermoléculaire, dans des conditions décrites par K. Fagnou,[165] permet ensuite la formation du composé **4.23** (Schéma 202).

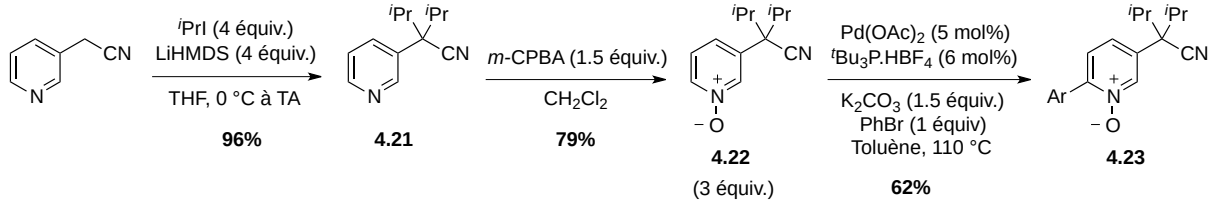


Schéma 202. Séquence réactionnelle permettant la synthèse du *N*-oxyde de pyridine 4.23

Encore une fois, l'engagement en réaction du précurseur **4.23** n'a pas permis l'obtention du produit de cyclisation (Schéma 203).

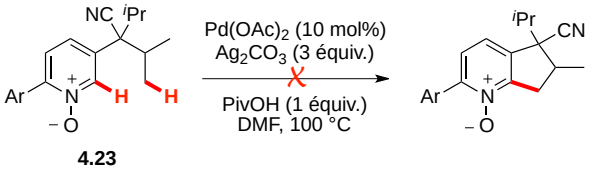


Schéma 203. Engagement en réaction du précurseur 4.23

En conclusion, la modification du noyau hétérocyclique n'a pas permis d'améliorer significativement les rendements en produit de cyclisation, et nous avons alors poursuivi notre étude sur la modification de la chaîne alkyle activée.

[165] L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020-18021.

4.2.5.4. Modification de la chaîne alkyle activée

a. Arylation C(sp³)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée en position benzylique

Le groupe de P. Knochel a rapporté l'arylation C(sp^3)-H en position benzylique du *N*-arylpyrrole suivant (Schéma 204). [25]

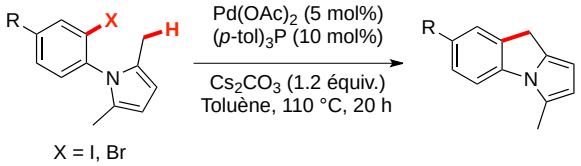


Schéma 204. Conditions réactionnelles pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire de *N*-arylpyrroles

En s'inspirant de ces travaux, nous avons envisagé l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur **4.25** (Schéma 205). L'acidité associée aux protons benzyliques pourrait faciliter dans ce cas le processus d'activation C-H.

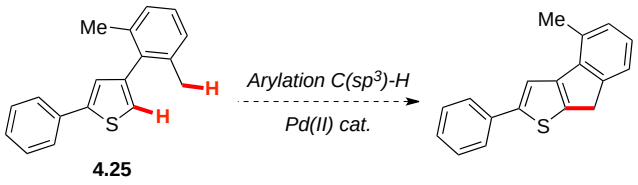


Schéma 205. Précurseur thiophénique envisagé pour l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée

La séquence réactionnelle décrite ci-dessous a été employée pour synthétiser efficacement le thiophène **4.25** (Schéma 206). Un couplage de Suzuki-Miyaura conduit avec succès au composé biarylique **4.24**. Il s'en suit l'arylation C-H intermoléculaire qui permet la formation du produit désiré avec un rendement de 75%.

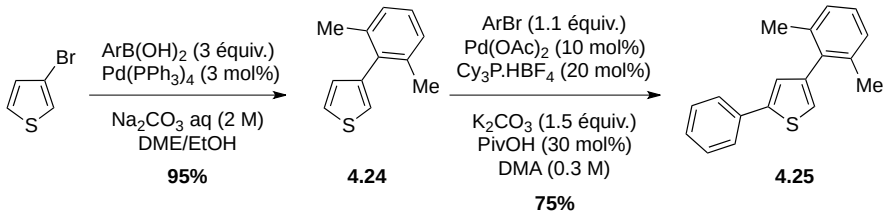


Schéma 206. Séquence réactionnelle permettant l'accès au précurseur 4.25

Une optimisation similaire à celle précédemment décrite pour le thiophène **4.3** a été réalisée pour le précurseur **4.25**. Les résultats les plus pertinents sont regroupés dans le tableau qui suit (Tableau 37). Les conditions développées dans le DMF pour la formation du composé

indanique **2.1** ne s'avèrent pas efficaces dans le cas de l'arylation C(sp^3)-H benzylique (entrée 1). L'ajout de la fluorénone comme ligand est également inefficace (entrée 2),[166] et l'emploi du fluorure d'argent comme oxydant ne permet la formation que d'une faible quantité de produit de cyclisation (entrée 3). Dans ces trois cas, le sous-produit d'homocouplage du thiophène a été mis en évidence par analyses GC/MS et RMN ^{1}H (Figure 42).

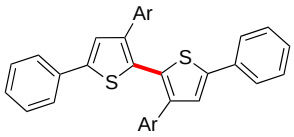
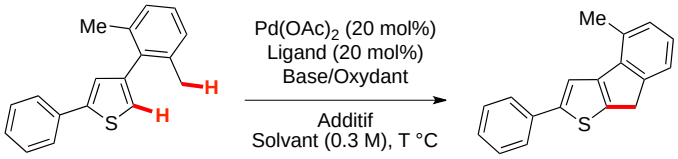


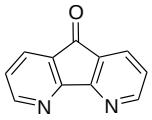
Figure 42. Sous-produit d'homocouplage

La modification de la nature du solvant a ensuite été envisagée. L'emploi du toluène comme solvant n'améliore pas la réaction (entrée 4) et le mésitylène conduit, quant à lui, à des résultats plus prometteurs. Malgré cette amélioration, les modifications des différents paramètres réactionnels n'ont pas permis d'augmenter davantage les performances du système catalytique (entrées 5, 6 et 7).

Tableau 37. Optimisation des conditions réactionnelles pour l'arylation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée du précurseur 4.25



4.25

entrée	Base/Oxydant	Additif	Ligand	Solvant	T °C	Rdt 4.x[a]
1	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	-	DMF	140 °C	0%
2	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq		DMF	140 °C	0%
3	AgF 1 eq	PivOH 1 eq	-	DMF	110 °C	4%
4	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	-	Toluène	110 °C	4%
5	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 1 eq	-	Mesitylène	110 °C	13%
6	Ag_2CO_3 3 eq	PivOH 2 eq	-	Mesitylène	110 °C	14%
7	AgOPiv 3 eq	-	-	Mesitylène	110 °C	11%

[a] Rendements déterminés par GCMS utilisant le tétradécane comme étalon interne.

[166] A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116-15119.

b. *Arylation C(sp^3)-H intermoléculaire Pd^{II}-catalysée*

Comme nous l'avons déjà souligné au cours de l'étude bibliographique (Schéma 8), le groupe de S. Buchwald a rapporté l'arylation C(sp^3)-H intermoléculaire d'un des groupements *tert*-butyles du bromoarène suivant (Schéma 207). [17]

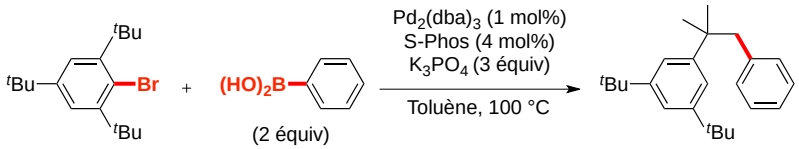


Schéma 207. Réaction tandem arylation C(sp^3)-H/couplage de Suzuki-Miyaura Pd^0-catalysée

Par ailleurs, le groupe de J.-Q. Yu a rapporté l'arylation C(sp^3)-H intermoléculaire dans des conditions oxydantes pallado-catalysées de l'amide décrit ci-dessous (Schéma 208).[167]

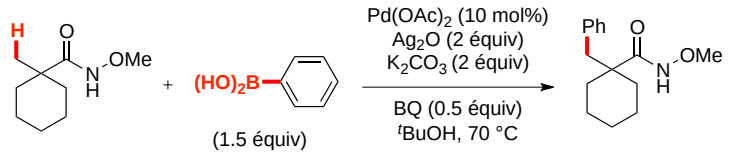


Schéma 208. Arylation C(sp^3)-H intermoléculaire Pd^{II}-catalysée

En s'inspirant de ces travaux, nous avons envisagé l'arylation C(sp^3)-H intermoléculaire du précurseur **4.27** (Schéma 209).

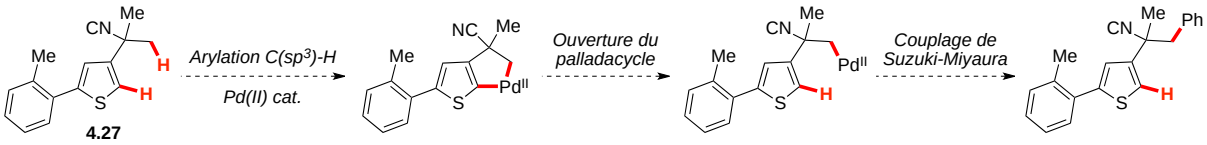


Schéma 209. Réaction tandem arylation C(sp^3)-H/couplage de Suzuki-Miyaura Pd^{II}-catalysée

Les avantages liés à l'utilisation du substrat **4.27** résident tout d'abord dans la formation d'un palladacycle à 5, et non 6 chaînons. De plus, en l'absence de ligands, le processus d'ouverture du palladacycle serait énergétiquement favorisé par rapport à l'élimination réductrice. Une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura de l'acide boronique avec l'espèce palladée issue de l'ouverture du palladacyle, pourrait conduire au produit d'arylation intermoléculaire.

Le précurseur **4.27** est obtenu en deux étapes à partir de substrat **4.1** (Schéma 210). L'arylation intermoléculaire ne permet pas la formation efficace du produit désiré. En effet, le

[167] D.-H. Wang,L M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190-7191.

plus faible encombrement stérique associé aux groupements méthyles comparativement au diisopropyles influe sur la régiosélectivité de la réaction et conduit à un mélange de deux produits d'arylation intermoléculaire en C-5 et C-2 du noyau thiophène.

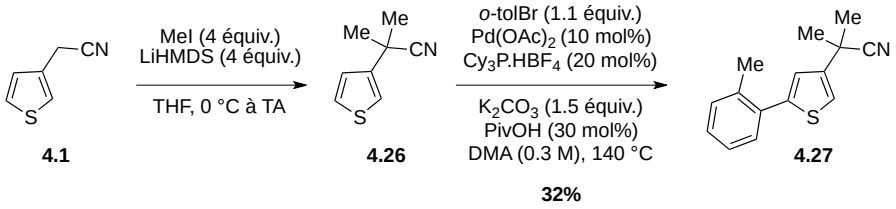


Schéma 210. Synthèse du précurseur thiophénique 4.27

Malheureusement, l'engagement en réaction d'activation C-H de ce précurseur dans les conditions suivantes ne permet pas l'obtention du produit désiré (Schéma 211).

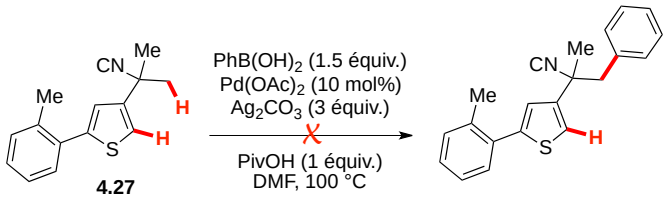


Schéma 211. Tentative d'arylation C(sp^3)-H intermoléculaire du précurseur 4.27

*4.2.6. Tentatives d'isolement d'un complexe de palladation en C-2 du thiophène **4.3***

Lors du processus d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire du précurseur **4.3**, l'étape de palladation ou l'étape d'activation C(sp^3)-H peut être à l'origine des problèmes de réactivité rencontrés. Par ailleurs, il est possible que des conditions réactionnelles différentes soient favorables à chacune de ces étapes.

Dans le but de comprendre l'origine des limitations rencontrées lors de cette étude, notre attention s'est portée vers l'isolement d'un complexe de palladation du précurseur **4.3**. A partir de ce complexe, il serait intéressant de déterminer les conditions favorables à la formation du produit d'arylation C-H intramoléculaire.

Dans ce contexte, le groupe de Z.-J. Shi a récemment isolé avec succès des complexes de palladation en C-2 ou C-3 de dérivés indoliques.[168] Les complexes polynucléaires obtenus suggèrent que la régiosélectivité de l'arylation intermoléculaire du noyau indolique dépend à

[168] Y. Li, W.-H. Wang, K.-H. He, Z.-J. Shi, *Organometallics* **2012**, *31*, 4397-4400.

la fois du groupement protecteur présent sur l'azote et de l'acidité du milieu réactionnel (Schéma 212).

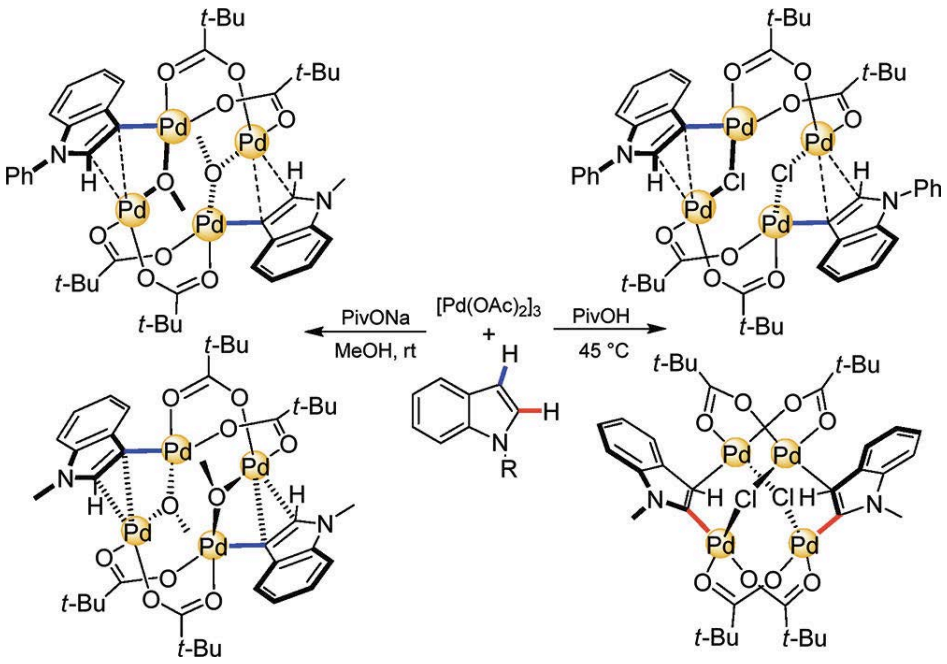
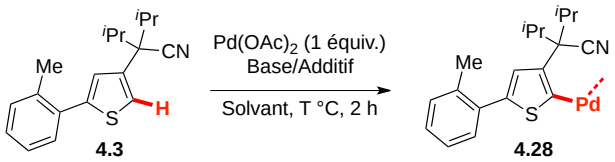


Schéma 212. Isolement de complexes de palladation en C-2 ou C-3 de dérivés indoliques

Dans le cadre de nos travaux de recherche, plusieurs combinaisons de conditions réactionnelles ont été envisagées pour l'isolement de complexe de palladation, à partir du précurseur **4.3** (Tableau 38). Lors de l'engagement en réaction du thiophène **4.3** à température ambiante, dans le toluène (entrée 1), le THF (entrée 2) ou l'héxane (entrée 3), aucun déplacement chimique n'est observé par analyse RMN ^{1}H du milieu réactionnel. Les conditions réactionnelles précédemment décrites par Z. J. Shi, à température ambiante (entrée 4), puis à 80 °C (entrée 5), ne conduisent pas non plus à des résultats prometteurs. Il en est de même lors de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de carbonate d'argent à 80 °C qui ne s'avère pas fructueuse (entrée 6).

Tableau 38. Tentatives d'isolement d'un complexe de palladation en C-2 du thiophène 4.3



entrée	Base/Additif	T°C	Solvant	Rdt 4.28[a]
1	-	TA	Toluène	0%
2	-	TA	THF	0%
3	-	TA	Héxane	0%
4	NaOPiv 3 eq	TA	MeOH	0%
5	NaOPiv 3 eq	80 °C	MeOH	0%
6	Ag_2CO_3 3 eq	80 °C	MeOH	0%

[a] Rendements déterminés par analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel.

4.3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Malgré les limitations rencontrées, nous avons montré qu'il était possible de réaliser l'arylation intramoléculaire deshydrogénante des précurseurs suivants (Schéma 213).

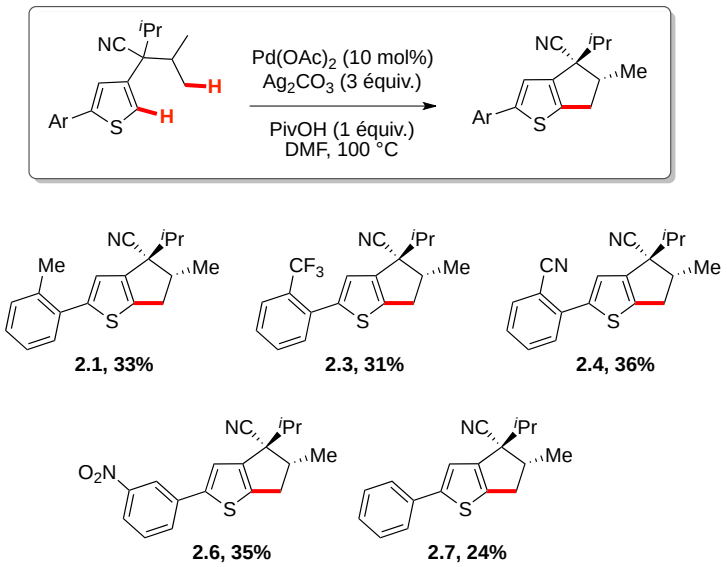


Schéma 213. Champ d'application de la réaction d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire Pd^{II}-catalysée

Ces résultats modérés apparaissent comme une preuve de concept dans ce domaine, où très peu de travaux de recherche ont été rapportés. De plus, l'absence de l'atome d'halogène sur le substrat de départ, et l'obtention des produits polycycliques de manière totalement diastéréosélective, constituent les atouts majeurs de cette approche. Par exemple, l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante du précurseur **4.3** conduit au diastéréoisomère **2.1** avec un rendement isolé de 33%. En comparaison, l'étape de bromation électrophile

aromatique, à laquelle succède l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire, aboutit au mélange inséparable des deux diastéréoisomères (Schéma 214).

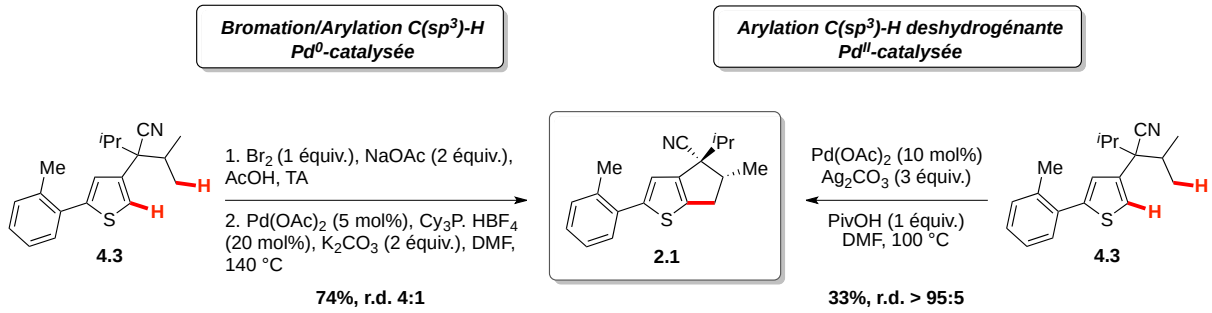


Schéma 214. Comparaison des différentes voies d'accès au dérivé thiophénique 2.1

Des études complémentaires sont actuellement en cours au laboratoire pour comprendre l'origine des problèmes rencontrés lors de l'optimisation des conditions réactionnelles.

Les travaux précurseurs de K. Fagnou sur l'arylation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée, ont mis en évidence le caractère réversible de l'étape de palladation du noyau pyrrole (Schéma 176). En effet, l'engagement en réaction du précurseur hétérocyclique dans les conditions réactionnelles optimisées, avec l'acide pivalique deutéré comme solvant de la réaction, aboutit à une incorporation significative de deutérium en position C-2 et C-5 du pyrrole de départ, ainsi qu'en C-5 du produit cyclisé (Schéma 215). Par ailleurs, en l'absence du catalyseur de palladium, aucune incorporation de deutérium n'est observée.

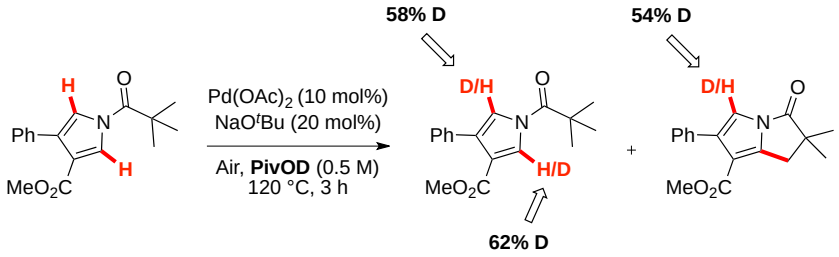


Schéma 215. Incorporation de deutérium sur le noyau pyrrole lors de l'utilisation de l'acide pivalique deutéré comme solvant de la réaction

Il serait également intéressant d'évaluer l'incorporation de deutérium sur le thiophène **4.3**, dans les conditions réactionnelles suivantes (Schéma 216). Cette expérience nous apporterait des informations complémentaires sur l'étape de palladation.

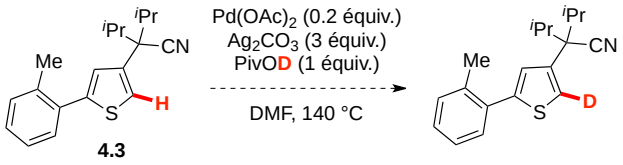


Schéma 216. Evaluation de l'incorporation de deutérium sur le thiophène 4.3

Dans un tout autre contexte, certains processus d'activation C-H mettent en jeu une précomplexation du substrat au métal par un groupement directeur (Schéma 217).[169] Il s'en suit l'activation de la liaison carbone-hydrogène non activée, puis la fonctionnalisation de l'espèce métallée ainsi formée.

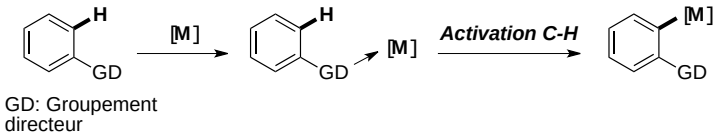


Schéma 217. Représentation schématique d'une métallation dirigée par un groupement directeur

Il serait intéressant de s'inspirer de cette stratégie pour l'arylation C(sp^3)-H deshydrogénante intramoléculaire catalysée par un complexe de Pd^{II}. En effet, la présence d'un groupement directeur sur l'aromatique pourrait permettre de réaliser la première étape de palladation, à laquelle succèderait l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire (Schéma 218).

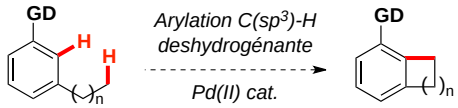


Schéma 218. Arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante dirigée par un groupement directeur sur l'aromatique

Une autre alternative envisageable implique la présence du groupement directeur sur la chaîne alkyle à activer (Schéma 219).

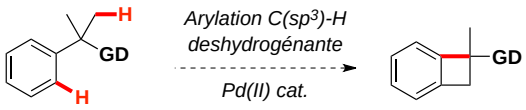


Schéma 219. Arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante dirigée par un groupement directeur sur la chaîne alkyle activée

[169] T. Lyons, M. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

4.4. PARTIE EXPERIMENTALE

4.4.1. General procedure

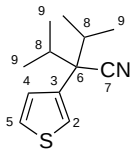
General procedure G: Synthesis of fused carbocycles by deshydrogenative C(sp^3)-H arylation

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (7.6 mg, 0.034 mmol, 20 mol%), Ag_2CO_3 (141 mg, 0.51 mmol, 3 eq) and PivOH (17 mg, 0.17 mmol, 1 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. A solution of heterocycle (0.17 mmol, 1 eq) in dry DMF (0.6 mL, 0.3 M) was added. The mixture was stirred for 5 minutes at room temperature then stirred at 100 °C (preheated oil bath) for 14 h. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc and filtered through Celite®. The solvent from the filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC to afford the desired indane.

Fused carbocycles **2.1**, **2.3**, **2.4**, **2.6** and **2.7** were synthesised according to the general procedure **G** starting respectively from **4.3**, **4.8**, **4.9**, **4.10** and **4.11**.

*4.4.2. Synthesis of compounds **4.x***

2-isopropyl-3-methyl-2-(thiophen-3-yl)butanenitrile (4.2)



$C_{12}H_{17}NS$
207,34

LiHMDS (1.06 M in THF, 149 mL, 159 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **4.1** (4.9 g, 40 mmol, 1 eq) in THF (15 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (16 mL, 159 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (7% EtOAc/CyHex) affording **4.2** as an orange oil (6.2 g, 30 mmol, 75 %).

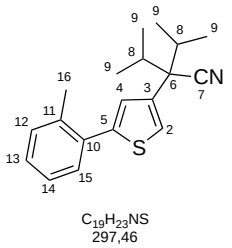
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, HC_5), 7.25 (dd, *J* = 3.0, 1.4 Hz, HC_2), 6.99 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, HC_4), 2.37 (sept, *J* = 6.8 Hz, $2HC_8$), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136.2 (C_3), 126.7 (C_4), 125.6 (C_5), 123.4 (C_2), 122.1 (C_7), 55.0 (C_6), 32.9 ($2C_8$), 18.9 ($2C_9$), 17.8 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 3102, 2255, 1415, 833, 771, 691 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{23}NS$ [$M^{+\cdot}$] 207.

2-isopropyl-3-methyl-2-(5-(*o*-tolyl)thiophen-3-yl)butanenitrile (4.3)



$C_{19}H_{23}NS$
297,46

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0.10 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (62 mg, 0.19 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (200 mg, 1.4 mmol, 1.5 eq) and PivOH (30 mg, 0.28 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.2** (200 mg, 0.96 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-methylbenzene (116 µL, 0.96 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.3** as a yellow oil (240 mg, 0.81 mmol, 84%). R_f 0.4 (10% EtOAc/CyHex).

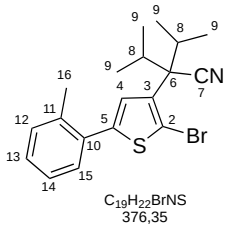
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, HC_{15}), 7.29-7.23 (m, $4HC_{2,12,13,14}$), 6.93 (d, *J* = 1.6 Hz, HC_4), 2.42 (s, $3HC_{16}$), 2.39 (sept, *J* = 6.7, $2HC_8$), 1.1 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143.3 (C_5), 136.1 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{15}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.1 (C_4), 126.1 (CH_{Ar}), 123.2 (C_2), 122.0 (C_7), 55.3 (C_6), 33.0 ($2C_8$), 21.2 (C_{16}), 19.0 ($2C_9$), 17.9 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2968, 2876, 2233, 1463, 1389, 1170, 759, 724 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{23}NS$ [$M^{+\cdot}$] 297.

2-(2-bromo-5-(*o*-tolyl)thiophen-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (4.4)



NBS (67 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq) was added in one portion to a solution of **4.3** (100 mg, 0.34 mmol, 1 eq) in DMF (2 mL). The resulting mixture was stirred overnight at 60 °C. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.4** as yellow solid (127 mg, 0.34 mmol, quant.).

Mp: 71-72 °C.

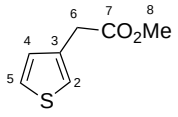
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, HC_{15}), 7.27-7.20 (m, $3HC_{12,13,14}$), 6.90 (s br, HC_4), 2.71 (s br, $2HC_8$), 2.41 (s, $3HC_{16}$), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.5 (C_5), 136.0 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{15}), 129.6 (C_4), 128.6 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 120.8 (C_7), 108.8 (C_2), 55.6 (C_6), 33.5 ($2C_8$), 21.1 (C_{16}), 19.1 ($2C_9$), 18.5 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2960, 2162, 1460, 1015, 761 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{22}{}^{79}BrNS$ [$M^{+\cdot}$] 375; $C_{19}H_{22}{}^{79}BrNS$ [$M^{+\cdot}$] 377 .

methyl 2-(thiophen-3-yl)acétate (4.5)

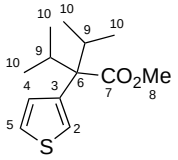


$C_7H_8O_2S$
156,20

One drop of H_2SO_4 conc. was added to a solution of 3-thiophenecarboxylic acid (1 g, 7.0 mmol) in MeOH (20 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. After concentration under vaccum, the residue was diluted in Et_2O then washed with water, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.5** as an incolor oil (1.09 g, 7.0 mmol, 99%). Experimental data were in agreement with those reported.[170]

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, HC_5), 7.14 (dd, *J* = 2.9, 1.0 Hz, HC_2), 7.04 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, HC_4), 3.68 (s, $3HC_8$), 3.65 (s, $2HC_6$) ppm.

methyl 2-isopropyl-3-methyl-2-(thiophen-3-yl)butanoate (4.6)



$C_{13}H_{20}O_2S$
240,36

LiHMDS (1.06 M in THF, 7.3 mL, 7.8 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **4.5** (300 mg, 1.92 mmol, 1 eq) in THF (3 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (765 µL, 7.8 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.6** as an incolor oil (216 mg, 0.9 mmol, 47%).

---

[170] H. Davie, R. Townsend, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6595-6603.

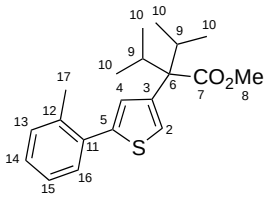
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, HC_5), 7.03 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, HC_2), 6.94 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, HC_4), 2.63 (sept, *J* = 6.7 Hz, $2HC_9$), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.3 (C_7), 138.6 (C_3), 130.3 (C_4), 123.0 (C_2 or C_5), 122.3 (C_2 or C_5), 61.7 (C_6), 51.2 (C_8), 31.7 ($2C_9$), 19.0 ($2C_{10}$), 18.2 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2968, 2946, 1722, 1211, 1140, 780, 727 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{13}H_{20}O_2S$ [$M^{+\cdot}$] 240.

methyl 2-isopropyl-3-methyl-2-(5-(*o*-tolyl)thiophen-3-yl)butanoate (4.7)



$C_{20}H_{26}O_2S$
330,48

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (9.3 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (27 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq) and PivOH (13 mg, 0.13 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.6** (100 mg, 0.42 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-methylbenzene (56 µL, 0.46 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.7** as a white solid (115 mg, 0.35 mmol, 83%).

Mp: 73-74 °C.

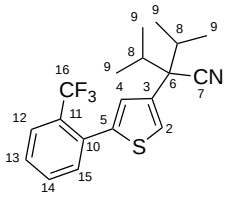
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.40 (m, HC_{16}), 7.27-7.18 (m, $3HC_{13,14,15}$), 7.00 (d, *J* = 1.5 Hz, HC_2), 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, HC_4), 3.74 (s, $3HC_8$), 2.63 (sept, *J* = 6.8 Hz, $2HC_9$), 2.42 (s, $3HC_{17}$), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_{10}$), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.2 (C_7), 139.7 (C_5), 138.4 (C_3), 136.1 (C_{12}), 134.6 (C_{11}), 130.8 (C_{12} or C_{13} or C_{14}), 130.4 (C_{16}), 129.9 (C_4), 127.7 (C_{12} or C_{13} or C_{14}), 126.0 (C_{12} or C_{13} or C_{14}), 122.9 (C_2), 61.8 (C_6), 51.2 (C_8), 31.6 ($2C_9$), 21.3 (C_{17}), 19.1 ($2C_{10}$), 18.3 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2966, 1713, 1466, 1194, 1014, 766 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{20}H_{26}O_2S$ [$M^{+\cdot}$] 330.

2-isopropyl-3-methyl-2-(5-(2-(trifluoromethyl)phenyl)thiophen-3-yl)butanenitrile (4.8)



$C_{19}H_{20}F_3NS$
351,43

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (5.4 mg, 0.024 mmol, 5 mol%), $Cy_3P.HBF_4$ (16 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) and PivOH (15 mg, 0.14 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.2** (100 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-(trifluoromethyl)benzene (68 μL, 0.50 mmol, 1.05 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C overnight (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.8** as a white solid (150 mg, 0.43 mmol, 89%).

Mp: 110-111 °C.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, HC_{12}), 7.58-7.46 (m, $3HC_{13,14,15}$), 7.33 (d, *J* = 1.1 Hz, HC_2), 6.98 (s, HC_4), 2.37 (sept, *J* = 6.7 Hz, $2HC_8$), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_9$), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.9 (C_5), 136.3 (C_3), 133.4 (C_{10}), 133.0 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 129.2 (q, *J* = 29.8 Hz, C_{11}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.2 (C_4), 126.6 (q, *J* = 5.3 Hz, C_{12}),

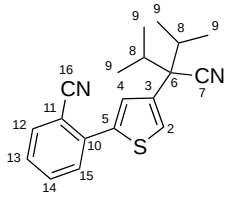
124.4 (C_2), 124.0 (q, J = 272.2 Hz, C_{16}), 120.0 (C_9), 55.3 (C_6), 33.0 ($2C_8$), 18.9 ($2C_9$), 17.7 ($2C_9$) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -58.0 ppm.

IR (neat): υ 2969, 2162, 1305, 1129, 1108, 766 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{20}F_3NS$ **[**$M^{+\cdot}$**]** 351.

2-(4-(3-cyano-2,4-dimethylpentan-3-yl)thiophen-2-yl)benzonitrile (4.9)



In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.048 mmol, 10 mol%), $Cy_3P.HBF_4$ (31 mg, 0.1 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) and PivOH (15 mg, 0.14 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.2** (100 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 2-bromobenzonitrile (91 mg, 0.50 mmol, 1.05 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C overnight (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (4% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.9** as an incolor oil (139 mg, 0.45 mmol, 94%).

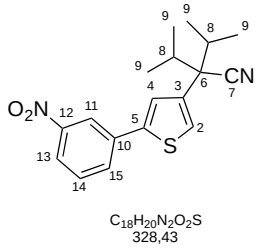
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, J = 7.7 Hz, HC_{15}), 7.64-7.63 (m, $2HC_{12,14}$), 7.48 (d, HC_2, J = 1.4 Hz), 7.44 (t, HC_{13}, J = 4.4 Hz), 7.42 (d, HC_4, J = 1.2 Hz), 2.42 (sept, J = 6.7 Hz, $2HC_8$), 1.1 (d, J = 6.6 Hz, $6HC_9$), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.7 (C_5), 137.5 (C_3), 137.0 (C_{10}), 134.3 (C_{12}), 133.1 (C_{14} or C_{15}), 129.6 (C_{14} or C_{15}), 128.0 (C_{13}), 126.6 (C_4), 125.5 (C_2), 121.6 (C_7), 118.6 (C_{16}), 110.1 (C_{11}), 55.4 (C_6), 32.9 ($2C_8$), 18.8 ($2C_9$), 17.7 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2968, 2223, 1484, 1466, 1167, 760 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{20}N_2S$ [$M^{+\cdot}$] 308.

2-isopropyl-3-methyl-2-(5-(3-nitrophenyl)thiophen-3-yl)butanenitrile (4.10)



$C_{18}H_{20}N_2O_2S$
328,43

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.48 mmol, 10 mol%), $Cy_3P.HBF_4$ (31 mg, 0.1 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) and PivOH (15 mg, 0.14 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.2** (100 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-nitrobenzene (102 mg, 0.50 mmol, 1.05 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C overnight (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure.Purification was performed by preparative thin layer chromatography (4% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.10** as white solid (94 mg, 0.29 mmol, 60%).

Mp: 100-102 °C.

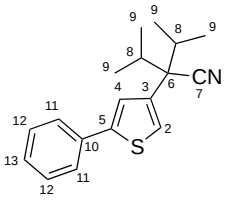
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (t app, *J* = 1.9 Hz, HC_{11}), 8.14 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, HC_{13}), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, HC_{15}), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, HC_{14}), 7.31 (s, HC_2 or HC_4), 7.30 (s, HC_2 or HC_4), 2.42 (sept, *J* = 6.7 Hz, $2HC_8$), 1.1 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_9$), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.8 (C_{12}), 141.7 (C_5), 137.8 (C_3), 135.7 (C_{10}), 131.6 (C_{15}), 130.1 (C_{14}), 124.4 (C_4 or C_2), 124.2 (C_4 or C_2), 122.3 (C_{13}), 121.7 (C_7), 120.4 (C_{11}), 55.3 (C_6), 33.0 ($2C_8$), 18.9 ($2C_9$), 17.9 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2969, 2162, 1305, 1129, 1108, 766 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ [$M^{+\cdot}$] 328.

2-isopropyl-3-methyl-2-(5-phenylthiophen-3-yl)butanenitrile (4.11)



In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (31 mg, 0.10 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol, 1.5 eq) and PivOH (15 mg, 0.14 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.2** (100 mg, 0.48 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then bromobenzene (56 µL, 0.53 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.11** as an incolor oil (114 mg, 0.40 mmol, 84%).

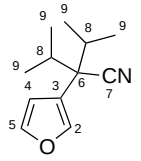
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, $2HC_{11}$), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, $2HC_{12}$), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, HC_{13}), 7.17 (s, $2HC_{2,4}$), 2.38 (sept, *J* = 6.7, $2HC_8$), 1.1 (d, *J* = 6.6 Hz, $6HC_9$), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.6 (C_5), 137.1 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 129.1 ($2C_{12}$), 128.0 (C_{13}), 125.9 ($2C_{11}$), 122.7 ($2C_{2,4}$), 122.0 (C_7), 55.3 (C_6), 33.0 ($2C_8$), 19.0 ($2C_9$), 18.0 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2967, 1466, 1450, 1389, 762, 689 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{18}H_{21}NS$ [$M^{+\cdot}$] 283.

2-(furan-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (4.12)



$C_{12}H_{17}NO$
191,27

To a suspension of $LiAlH_4$ (880 mg, 23.2 mmol, 1.3 eq) in dry Et_2O (23 mL) under Ar was slowly added a solution of furan-3-carboxylic acid (2 g, 17.8 mmol, 1 eq) in dry Et_2O (11 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature before carefully quenching with water and NaOH. After stirring vigorously for 0.5 h, water was added and extractions were performed with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum at 0 °C (caution: volatile product). The residue was used in the next step without further purification. A solution of PBr_3 (400 µL, 4.2 mmol, 0.4 eq) in anhydrous ether was added dropwise to a solution of 3-furanmethanol (1.04 g, 11 mmol, 1 eq) in ether (13 mL) at 0 °C. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation under vacuum at 0 °C, the crude mixture was purified by flash chromatography (Pentane/Et_2O: 50/50) affording the brominated intermediate as an incolor oil. This residue was dissolved in dry CH_3CN (20 mL) and TMSCN (4 mL, 32 mmol, 3 eq). TBAF (1M in THF, 30 mL, 32 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation under vacuum at 0 °C, the crude mixture was purified by flash chromatography (20% Et_2O/Pentane) affording 2-(furan-3-yl)acetonitrile as an incolor oil. Finally, LiHMDS (1.06 M in THF, 30 mL, 32.4 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of 2-(furan-3-yl)acetonitrile (872 mg, 8.1 mmol, 1 eq) in THF (20 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (3.3 mL, 32.4 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation under vacuum at 0 °C, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% Et_2O/Pentane) affording **4.12** as an incolor oil (465 mg, 2.4 mmol, 30%). R_f 0.4 (10% EtOAc/CyHex).

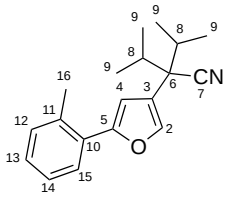
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (m, $2HC_{2,5}$), 6.28 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, $1HC_4$), 2.25 (sept, *J* = 6.7, $2HC_8$), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (C_5), 141.1 (C_2), 121.4 (C_3 or C_7), 120.8 (C_3 or C_7), 109.8 (C_4), 50.5 (C_6), 32.3 ($2C_8$), 18.5 ($2C_9$), 17.6 ($2C_9$) ppm.

IR (neat): υ 2970, 1468, 1391, 1030, 875, 788, 602 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{12}H_{17}NO$ [$M^{+\cdot}$] 191.

2-isopropyl-3-methyl-2-(5-(*o*-tolyl)furan-3-yl)butanenitrile (4.13)



$C_{19}H_{23}NO$
281,39

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (34 mg, 0.10 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq) and PivOH (15 mg, 0.15 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of furane **4.12** (100 mg, 0.5 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-methylbenzene (66 μL, 0.55 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.13** as an incolor oil (82 mg, 0.29 mmol, 58%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, *J* = 6.2 Hz, HC_{15}), 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, HC_2), 7.19-7.13 (m, $3HC_{12,13,14}$), 6.32 (d, *J* = 0.9 Hz, HC_4), 2.39 (s, $3HC_{16}$), 2.21 (sept, *J* = 6.7, $2HC_8$), 1.0 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_9$), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_9$) ppm.

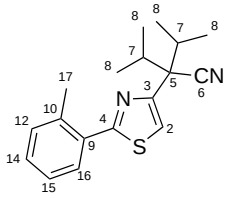
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.2 (C_5), 140.2 (C_2), 134.7 (C_{10} or C_{11}), 132.8 (C_{10} or C_{11}), 131.3 (C_{12} or C_{13} or C_{14}), 128.0 (C_{12} or C_{13} or C_{14}), 127.2 (C_{15}), 126.2 (C_{12} or C_{13} or C_{14}),

122.4 (C_3), 108.6 (C_4), 50.9 (C_6), 32.5 ($2C_8$), 22.0 (C_{16}), 18.7 ($2C_9$), 17.9 ($2C_9$) ppm. C_7 undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 2971, 2936, 2253, 1766, 1464, 1017, 908, 728 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{23}NO$ [$M^{+\cdot}$] 281.

2-isopropyl-3-methyl-2-(2-phenylthiazol-4-yl)butanenitrile (4.15)



$C_{18}H_{22}N_2S$
298,45

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (8.6 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (25 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (79 mg, 0.57 mmol, 1.5 eq) and PivOH (12 mg, 0.11 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiazole **4.14** (79 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then 1-bromo-2-methylbenzene (51 μL, 0.42 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.15** as a white solid (64 mg, 0.21 mmol, 57%).

Mp: 63-65 °C.

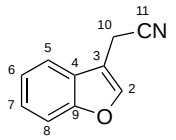
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, HC_{14}), 7.39 (s, HC_2), 7.35-7.24 (m, $3HC_{11,12,13}$), 2.60 (sept, *J* = 6.8 Hz, $2HC_8$), 2.56 (s, $3HC_{15}$), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_7$), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_7$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (C_4), 152.1 (C_3), 136.7 (C_9 or C_{10}), 132.8 (C_9 or C_{10}), 131.8 (C_{14}), 129.9 (C_{11} or C_{12} or C_{13}), 129.7 (C_{11} or C_{12} or C_{13}), 126.3 (C_{11} or C_{12} or C_{13}), 122.0 (C_6), 117.7 (C_2), 56.0 (C_5), 32.8 (C_7), 22.0 (C_{15}), 19.0 (C_8), 18.1 (C_8) ppm.

IR (neat): υ 3090, 2969, 1462, 1000, 758 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{17}H_{20}N_2S$ [$M^{+\cdot}$] 298.

2-(benzofuran-3-yl)acetonitrile (4.17)

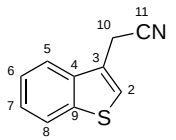


$C_{10}H_7NO$
157,17

NBS (673 mg, 3.8 mmol, 1 eq) and AIBN (62 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq) were added to a solution of 3-methylbenzofurane (500 mg, 3.8 mmol, 1 eq) in CCl_4 (20 mL). The reaction mixture was stirred overnight. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue obtained was dissolved in dry CH_3CN (15 mL) and TMSCN (1.5 mL, 11 mmol, 3 eq). TBAF 1M in THF (11 mL, 11 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at r.t overnight. Then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.17** (243 mg, 1.6 mmol, 41% for the two steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (s, HC_2), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, HC_5), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, HC_8), 7.39-7.27 (m, $2HC_{6,7}$), 3.71 (s, $2HC_{10}$) ppm.

2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)acetonitrile (4.18)



$C_{10}H_7NS$
173,23

NBS (600 mg, 3.4 mmol, 1 eq) and AIBN (55 mg, 0.3 mmol, 0.1 eq) were added to a solution of 3-methylbenzothiophene (500 mg, 3.4 mmol, 1 eq) in CCl_4 (15 mL). The reaction mixture was stirred overnight. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue obtained was dissolved in dry CH_3CN (5 mL) and TMSCN (1.3 mL, 10 mmol, 3 eq). TBAF 1M in THF (10 mL, 10 mmol, 3 eq) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at r.t overnight. Then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.18** as an orange oil (374 mg, 2.2 mmol, 64% for the two steps).

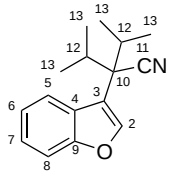
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dd, *J* = 6.7, 1.9 Hz, HC_8), 7.68 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, HC_5), 7.48-7.38 (m, $3HC_{2,6,7}$), 3.84 (d, *J* = 1.2 Hz, HC_{10}) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.4 (C_4), 137.0 (C_9), 125.0 (C_5 or C_6 or C_7), 124.9 (C_5 or C_6 or C_7), 124.6 (C_5 or C_6 or C_7), 124.0 (C_3), 123.1 (C_8), 120.8 (C_2), 117.0 (C_{11}), 17.6 (C_{10}) ppm. C_{11} undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 3108, 2925, 2254, 1426, 1407, 860, 777, 754, 726 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{10}H_7NS$ [$M^{+\cdot}$] 172.

2-(benzofuran-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (4.19)



$C_{16}H_{19}NO$
241,33

LiHMDS (1.06 M in THF, 5.8 mL, 6.2 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **4.17** (243 mg, 1.6 mmol, 1 eq) in THF (4 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (614 µL, 6.2 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.19** as a white solid (125 mg, 0.52 mmol, 33%).

Mp: 91-92 °C.

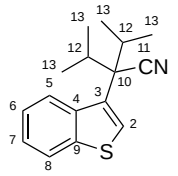
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, *J* = 7.7, $1HC_5$), 7.65 (s, $1HC_2$), 7.50 (d, *J* = 7.5, $1HC_8$), 7.33-7.21 (m, $2HC_{6,7}$), 2.58 (sept, *J* = 6.7, $2HC_{12}$), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{13}$), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{13}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C_9), 144.3 (C_2), 126.4 (C_4), 124.6 (C_7), 122.9 (C_6), 121.9 (C_5), 121.3 (C_{13}), 115.7 (C_3), 112.0 (C_8), 51.9 (C_{10}), 32.6 (C_{12}), 19.0 (C_{13}), 18.4 (C_{13}) ppm. C_{11} undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 2971, 2233, 1451, 1114, 839, 745 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{16}H_{19}NO$ [$M^{+\cdot}$] 241.

2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-isopropyl-3-methylbutanenitrile (4.20)



$C_{16}H_{19}NS$
257,39

LiHMDS (1.06 M in THF, 5.6 mL, 6.0 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **4.18** (259 mg, 1.5 mmol, 1 eq) in THF (4 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (596 µL, 6.0 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.20** as an orange solid (298 mg, 1.16 mmol, 77%).

Mp: 109-110 °C.

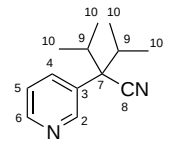
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (sbr, HC_5), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, HC_8), 7.47-7.35 (m, $2HC_{6,7}$), 2.75 (sept, *J* = 6.3, HC_{12}), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, $6HC_{13}$), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, $6HC_{13}$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141.0 (C_4 or C_9), 137.7 (C_4 or C_9), 129.7 (C_3), 124.2 (C_6 or C_7 or C_8), 124.1 (C_6 or C_7 or C_8), 124.1 (C_6 or C_7 or C_8), 123.1 (C_5), 121.8 (C_2), 55.8 (C_{10}), 33.5 (C_{12}), 19.4 (C_{13}), 18.5 (C_{13}) ppm. C_{11} undetectable by NMR analysis due to steric hindrance.

IR (neat): υ 2973, 2229, 1453, 1389, 809, 762, 735 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{16}H_{19}NS$ [$M^{+\cdot}$] 257.

2-isopropyl-3-methyl-2-(pyridin-3-yl)butanenitrile (4.21)



$C_{13}H_{18}N_2$
202,30

LiHMDS (1.06 M in THF, 15.9 mL, 16.9 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of 3-pyridineacetonitrile (500 mg, 4.2 mmol, 1 eq) in THF (5 mL). After stirring for 20 minutes, isopropyl iodide (1.7 mL, 16.9 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (25% EtOAc/CyHex) affording **4.21** as an incolor oil (816 mg, 4.0 mmol, 96%).

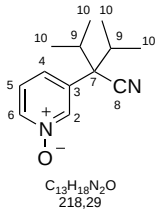
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (d, *J* =2.2 Hz, HC_2), 8.56 (dd, *J* =4.8, 1.5 Hz, HC_6), 7.71 (dd, *J* =6.2, 1.8 Hz, HC_4), 7.31 (dd, *J* =6.8, 4.8 Hz, HC_5), 2.49 (sept, *J* =6.8 Hz, $2HC_9$), 1.02 (d, *J* =6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.87 (d, *J* =6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.1 (C_6), 149.0 (C_2), 136 .1 (C_4), 130.7 (C_3), 123.1 (C_5), 120.9 (C_8), 56.4 (C_7), 32.5 ($2C_9$), 18.8 ($2C_{10}$), 17.6 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2970, 1468, 1418, 912, 803, 717 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{13}H_{18}N_2$ [$M^{+\cdot}$] 160.

3-(3-cyano-2,4-dimethylpentan-3-yl)pyridine 1-oxide (4.22)



$C_{13}H_{18}N_2O$
218,29

Meta-chloroperbenzoic acid (1.4 g, 5.7 mmol, 1.5 eq) was added to a solution of **4.21** (765 mg, 3.8 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (18 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvents, the crude was purified by flash chromatography (5% MeOH/CH_2Cl_2) affording **4.22** as a brown oil (649 mg, 3.0 mmol, 79%).

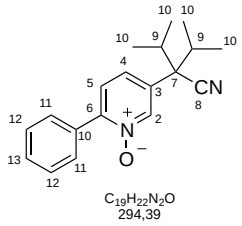
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (s, HC_2), 8.21 (s br, HC_6), 7.35-7.33 (m, $2HC_{4,5}$), 2.42 (sept, *J* =6.8 Hz, $2HC_9$), 1.05 (d, *J* =6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.91 (d, *J* =6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6 (C_6 or C_2), 138.4 (C_6 or C_2), 135.3 (C_4), 126.2 (C_3), 125.3 (C_5), 119.8 (C_8), 56.4 (C_7), 32.6 ($2C_9$), 18.6 ($2C_{10}$), 17.5 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2975, 2359, 1431, 1269, 1165, 1015, 837 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{13}H_{18}N_2O$ [$M^{+\cdot}$] 218.

5-(3-cyano-2,4-dimethylpentan-3-yl)-2-phenylpyridine 1-oxide (4.23)



In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (9.5 mg, 0.04 mmol, 5 mol%), $^tBu_3P.HBF_4$ (15 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) and K_2CO_3 (176 mg, 1.3 mmol, 1.5 eq). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of pyridine *N*-oxide **4.22** (555 mg, 2.5 mmol, 3 eq) in dry toluene (3 mL). Then bromobenzene (89 μL, 0.85 mmol, 1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 110 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by flash chromatography (100% CH_2Cl_2) affording the title compound **4.23** as an orange solid (155 mg, 0.53 mmol, 62%).

Mp: 88-93 °C.

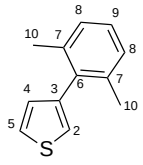
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, HC_2), 7.84-7.82 (m, $2HC_{Ar}$), 7.50-7.43 (m, $4HC_{Ar}$), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, $1HC_{Ar}$), 2.45 (sept, *J* =6.7 Hz, $2HC_9$), 1.09 (d, *J* =6.7 Hz, $6HC_{10}$), 0.96 (d, *J* =6.8 Hz, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (C_6), 139.8 (C_2), 133.5 (C_3), 131.8 (C_{10}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.4 ($2CH_{Ar}$), 128.4 ($2CH_{Ar}$), 126.5 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 120.1 (C_8), 56.3(C_7), 32.8 ($2C_9$), 18.8 ($2C_{10}$), 17.7 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2971, 1465, 1383, 1260, 825, 770 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{19}H_{22}N_2O$ [$M^{+\cdot}$] 293.

3-(2,6-dimethylphenyl)thiophene (4.24)



$C_{12}H_{12}S$
188,29

Arylboronic acid (239 mg, 1.6 mmol, 2.6 eq) dissolved in a minimum amount of EtOH was added to a mixture of 3-bromothiophene (58 µL, 0.61 mmol, 1 eq), aq. 2M Na_2CO_3 (1.2mL) and DME (4.3 mL) in a sealed tube. The resulting solution was degassed and flushed with N_2 for 30 min. Then, $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0.018 mmol, 3 mol%) was quickly added and the resulting suspension was degassed again for 15 min. The mixture was refluxed overnight. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.24** as an incolor oil (110 mg, 0.58 mmol, 95%). R_f 0.7 (10% EtOAc/CyHex).

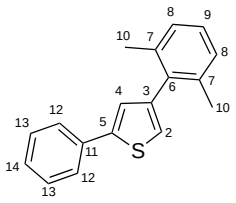
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, $1HC_5$), 7.17-7.08 (m, $3HC_{8,9}$), 7.03 (dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, $1HC_2$), 6.93 (dd, *J* = 4.9, 1.2 Hz, $1HC_4$), 2.08 (s, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.9 (C_3), 137.2 ($2C_7$), 137.0 (C_6), 128.9 (C_4), 127.4 ($3C_{8,9}$), 125.3 (C_5), 122.3 (C_2), 20.9 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 2920, 2361, 1462, 1377, 854, 767, 660 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{12}H_{12}S$ [$M^{+\cdot}$] 188.

4-(2,6-dimethylphenyl)-2-phenylthiophene (4.25)



$C_{18}H_{16}S$
264,38

In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (8.7 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (25 mg, 0.08 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (81 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq) and PivOH (12 mg, 0.12 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber

septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.24** (73 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in dry DMA (0.3M). Then bromobenzene (45 μL, 0.43 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (2.5% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.25** as a white solid (47 mg, 0.18 mmol, 45%).

Mp: 64-65 °C.

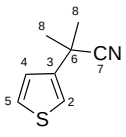
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, *J* =7.2 Hz, $2HC_{12}$), 7.38 (t, *J* =7.4 Hz, $2HC_{13}$), 7.28 (t, *J* =7.4 Hz, HC_{14}), 7.19-7.15 (m, $2HC_{2,9}$), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, $2HC_8$), 6.97 (d, *J* = 1.3 Hz, $1HC_4$), 2.15 (s, $6HC_{10}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.3 (C_3), 141.8 (C_5), 137.2 ($2C_7$), 137.0 (C_6), 134.5 (C_{11}), 129.1 (C_{13}), 127.6 (C_9 or C_{14}), 127.5 (C_9 or C_{14}), 127.4 (C_8 or C_{12}), 125.8 (C_8 or C_{12}), 125.0 (C_2 or C_4), 121.9 (C_2 or C_4), 21.0 ($2C_{10}$) ppm.

IR (neat): υ 3060, 2964, 2922, 1470, 1439, 777, 762, 689 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{18}H_{16}S$ [$M^{+\cdot}$] 264.

2-methyl-2-(thiophen-3-yl)propanenitrile (4.26)



C_8H_9NS
151,23

LiHMDS (1.06 M in THF, 22 mL, 23 mmol, 4 eq) was added dropwise at 0 °C to a solution of compound **4.1** (700 mg, 5.7 mmol, 1 eq) in THF (10 mL). After stirring for 20 minutes, iodomethane (1.4 mL, 23 mmol, 4 eq) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. A saturated solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation, the crude mixture was purified by flash chromatography (5% EtOAc/CyHex) affording **4.26** as a brown oil (380 mg, 2.5 mmol, 44%).

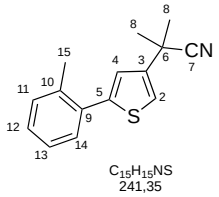
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.33 (m, HC_5), 7.25 (dd, *J* =2.9, 1.4 Hz, HC_2), 7.13 (dd, *J* =5.1, 1.4 Hz, HC_4), 1.70 (s, $6HC_8$) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 142.6 (C_3), 127.1 (C_4), 125.1 (C_5), 124.2 (C_7), 120.5 (C_2), 33.9 (C_6), 28.8 ($2C_8$), 27.5 ($2C_8$) ppm.

IR (neat): υ 2983, 2235, 1459, 1368, 1209, 784, 658 cm^{-1}.

GCMS: m/z C_8H_9NS [$M^{+\cdot}$] 151.

2-methyl-2-(5-(*o*-tolyl)thiophen-3-yl)propanenitrile (4.27)



In a glovebox, a Schlenk tube containing a magnetic stir bar was charged with $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0.17 mmol, 10 mol%), $Cyp_3P.HBF_4$ (111 mg, 0.35 mmol, 20 mol%), K_2CO_3 (351 mg, 2.6 mmol, 1.5 eq) and PivOH (52 mg, 0.52 mmol, 30 mol%). The flask was closed with a rubber septum and removed from the glovebox. To this flask was added a solution of thiophene **4.26** (250 mg, 1.7 mmol, 1 eq) in dry DMA (6 mL). Then *ortho*-bromotoluene (224 µL, 1.9 mmol, 1.1 eq) was added at this point. After 5 minutes stirring at room temperature the reaction mixture was heated at 140 °C (preheated oil bath) until total conversion of starting material according to GC/MS analysis. After cooling, the mixture was diluted with EtOAc, filtered through Celite® and the solvent evaporated under reduced pressure. The reaction mixture was stirred for 14 h. Purification was performed by preparative thin layer chromatography (5% EtOAc/CyHex) and flash chromatography (1% EtOAc/CyHex) affording the title compound **4.27** as a white solid (138 mg, 0.57 mmol, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53-7.51 (m, HC_{Ar}), 7.40-7.36 (m, $4HC_{Ar}$), 7.20 (d, *J* =1.5 Hz, HC_4 or HC_2), 2.56 (s, $3HC_{15}$), 1.87 (s, $6HC_8$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 124.3 (C_7), 120.1 (CH_{Ar}), 34.2 (C_6), 28.9 ($2C_8$), 21.1 (C_{15}) ppm.

IR (neat): υ 2981, 2158, 1457, 1218, 759, 724 cm^{-1}.

GCMS: m/z $C_{15}H_{15}NS$ **[**$M^{+\cdot}$**]** 241.

CONCLUSION GENERALE

L'utilisation de précurseurs chlorés a permis d'étendre significativement le champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire. Par ailleurs, ces travaux ont conduit à la synthèse de nombreux hétérocycles, difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse plus traditionnelles. Concernant la formation d'indane par activation C-H, une étude théorique approfondie a permis de comprendre les diastéréosélectivités et sélectivités observées lors de cette réaction (Schéma 220).

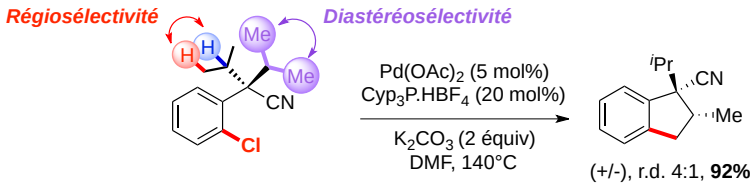


Schéma 220. Diastéréosélectivité et régiosélectivité observées pour la formation d'indane

Dans un deuxième temps, le développement d'une méthodologie de double arylation C-H pallado-catalysée nous a permis de synthétiser des molécules polycycliques aux squelettes originaux (Schéma 221). Dans ce cas, une seule et même espèce catalytique permet de réaliser les deux opérations d'activation C-H avec succès. Ces résultats témoignent de l'efficacité de l'activation C-H pour la construction rapide de complexité moléculaire.

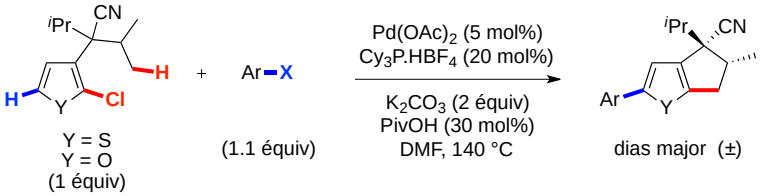


Schéma 221. Synthèse de molécules polycycliques par double arylation C-H

Dans la continuité de ces travaux, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser ces composés indaniques de manière énantiosélective en utilisant la stratégie d'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire asymétrique (Schéma 222). En comparaison avec les travaux antérieurs réalisés au laboratoire en version racémique, l'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'augmenter significativement la diastéréosélectivité de la réaction. Par ailleurs, les ligands de types phosphépines se sont avérés prometteurs, et induisent jusqu'à 80% d'excès énantiomériques dans le cas des précurseurs hétérocycliques tels que le thiophène ou la pyridine.

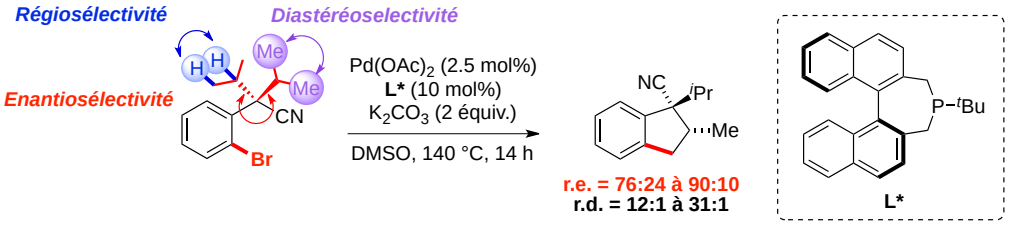


Schéma 222. Conditions réactionnelles optimisées pour la synthèse énantiosélective d'indanes

Etant donnée notre expertise dans le domaine de la formation de dérivés thiophéniques par double arylation C-H de dérivés chlorés, nous avons envisagé la synthèse de ces mêmes composés par arylation C(sp^3)-H Pd^{II}-catalysée (Schéma 223, Voie B). Dans ce cas la métallation n'est pas dirigée par l'étape d'addition oxydante, mais une étape de palladation C(sp^2)-H du thiophène, suivie de l'arylation C(sp^3)-H conduit au produit désiré. Les résultats obtenus sont encourageants et des travaux sont actuellement en cours au laboratoire pour améliorer les performances du système catalytique.

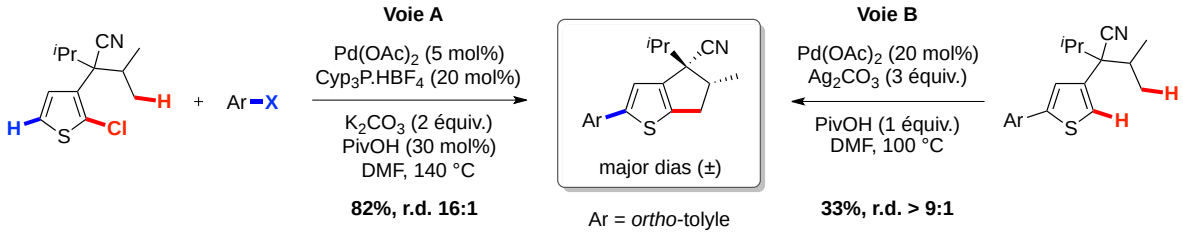


Schéma 223. Différentes voies d'accès aux dérivés thiophéniques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] J.P. Kleiman, M. Dubeck, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.

[2] J. Chatt, J.M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843-845.

[3] F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101.

[4] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.

[5] H. M. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.

[6] F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Comm.* **2009**, 5061-5074.

[7] M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2740-2742.

[8] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.

[9] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72.

[10] H. Davies, J. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417-424.

[11] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514.

[12] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.

[13] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023-1025.

[14] G. Dyker, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 739-742.

[15] G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103-105.

[16] G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426-6428.

[17] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 4685-4696.

[18] J. Pan, M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647-8651.

[19] M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Comm*. **2000**, 2003-2004.

[20] (a) C-G. Dong, Q-S. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292. (b) C-G. Dong, Q-S. Hu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060. (c) C-G. Dong, Q-S. Hu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2537-2552.

[21] C-G. Dong, Q-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366.

[22] F. Liron, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943-4946.

[23] H. S. Kim, S. Gowrisankar, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 3858-3861.

[24] Q. Huang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7235-7238.

[25] H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465.

[26] H. Ren, Z. Li, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433.

[27] M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571.

[28] T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762.

[29] M. Nakanishi, D. Katayev, C. Besnard, E. P. Kundig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438-7441.

[30] S. Rousseaux, B. Liégault, K. Fagnou, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 244-248.

[31] A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org, Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.

[32] S. Rousseaux, S. I. Gorelsky, B. K. W. Chung, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692-10705.

[33] Y. Liang, W. Geng, J. Wei, K. Ouyanga, Z. Xi, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 1537-1542.

[34] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126.

[35] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820-5831.

[36] D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749-823.

[37] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315-1345.

[38] B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895-3908.

[39] D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754-13755.

[40] M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.

[41] (a) D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067. (b) D. Garcia-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886

[42] A. J. Nota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171-7182.

[43] O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736-5740.

[44] C. E. Kefalidis, M. Davi, J. Hitce, E. Clot, O. Baudoin, *manuscrit en préparation*.

[45] J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799.

[46] G. Mehta, S. Kotha, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 625-659.

[47] A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.

[48] M. Chaumontet, P. Retailleau, O. Baudoin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774-1776.

[49] M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J. L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.

[50] J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184-1194.

[51] J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.

[52] M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182.

[53] Y. R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*, CRC Press : Boca Raton, FL, 2003, Chapter 5.

[54] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2002**, *41*, 4176-4211.

[55] L-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.

[56] M. Leblanc, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849-2852.

[57] S. Kwon, Y. Nishimura, M. Ikeda, Y. Tamura, *Synthesis* **1976**, *4*, 249.

[58] C. W. Jefford, G. Bernardinelli, Y. Wang, D. C. Spellmeyer, A. Buda, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1157-1165

[59] M. Matsumoto, N. Watanabe, Y. Ishida, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 3157-3162.

[60] S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 79-87.

[61] J. Nakayama, K. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4612-4617.

[62] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141–8154.

[63] L. J. L. Häller, M. J. Page, S. A. Macgregor, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4604-4605.

[64] E. Bacque, M. El. Qacemi, S. Zard, *Org. Lett.* **2005,** *7*, 3817-3820.

[65] S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreutzer, C. Pierre, C. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 10706-10716.

[66] D. F. Shriver, M. A. Drezdzon, The manipulation of air-sensitive compounds; 2nd Edition ed.; Wiley: New York, 1986.

[67] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

[68] J. Morris, D. Wishka, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2642-2644.

[69] Q. Huang, A. Fazio, G. Dai, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7460-7461.

[70] N. Della Ca', G. Maestri, M. Catellani, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7850-7853.

[71] V. S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C. -H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1436-1440.

[72] K. Kamikawa, I. Takemoto, S. Takemoto, H. Matsuzaka, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408.

[73] K. C. Majumdar, S. Chakravorty, N. De, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3419-3422.

[74] H. Ohno, M. Iuchi, N. Fujii, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4813-4815.

[75] E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S. Liou, F. Liu, *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 365-394.

[76] K. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Comm.* **2004**, 1926.

[77] B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644-3647.

[78] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem*. **1977**, *111*, 205-215.

[79] B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834.

[80] F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 2471-2473.

[81] N. W. Y. Wong, P. Forgione, *Org. Lett.* **2012**, *11*, 2738-2741.

[82] T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2373-2375.

[83] M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886-9887.

[84] C.-C. Hsiao, Y.-K. Lin, C.-J. Liu, T.-C. Wu, Y.-T. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3267-3274.

[85] J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2008**, *10*,1641-1643.

[86] L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266-3267.

[87] B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047-1060.

[88] M. E. Schnute, R. J. Brideau, S. A. Collier, M. M. Cudahy, T. A. Hopkins, M. L. Knechtel, N. L. Oien, R. S. Sackett, A. Scott, M. L. Stephan, M. W. Wathen, J. L. Wieber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3856-3859.

[89] E. Kassianidis, R. J. Pearson, D. Philp, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8798-8812.

[90] B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.

[91] L-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.

[92] M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756.

[93] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.

[94] L-C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186-9187.

[95] Q.-X. Liu, F.-B. Xu, Q. -S. Li, H.-B. Song, Z.-Z. Zhang, *Organometallics* **2004**, *23*, 610-614.

[96] C. Pierre, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 1816-1819.

[97] H. Kromann, M. Larsen, T. Boesen, K. Schonning, S. Feldbaek Nielsen, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 993-1000.

[98] B. Shi, N. Maugel, Y. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882-4886.

[99] M. Wasa, K. Engle, D. Lin, E. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598-19601.

[100] S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692-4695.

[101] S.Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.

[102] F. Glorius, G. Altenhoff , R. Goddard , C. Lehmann, *Chem. Comm.* **2002**, 2704-2705.

[103] T. Arao, K. K. Ondo, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*,1417-1420.

[104] E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484-8487.

[105] Y. Jia, D. Katayev, G. Bernardinelli, T. M. Seidel, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6300-6309.

[106] Y. Jia, J. M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Comm.* **2008**, 4040-4042.

[107] D. Katayev, N. Nakanishi, T. Bürgi, E. P. Kündig, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1422-1425.

[108] S. Anas, A. Cordi, H. B. Kagan, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 11483-11485.

[109] I. Bonnaventure, A. Charrette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330-6340.

[110] T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *50*, 2238-2242.

[111] H. -U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16.

[112] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.

[113] C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.

[114] A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Ahman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900.

[115] A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. E. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261-7265.

[116] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.

[117] M. R. Albicker, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9139-9142.

[118] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744-3763.

[119] K. Junge, G. Oehme, A. Monsees, T. Riermeier, U. Dingerdissen, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4977-4980.

[120] D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Org. Synth. Coll. Vol. X*, **2004**, 93-94.

[121] S. Sengupta, M Leite, D. S. Raslan, C. Quesnelle, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4066-4070.

[122] Y. Tan, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3308-3311.

[123] A. H. M. De Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. De Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.

[124] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.

[125] M. T. Reetz, J. G. De Vries, *Chem. Comm.* **2004**, 1559-1563.

[126] Y. Fujiwara, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12293-12297.

[127] Y. Meng, W. T. Slaven, D. Wang, T.-J. Liu, H.-F. Chowc, C.-J. Li, *Tetrahedron:*

Asymmetry **1998**, *9*, 3693-3707.

[128] D. Sälinger, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6688-6703.

[129] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.

[130] Y.-G. Zhou, X. Zhang, *Chem. Comm.* **2002**, 1124-1125.

[131] J. K. Bjernemose, R. P. Davies, A. P. S. Jurd, M. G. Martinelli, P. R. Raithby, A. J. P. White, *Dalton Trans.* **2004**, 3169-3170.

[132] S. Bredeau, G. Altenhoff, K. Kunz, S. Döring, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2004**, *23*, 1836-1844.

[133] A. Spivey, L. Shukla, J. Hayler, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 891-894.

[134] J. M. Srinivasan, H. E. Burks, C. R. Smith, R. Viswanathan, J. N. Johnston, *Synthesis* **2005**, *2*, 330-333.

[135] Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1519-1522.

[136] B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.

[137] Thèse de doctorat de l'université Paris XI, 14/10/2003.

[138] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.

[139] N. Martin, C. Pierre, M. Davi, R. Jazzar, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4480-4484.

[140] P. Nareddy, L. Mantilli, L. Guénée, C. Mazet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3826-3831.

[141] S. Enthaler, G. Erre, K. Junge, D. Michalik, A. Spannenberg, F. Marras, S. Gladialib, M. Beller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1288-1298.

[142] P. Kasak, K. Mereiterb, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3416-3426.

[143] S. Balieu, K. Toutah, L. Carro, L. Chamoreau, H. Rousselière, C. Courillon, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2876-2880.

[144] C. Yeung, V. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292.

[145] B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008,** *27*, 4841-4843.

[146] J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892-6895.

[147] P. Novak, A. Correa, J. Gallardo-Donaire, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236-12239.

[148] J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Comm.* **2009**, 7176-7178.

[149] B. D. Dangel, J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149-8150.

[150] K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074-5075.

[151] M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10930-10933.

[152] C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12850-12852.

[153] M. S. Chen, N. Prabagaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970-6971.

[154] S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420.

[155] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072-5074.

[156] D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.

[157] Y. Izawaa, S. S. Stahl, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3223-3229.

[158] A. D. Yamaguchi, D. Mandal, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555-557.

[159] S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387-2391.

[160] X. Gong, G. Song, H. Zhang, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1766-1769.

[161] H. Li, J. Liu, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 276-279.

[162] M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** *126*, 1346-1347.

[163] T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010,** *132*, 4978-4979.

[164] K. J. Stowers, K. C. Fortner, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6541-6544.

[165] L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020-18021.

[166] A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116-15119.

[167] D.-H. Wang,L M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190-7191.

[168] Y. Li, W.-H. Wang, K.-H. He, Z.-J. Shi, *Organometallics* **2012**, *31*, 4397-4400.

[169] T. Lyons, M. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

[170] H. Davie, R. Townsend, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6595-6603.

SYNTHESES DE MOLECULES POLYCYCLIQUES PAR ARYLATION C(sp^3)-H INTRAMOLECULAIRE CATALYSEE PAR LE PALLADIUM

Résumé de la thèse :

La synthèse de produits complexes se doit de prendre en compte de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces, dont la fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène. Dans ce contexte, la catalyse homogène par les métaux de transition s'est avérée performante, tout en contrôlant la régio- et la chimiosélectivité de la réaction. Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit témoignent de l'efficacité de cette stratégie pour la construction rapide de complexité moléculaire.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de précurseurs chlorés, ce qui a permis d'étendre significativement le champ d'application de l'arylation C(sp^3)-H intramoléculaire pallado-catalysée. Ces travaux ont conduit à la synthèse de nombreux hétérocycles, difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse plus traditionnelles. Dans un deuxième temps, le développement d'une méthodologie de double arylation C-H nous a permis de synthétiser des molécules polycycliques aux squelettes originaux. Une seule et même espèce catalytique permet dans ce cas de réaliser les deux opérations d'activation C-H avec succès.

Par la suite, nous avons montré qu'il était possible de synthétiser des composés énantio-enrichis par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire asymétrique. Pour cela, les ligands chiraux de type phosphépine se sont avérés particulièrement performants, et induisent des énantiosélectivités prometteuses.

Enfin, notre attention s'est portée vers la synthèse de polycycles par arylation C(sp^3)-H intramoléculaire deshydrogénante. Les résultats encourageants obtenus apparaissent comme une preuve de concept dans ce domaine, où très peu de travaux de recherche ont été rapportés.

Mots-clefs :

Fonctionnalisation C-H, activation C-H, arylation C-H, catalyse organométallique, chloroarènes, benzocyclobutènes, indanes, indolines, hétérocycles, activation C-H asymétrique, phosphépines, palladium.

Laboratoire de Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques, Université Claude Bernard, Lyon 1, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire, UMR CNRS 5246, Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex