NNT : 0000AIXM0000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 09 décembre 2024 par

Inès MENDAS

Design et synthèse de ligands hétérocycliques pour la fonctionnalisation régiosélective de liaisons C(sp^3)-H non activées par Transfert d'Atome d'Hydrogène dirigé (HAT)

Discipline
Sciences chimiques

École doctorale
ED 250 Sciences chimiques de Marseille

Laboratoire
Institut de chimie radicalaire (ICR)

Chimie Moléculaire Organique (CMO)

Composition du jury

Laurence MIESCH DR Université de Strasbourg	Rapporteuse
Sandrine PIGUEL PR Université Paris-Saclay	Rapporteuse
Nicolas KERN CR Université de Strasbourg	Examinateur
Laurent COMMEIRAS PR Aix-Marseille Université	Président du jury
Stéphane GASTALDI DR Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Jean-Simon SUPPO CR Aix-Marseille Université	Co-encadrant de thèse

Affidavit

Je soussignée, Inès MENDAS, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique du Dr. Stéphane GASTALDI et du Dr. Jean-Simon SUPPO, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 9 octobre 2024



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Liste de publications et participation aux conférences

1. Liste des publications réalisées dans le cadre du projet de thèse :

1. Mendas, I.; Gastaldi, S.; Suppo, J.-S. Strategies for Accessing *cis*-1-Amino-2-Indanol *Molecules* **2024**, *29*, 2442-2469. https://doi.org/10.3390/molecules29112442

2. Participation à des conférences :

1. Communication orale : Synthesis of a photoactivable **BOX** (**B**is-**OX**azoline) ligand, XIth Rencontres de Chimie Organique de Marseille (XIth-RCOM), 10-11 octobre 2024 à Marseille, France. (Portée internationale)

Résumé

Le but de ces travaux est de revisiter la réaction de **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (**HAT**) afin de surmonter les limitations liées aux paramètres enthalpiques et polaires qui induit la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H dites « faibles ». Pour rendre cela possible, ce projet de thèse est axé sur la synthèse de plusieurs catalyseurs dont le rôle sera de par leur topologie de « prendre le contrôle » de la régiosélectivité en orientant la réaction vers une position *a priori* non favorisée et non réactive sans catalyseurs. Trois catalyseurs ont été développés selon trois voies de synthèse. Deux voies de synthèse, permettant d'accéder à des catalyseurs possédant un motif xanthone, doivent être finalisées. Un troisième catalyseur, dérivé de la benzophénone, a été synthétisé en 8 étapes avec un rendement total de 6.5 %. Ce catalyseur va permettre d'étudier la réaction fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H dirigée.

Mots clés : synthèse organique, ligands hétérocycliques, réaction HAT, fonctionnalisation régiosélective, liaisons C(sp^3)-H, photochimie, chimie radicalaire.

Abstract

The purpose of this work is to revisit the **H**ydrogen **A**tom **T**ransfer (**HAT**) reaction in order to overcome the limitations linked to the enthalpic and polar parameters that induce the functionalization of so called weak C(sp^3)-H bonds. To make this possible, this doctoral project focuses on the synthesis of several catalysts whose topology will enable them to "take control" of regioselectivity by directing the reaction towards a position that is *a priori* unfavored and unreactive without catalysts. Two synthetic routes to xanthone-derived catalysts have yet to be finalized. A third catalyst, derived from benzophenone, was synthesized in 8 steps with a total yield of 6.5 %. This catalyst will be used to study the functionalization of directed C(sp^3)-H bonds.

Key words: organic synthesis, heterocyclic ligands, HAT reaction, regioselective functionalization, C(sp^3)-H bonds, photochemistry, radical chemistry.

Une mer calme n'a jamais formé de marins habiles.

Remerciements

Pour commencer, je voudrais remercier les membres du jury, la **Dr. Laurence Miesch** de l'Université de Strasbourg et la **Pr. Sandrine Piguel** de l'Université de Paris-Saclay et qui ont accepté d'être rapporteuses de mes travaux de thèse. Je remercie également le **Dr. Nicolas Kern** de l'Université de Strasbourg et le **Pr. Laurent Commeiras** de l'Université d'Aix-Marseille pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement mes directeurs de thèse, les chefs, **Dr. Stéphane Gastaldi** et **Dr. Jean-Simon Suppo** pour votre accueil au laboratoire, la confiance accordée dans la réalisation de ce projet de thèse. Je vous remercie pour le temps accordé, nos échanges, vos conseils avisés, votre aide durant ces trois années de recherche qui furent intenses. Merci également pour les (fameux) séminaires hebdomadaires, qui m'ont permis de progresser de manière considérable. Je suis infiniment reconnaissante de la culture scientifique et de la rigueur de travail que j'ai pu acquérir (même si j'ai eu du mal à faire de la biblio de manière assidue, désolé JS).

Je tiens également à remercier les membres permanents de l'équipe CMO. A la **Dr. Dominique Mouysset**, dit Domi, pour sa bonne humeur contagieuse, sa gentillesse infinie et d'être toujours à l'écoute. Les lundis matin quand tu me racontais tes week-ends d'aventure à la montagne vont me manquer. A la **Pr. Laurence Feray**, merci pour ton sourire permanent, ta douceur ainsi que tes lumières pendant les séminaires. Je remercie également, le **Dr. Eric Besson**, nouveau chef d'équipe ainsi que le **Dr. Hervé Clavier** arrivé récemment.

Je souhaite remercier les doctorants devenu docteurs qui sont passés par le CMO : **Dr. Guillaume Brulay** (la tige, la Brulance, le seigneur du CMO, mon co-gémeaux), **Dr. Corentin Pigot** (eh oui Coco je te considère du CMO, merci pour les moments partagés à travers l'Europe, pour tes talents de grimpeurs à Madrid, c'est toujours la vidéo du siècle d'ailleurs), **Dr. Liliane Mimoun** (on n'a pas eu l'occasion de se voir en 3D encore, mais j'adore nos conversations sur insta), **Dr. Pierre Nabokoff** (on se n'est pas croisé mais ton passif de pisciniste résonne toujours dans ce couloir).

Le presque **Dr. Aurélien (de) Galibert** avec qui j'ai commencé la thèse. Merci pour les moments partagés ensembles, pour les conversions (catastrophiques et croustillantes), pour tes talents de réparateurs, logisticiens et je dois te dire que j'ai tiré sur les poignées de la fipo plus d'une fois (pardon). J'espère que tu vas te plaire dans ma région natale, et stp change cette polaire.

Je remercie également **Zhen Wang**, doctorant arrivé récemment au CMO, j'espère que tu t'y plais, bon courage pour la thèse !

Merci également à tous les stagiaires qui sont passés par le CMO : **Rachel Reboh** (mon bb, je n'oublierai jamais ce gâteau d'anniversaire en forme de cœur que tu m'as fait et j'espère être cliente de la start-up, tiens moi au courant), **Adélie Barnetche** (le possah), **Gahyeon Kim** (ma beul), **Patricia-Alice Da Silva** (un véritable ange, c'est ce qui te caractérise le mieux), **Jade Damasco** (ma Jadou, qui m'a appris que la caféine et la théine sont la même molécule, ça me permet de -je cite tes termes- « briller en société »), **Cyrielle Costa** (Cycy, tes cookies (tarpins) sucrés étaient incroyables), ainsi que **Maëva Vallet**, **Hassan Ndira Ndiaye Laye**, **Thiam Ndiogou**, **Jérémy Tronc**, **Nicolas Battini**, **Nadjim Ibouroihim** et **Marie Laprie**.

Je remercie les étudiants que j'ai eu la chance d'encadrer avec une mention très spéciale pour **Isaiah Mickael Ugali** (mon étoile, qui a synthétisé en premier l'amino-alcool !) qui a contribué grandement à débloquer ce sujet de thèse. Ainsi que **Julien Luong** (ma star) tu es la relève, à toi de briller à présent (j'ai hâte d'avoir un chat et de l'appeler Sandy). Merci pour les moments partagés, pour tout le travail effectué, vous avez été d'une aide précieuse !

Je tiens à remercier également ceux qui ont fait partie de cette aventure : **Dr. Jeffrey Havot**, **Adrien Moragues**, **Dr. Guillaume Noirbent**, **Camille Nguyen** dit la titchoune, **Karim Boutamine** et **Paul (Igone) Guérin**.

A l'équipe du CROPS, je remercie le **Dr. The Hien Ho** avec qui j'ai partagé le labo pendant 1 an et demi, merci pour ta gentillesse, tes conseils et de m'avoir prêté (beaucoup) de produits. Egalement, **Clément Chambrial**, dit le C (ne change jamais, tu es incroyable), **Hugo Bidotti** dit la Bidotte (ou Numérobis le roi de la kermesse devenu IronMan, tu es un monstre !) et bien évidemment le **Dr. Nicolas Giacoletto** (mon camarade de croustille ainsi que modèle photo de force).

Je voudrais remercier très chaleureusement ma deuxième équipe, mes CRABistes avec qui j'ai passé toute ma troisième année. Le **Dr. Ange Embo-Ibouanga** (la douceur et la sérénité inégalable, personne ne peut dire le contraire), **Louis Hospital** dit Louisse (il est où le diable ?), **Marion Filliâtre** (j'ai adoré les moments passés dans la montagne sous les étoiles), **Mélaine Laï**, **Nihal Chelbeb**, **Marco Ragozzino**, **Dr. J.-P Joly, Dr. Thybault de Monfreid** ainsi que la **Dr. Sophie Thétiot-Laurent**. Les titchous arrivés récemment : **Mathilde Trapp**, **Marion Siccardi**, et **Paul Zheng**. Le gang des coureurs (dont j'ai l'honneur de faire partie depuis 1 an) : le **Dr. Sofiane Bourdillon**, dit la Bourdillance (qui a animé l'assemblée tous les midis à l'humour CATASTROPHIQUE), **Erwan Adrianenssens**, dit Raiponce ou Rapunzel (l'homme à la chevelure de rêve), **Margot Manivel**, ma Cahouète, (qui m'a fait l'honneur d'être sa marraine). Cette troisième année est passée vite grâce à vous, parce que chaque moment

était incroyable et agréable. Ne changez jamais ma deuxième équipe, vous êtes des personnes exceptionnelles.

Je remercie également l'équipe Budapest/ Berlin : **Guillaume Brulay**, **Coco Pigot**, **Nico Jacs**, **Mickäel Ibnonamr** dit Micky, Mickyx, MiCapo, Mickatarteauxpommes, **Alex Rico** dit Gargamel, **Hugo** la **Bidotte**, **Rapunzel** et **Marion**(nette).

J'aimerais à présent remercier ces trois personnes qui ont été importantes pour moi tout au long de cette thèse. **Margot Manivel**, ma filleule, merci pour cette troisième année avec tous ces moments et fou rires partagés que ce soit en faisant le red fish entre midi et deux ou à Adidas 10K. Le « miam-miam », accompagné du sticker (qui était différent chaque jour, c'est important de le préciser) vont me manquer. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta thèse, tu vas tout killer ! Le **Dr. Guillaume Brulay**, avec qui j'ai passé toute ma première année. Merci de m'avoir si bien accueillie il y'a trois ans avec le « tu fais tout avec nous maintenant, on te prend sous notre aile même si ce n'est pas une aile très grande ». Merci toutes les strats et les tips de laboratoire qui se transmettent de doctorants en doctorants, d'avoir partagé tes connaissances sans prétention, ton humour exceptionnel, la bonne ambiance, les conversations interminables jusqu'à tard au labo. Les moments passés en dehors du labo, que ce soit les soirées casa de papel ou encore à travers les capitales européennes. J'espère que tu coules des jours heureux en Belgique mon copain et j'espère qu'on se reverra bientôt ! Le **Dr. Nicolas Giacoletto**, mon complice qui aime la croustille autant que moi. Merci pour toutes les innombrables conversations au 6ème étage, tous ces moments partagés ces trois dernières années de Budapest (le gang des trottinettes sur les bords du Danube à 3h du matin), à l'œil de verre (eh oui il fallait bien que j'en parle) ou plus récemment les bla-bla run (pour faire les mises à jour évidemment). J'attends le voyage à Londres pour braquer la boutique de goodies aux studios d'Harry Potter ainsi que l'inscription à l'IM (avant 30 balais c'est l'objectif non ?).

Je remercie également mes amis toulousains de longue date et bientôt docteurs : **Ambre Carpentier**, **Lucie Pedussaut** et **Tim Fages**. J'aime beaucoup les appels discords et les parties Skribblio (j'aime beaucoup les fonds noirs également vous le savez bien), j'espère qu'on se reverra bientôt même si on est éparpillés aux quatre coins de l'Europe (et du monde bientôt).

De manière plus personnelle j'aimerais remercier toute ma famille avec une mention très spéciale pour ma maman et ma grande sœur, ces guerrières, je sais de qui je tiens la résilience et la persévérance dont j'ai eu besoin durant ces trois dernières années intenses. Si j'en suis là c'est grâce à vous, merci infiniment pour tout tout tout. Et bien sûr merci à ma nièce Inès.

Sommaire

Affidavit 3
Liste de publications et participation aux conférences 4
Remerciements 9
Sommaire 13
Liste des abréviations 17
Résumé 5
Abstract 6
Chapitre 1 : Introduction générale 19
I. Avant-propos 1
II. La liaison Carbone-Hydrogène et son inertie chimique 2
1. Présentation 2
2. Inertie chimique : causes 2
III. Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H 3
1. Intêrets de la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H 3
2. Approches synthétiques : IGF *vs* fonctionnalisation directe 3
2. Méthodologies par fonctionnalisation directe de liaison C(sp^3)-H 5
3. Activation puis fonctionnalisation par l'utilisation de catalyseurs métalliques 5
4. Fonctionnalisation par transfert d'atome d'hydrogène (HAT) 6
Chapitre 2 : La réaction de **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (**HAT**) 9
I. **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (**HAT**) 11
1. Définition et considérations géométriques 11
2. Travaux pionniers et intérêt synthétique 12
3. Agents de transfert d'atome d'hydrogène 14
3.1 Transfert d'atome d'hydrogène par approche direct : d-HAT 16
3.1.1 Les dérivés carbonylés 17
3.1.2 Les dérivés métalliques 19
3.2 Transfert d'atome d'hydrogène par approche indirect : i-HAT 20
II. Problématique de la régiosélectivité dans une réaction de HAT intermoléculaire 23
1. L'énergie de dissociation des liaisons ou bond dissociation energy (**BDE**) 23
1.1 Effet de la substitution de l'atome de carbone dans les hydrocarbures 24
1.2 Effets stéréoélectroniques 24
1.3 Rupture de la tension de cycle 26
1.4 Effets stériques 27
2. Les effets polaires 29
2.1 Rappel sur la philicité des radicaux 30

2.2 La catalyse par inversion de la polarité ou polar reverse catalyse (PRC) 31
2.3 Effet de solvants et d'ajout d'additifs 33
2.3.1 Stratégie d'activation 34
2.3.2 Stratégie de désactivation 35
3. Conclusion 36
III. Travaux de thèse 37
1. Définition et contexte 37
2. Description 38
3. Proposition de complexes organométalliques directeurs 38
4. Rationalisation de la conception des complexes directeurs 40
4.1 Ligand et centre métallique de type acide de Lewis 40
4.1.1 Stabilité dans des conditions radicalaires 40
4.1.2 Couples BOX/Mg dans la littérature 41
4.2 Agent de transfert d'atome d'hydrogène 42
5. Hypothèse mécanistique pour les réactions de HAT dirigées 45
6. Conclusion 47
7. Plan prévisionnel de ces travaux de thèse 48
IV. Etat de l'art 49
1. Travaux de Ronald Breslow 49
2. Travaux de Thorsten Bach 58
3. Travaux de Christina White 62
4. Travaux de Robert Crabtree 64
5. Travaux de Miquel Costas 64
6. Travaux de Tiefenbacher 69
7. Travaux de Kuninobu 70
8. Conclusion 71
Chapitre 3 : Synthèses des ligands 73
I. Présentation et nomenclature 75
1. Présentation des structures 75
2. Molécules cibles et nomenclature 76
II. Synthèse de la série 4 78
1. Plan rétrosynthétique 78
2. Synthèse de l'intermédiaire cyclique **20** 79
2.1 Formation de la liaison éther *bis*-arylique par S_NAr entre **14** et le 2-fluorobenzonitrile **24** 79
2.2 Formation de la fonction acide carboxylique par hydrolyse de **25** 80

2.3 Formation de la liaison éther bis-arylique par S_NAr entre **14** et le 2-fluorobenzaldéhyde **26** 81
2.4 Tentatives de formation de la cétone aromatique à partir de l'aldéhyde 82
2.5 Oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique 83
2.6 Formation du dérivé indènique **21** 84
2.7 Synthèse de **20** *via* la réaction de Friedel-Crafts 84
3. Préparation du motif amino-indanol de configuration *cis* **32** 85
3.1 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* ouverture d'un époxyde **33** 87
3.2 Activation de l'oléfine avec un anhydride tellurique 91
3.3 Activation de l'oléfine avec Br-N-(CO_2Me) 94
3.4 Activation de l'oléfine par un iode hypervalent 96
3.5 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison 99
3.6 Passage par la réaction de Mitsunobu 101
3.7 Changement des propriétés électroniques de la cétone aromatique 103
4. Préparation du motif dérivé d'amino-indanol en configuration *trans* **53** 105
4.1 Synthèse du *trans* amino-indanol **53** 106
4.2 Amidation de l'amine primaire **53** 106
5. Bilan de la synthèse en série 4 111
III. Synthèse de la série 5 113
1. Plan rétrosynthétique 113
2. Synthèse de l'intermédiaire cyclique **64** 114
2.1 Formation de la liaison éther *bis*-arylique par S_NAr sur **16** 114
2.2 Modification de la 5-hydroxyindanone 115
2.3 Modification du dérivé aromatique fluoré 117
2.4 Hydrolyse de la fonction nitrile de **76** 119
2.5 Réaction de Friedel-Crafts pour la synthèse de **65** 121
3. Formation du motif amino-alcool en configuration *cis* 126
3.1 Formation d'un intermédiaire de type oxazoline *via* l'ouverture d'un époxyde 126
3.2 Passage par la réaction de Mitsunobu 128
3.3 Formation d'un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison 129
4. Formation du motif amino-alcool en configuration *trans* 131
5. Voie de synthèse générale de la série 5 133
6. Conclusion 134
IV. Synthèse de la série 6 135
1. Plan rétrosynthétique 135
2. Formation de l'intermédiaire **90** 136
2.1 Formation de la cétone aromatique **91** 136

2.2 Déshydratation de l'alcool **91** 139
3. Formation du motif *cis* amino-indanol 140
3.1 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison 140
3.2 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* l'ouverture d'époxyde 143
V. Synthèse des ligands **103** et **104** 145
1. Synthèse du ligand **103** *via* le *cis* amino-indanol 145
2. Synthèse du ligand **103** *via* le *trans* amino-indanol 147
2.1 Synthèse du *trans* amino-indanol **107** 147
2.2 Synthèse de l'agent acylant **109** 148
2.3 Réaction de couplage avec le sel de carboxylate **57** 150
2.4 Cyclisation intramoléculaire du *trans* amido-indanol **112** 151
3. Synthèse du ligand **103** à partir de **104** 154
4. Voie de synthèse générale de la série 6 154
VI. Conclusion 156
Chapitre 4 : Complexation, étude RMN 159
I. Premiers résultats de complexation par RMN ^{1}H 161
II. Conclusion 166
Conclusion générale 169
Chapter 5 : Experimental part 173
I. General information 175
II. « Series 4 » procedures 176
III. « Series 5 » procedures 189
IV. « Series 6 » procedures 199
V. Coupling partners procedures 209

Liste des abréviations

ACN : acétonitrile

AE : affinité électronique

APTS : acide paratoluènesulfonique

AT : agent de transfert

BDE : bond dissociation energy

BiOX : bi-oxazoline

BOX : bis oxazoline

CIS : conversion intersystème

dba : dibenzylidèneacétone

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

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

DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle

DIPEA : *N,N*-diisopropyléthyleamine

DMAP : *4*-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

EI : énergie d'ionisation

EnT : transfert d'énergie

ET : transfert d'électron

GC : groupement coordinant

GD : groupement directeur

GEA : groupement électroattracteur

GED : groupement électrodonneur

GF : groupement fonctionnel

HAT : Hydrogen Atom Transfer

HBA : Hydrogen Bond Acceptor

HBD : Hydrogen Bond Donor

HFIP : hexafluoropropan-2-ol

HRMS : high resolution mass spectroscopy

$h\nu$: irradiation lumineuse

IGF : interconversion de groupement fonctionnel

M : métal

MBOH : 2-méthyle-3-butyn-2-ol

NaDT : sodium décatungstène

PC : photocatalyseur

POM : polyoxométalate

PPA : acide polyphosphorique

PRC : polar reverse catalysis

PyBOP :benzotriazole-1-yloxytripyrrolinophosphonium hexafluorophosphate

PyBOX : pyridine bisoxazoline

RMN : résonance magnétique nucléaire

SET : single electron transfer

S_NAR : substitution nucléophile aromatique

TA : température ambiante

TBADT : tétrabutyle-*n*-ammonium décatungstène

TBAF : fluorure de tétrabutyle-*n*-ammonium

TBAP : dihydrogénophosphate de tétrabutyl-*n*-ammonium

TBDMSCl : chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle

TFA : acide trifluoroacétique

TFAA : anhydride trifluoroacétique

TFDO :(3 méthyle(trifluorométhyle)dioxirane)

TFE : trifluoroéthanol

THF : tétrahydrofurane

UICPA : union internationale de chimie pure et appliquée

UV : ultraviolet

Δ : chauffage

Chapitre 1 : Introduction générale

I. Avant-propos

La fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H a permis la création d'approches innovantes pour la synthèse organique en utilisant de nouvelles stratégies de « disconnexion » lors de la mise en place d'un « plan de synthèse ». De plus, de par l'omniprésence de ces liaisons dans les molécules (Schéma 1), une telle stratégie permettrait de développer des synthèses économes en atomes et en nombre d'étapes. Cependant, ces liaisons sont très peu réactives et leur conversion demeure un défi central de la synthèse organique.

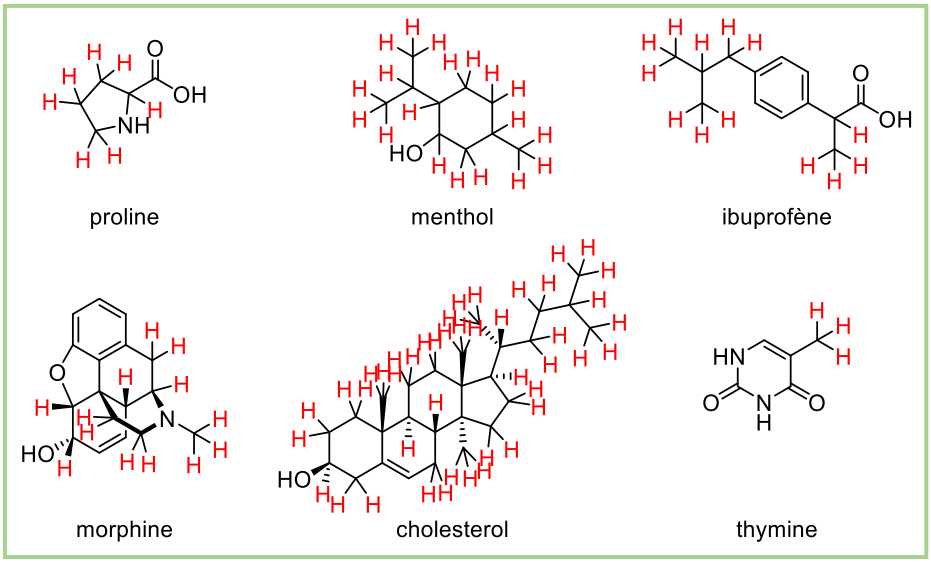


Schéma 1 : Exemples de structures illustrant l'omniprésence de la liaison C(sp^3)-H

II. La liaison Carbone-Hydrogène et son inertie chimique

1. Présentation

Une liaison C-H est la mise en commun de deux électrons entre un atome de carbone et un atome d'hydrogène. La longueur de cette liaison est de 1.09 Å. L'énergie de dissociation (BDE) d'une liaison C(sp^3)-H se situe dans une fourchette comprise entre 80 et 100 $kcal.mol^{-1}$ en fonction des groupes fonctionnels avoisinants. Sur l'échelle de Pauling la différence d'électronégativité entre les deux atomes est de 0.35, ce qui est le signe d'une liaison covalente très peu polarisée.[1]

2. Inertie chimique : causes

Bien qu'omniprésentes sur les molécules organiques, les liaisons C(sp^3)-H non activées sont très peu réactives et ne sont donc pas considérées comme des groupements fonctionnels.

Cette inertie chimique est le résultat d'énergies de dissociation des liaisons (BDE) élevées, d'une faible acidité ainsi qu'une faible polarisation. Quelques exemples de molécules organiques avec les valeurs de BDE et pKa associées sont regroupées dans le Tableau 1.[2]

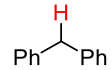
Molécule						
BDE ($kcal.mol^{-1}$)	105	98	95	93	86	84
pKa	50				43	33
Hybridation du carbone	sp^3					

Tableau 1 : Valeurs de BDE et de pKa de quelques composés organiques

[1] McMurry, J. *Organic Chemistry 10th Edition*, **2023**, ISBN 978-1-951693-98-5.
[2] a) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263. b) Luo, Y.R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*; Taylor & Francis: Boca Raton, FL, 2010. c) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, **2012**. d) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Catal. A Chemical* **2017**, *426*, 275-296.

III. Fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H

1. Intêrets de la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H

Rompre des liaisons C(sp^3)-H est une opération complexe en raison de la force des liaisons et de leur faible acidité.[3] Cependant, il apparait évident qu'introduire directement un groupement fonctionnel à partir d'une de ces liaisons afin de conférer de nouvelles propriétés à une molécule présente un grand intérêt. Cela ouvrirait la voie à des synthèses économes en atomes et en nombres d'étapes.

Dans le cas de la chimie médicinale, la fonctionnalisation directe de molécules complexes permettant l'introduction d'un groupement fonctionnel « d'intérêt » a un impact majeur sur la découverte de molécules biologiquement actives, en permettant une rapide diversification structurelle.[4]

Par conséquent, la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H est un challenge de longue date du chimiste organicien et demeure à ce jour le Saint Graal de la synthèse organique.[5]

2. Approches synthétiques : IGF *vs* fonctionnalisation directe

Pour les raisons précédemment évoquées, la synthèse organique repose traditionnellement sur l'interconversion de groupements fonctionnels (IGF) ou la fonctionnalisation de leurs positions adjacentes (Schéma 2 A).

Ces dernières années, ont émergé des réactions dites de « fonctionnalisation C(sp^3)-H » afin d'introduire directement un groupement fonctionnel à partir d'une liaison C(sp^3)-H grâce notamment à l'emploi de métaux de transition (Pd, Rh, Ir, Au, Pt, Ru…) (Schéma 2 B).[6]

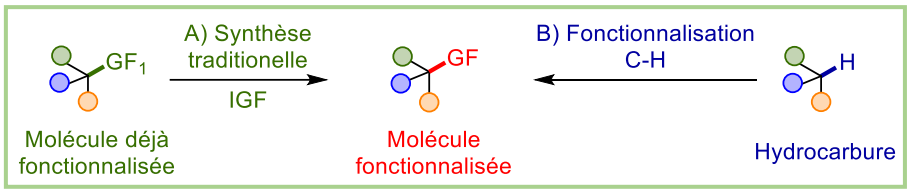


Schéma 2 : Approches synthétiques pour la fonctionnalisation par IGF (A) ou par fonctionnalisation C-H (B)

[3] Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362-3374.
[4] Cernak, T.; Dykstra, K.D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S.W. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 546-576.
[5] a) Crabtree, R.H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 575-575. b) Davies, H. M. L.; Dubois, J.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1855-1856. c) Doyle, M.P.; Goldberg, K.I. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 777-777.
[6] a) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350. b) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391-393. c) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M.O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 5062-5085. d) Guillemard, L.; Kaplaneris, N.; Ackermann, L.; Johansson, M. J. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 522-545. e) Docherty, J. H.; Lister T. M.; Mcarthur, G.; Findlay, M. T.; Domingo-Legarda, P.; Kenyon, J.; Choudhary, S.; Larrosa, I. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 7692-7760.

Afin de comparer ces deux approches, considérons la synthèse d'un motif azétidine, par IGF ainsi que par fonctionnalisation C-H. Dans l'approche traditionnelle, De Kimpe a décrit une synthèse par action d'une base forte sur un ester α-aminé suivi d'une S_N2 intramoléculaire qui conduit à un mélange d'azétidine et de cyclopropane (82 : 18) avec un rendement global de 94 %.[7] Cette stratégie requiert ainsi la préparation du dérivé chloré obtenu en 5 étapes à partir de la 4-chloro-3,3-diméthylbutane-2-one (Schéma 3 A).

Dans le cas de la fonctionnalisation C(sp^3)-H par les métaux de transition, Chen a montré une amination intramoléculaire en position γ d'une fonction ester en présence d'une source de palladium et d'un oxydant iodé.[8] Un unique produit cyclique a été obtenu avec un rendement de 91 % (Schéma 3 B). De plus, la réaction est effectuée directement à partir de l'amide obtenu par une réaction de couplage entre l'acide picolinique et l'amino-ester correspondant.

Dans l'approche IGF le produit cible à été obtenu en 6 étapes alors que par fonctionnsalisation C(sp^3)-H, seulement 2 étapes ont été nécessaires pour conduire au produit désiré. Cette différence dans le nombre d'étapes illustre l'intêret de la fonctionnalisation directe de liaison C(sp^3)-H.

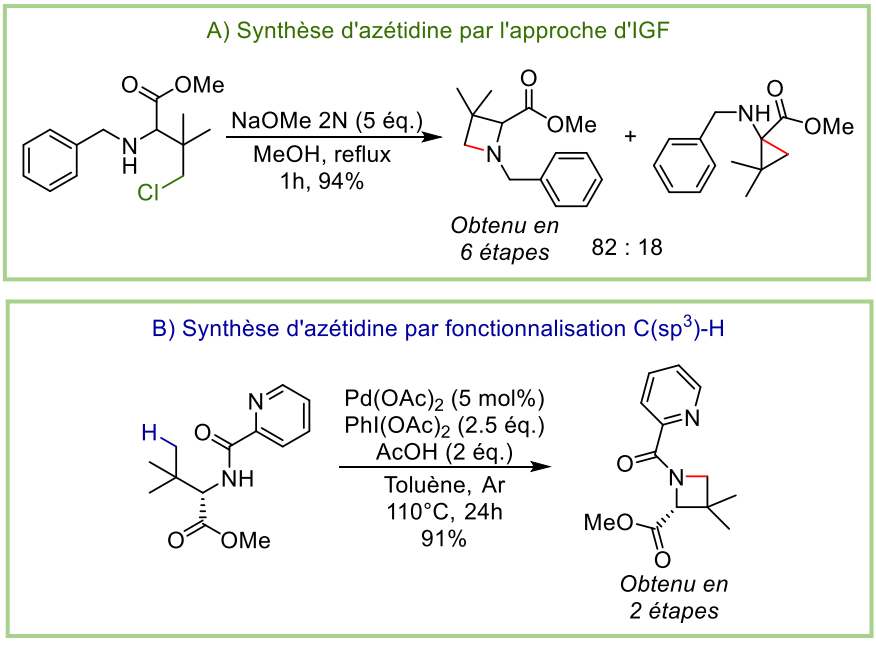


Schéma 3 : Synthèse d'azétidine par IGF (A) et par fonctionnalisation C(sp^3)-H (B)

[7] Tourwé, D.; Boeykens, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2619-2630.
[8] He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3-6.

2. Méthodologies par fonctionnalisation directe de liaison C(sp^3)-H

Afin de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par fonctionnalisation directe, deux principales méthodologies ont été rapportées dans la littérature. La plus employée est l'utilisation d'un métal en présence d'un groupement directeur. Ce dernier permet par interaction avec le catalyseur métallique l'activation d'une liaison C(sp^3)-H spécifique.[9] L'étape d'activation est suivie de la fonctionnalisation. Cette méthode permet de s'affranchir de l'utilisation d'un groupement fonctionnel sacrificiel (cf. IGF) (Schéma 4 A).

La seconde méthodologie permet de s'affranchir de l'utilisation de métaux nobles. C'est la réaction de transfert d'atome d'hydrogène (HAT). Cet outil, permet de générer une espèce radicalaire réactive par l'arrachement d'un atome d'hydrogène d'une liaison C(sp^3)-H. Ce radical peut être piégé par un partenaire réactionnel pour conduire à un produit fonctionnalisé (Schéma 4 B).[10]

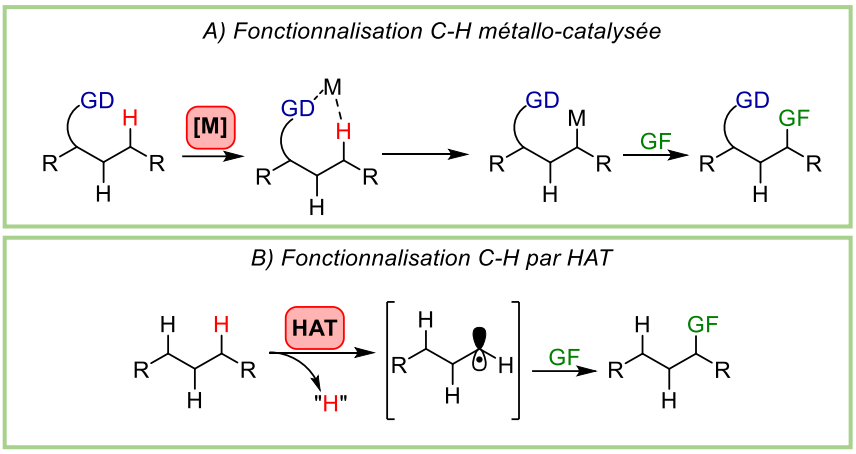


Schéma 4 : Fonctionnalisation directe de liaison C-H par approche métallo-catalysée (A) et par réaction de HAT (B)

Ces 2 approches vont être discutées succinctement dans les paragraphes suivants.

3. Activation puis fonctionnalisation par l'utilisation de catalyseurs métalliques

En chimie organométallique, les chimistes différencient les termes « activation C(sp^3)-H » ainsi que « fonctionnalisation C(sp^3)-H ». D'après Robert Crabtree, le terme « fonctionnalisation C(sp^3)-H » désigne une transformation dans laquelle un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de carbone ou un hétéroatome.[11] D'après Alexander Shilov, le terme « C(sp^3)-H

[9] Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Central Science* **2021**, *7*, 245-261.
[10] Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875-1924.
[11] Crabtree, R.H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.

activation » est plus restrictif et décrit uniquement une réaction dans laquelle une liaison C(sp^3)-H est clivée afin de générer une liaison σ carbone-métal.[12]

L'exemple décrit sur le Schéma 5 illustre une approche courante. La présence du groupement 8-aminoquinoline permet de coordiner l'atome de palladium et de le pré-positionner à proximité de la liaison C(sp^3)-H à fonctionnaliser. Après insertion du Pd dans la liaison C(sp^3)-H, le carbone est fonctionnalisé avec un groupement phényle à la suite d'une élimination réductrice.[13]

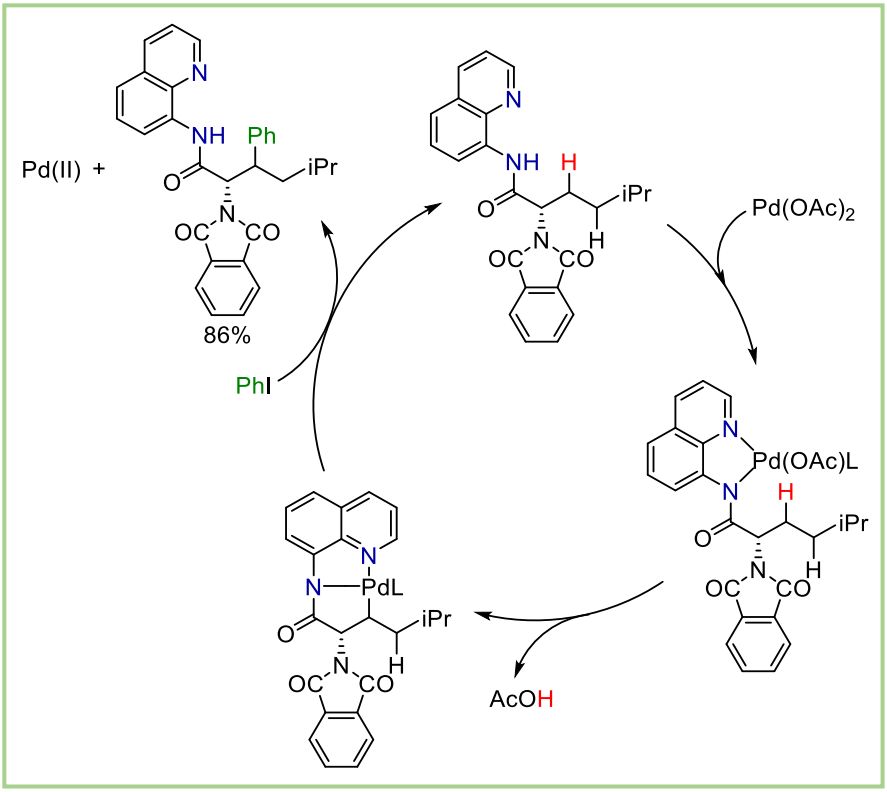


Schéma 5 : Activation puis fonctionnalisation directe par réaction pallado-catalysée

4. Fonctionnalisation par transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

En parallèle de l'utilisation des métaux de transition, la réaction de transfert d'atome d'hydrogène permet la fonctionnalisation C(sp^3)-H par voie radicalaire et constitue le thème central de ce projet doctoral (Cf. Schéma 4 B et Chapitre 2 : La réaction de **Transfert** d'Atome d'Hydrogène (**HAT**)). Cependant, le potentiel de cette réaction est limité en raison des paramètres qui régissent sa régiosélectivité. C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de thèse, qui ont pour but de revisiter la réaction de HAT en proposant une solution pour surmonter ses contraintes.

[12] Shilov A.E.; Shul'pin G.B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.
[13] Lyons, T.W.; Sanford, M.S *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

Ainsi, ce manuscrit est structuré de la manière suivante :

-Chapitre 1 : Introduction générale de contextualisation du sujet

-Chapitre 2 : Présentation du principe de la réaction de Transfert d'Atome d'Hydrogène, les travaux pionniers, les paramètres qui gouvernent la réactivité et ses limites suivi de l'état de l'art. Enfin, la stratégie proposée par notre équipe de recherche afin de revisiter la réaction de HAT.

-Chapitre 3 : La synthèse des familles de ligands pour mener à bien ce projet.

-Chapitre 4 : Premiers résultats de complexation et analyses spectroscopiques.

Chapitre 2 : La réaction de **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (**HAT**)

I. Transfert d'Atome d'Hydrogène (HAT)

Pour effectuer des réactions de fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H, la chimie radicalaire dispose d'un outil à fort potentiel : la réaction de **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (**HAT**). Cette réaction présente l'avantage de s'affranchir de l'utilisation de métaux de transition précieux et de travailler, dans des conditions douces caractéristiques de la plupart des réactions radicalaires. **Cependant, elle est à ce jour limitée par les paramètres qui régissent sa régiosélectivité et c'est autour de cette problématique que s'articule ce projet de thèse.**

Après avoir abordé les généralités sur la réaction de HAT, nous nous intéresserons à la régiosélectivité de cette réaction. Puis, nous présenterons le sujet de ce travail de thèse qui consiste à développer de nouveaux catalyseurs permettant d'effectuer des HAT dirigés. Enfin, nous décrirons l'état de l'art relatif au projet.

1. Définition et considérations géométriques

Le transfert d'atome d'hydrogène est une réaction élémentaire impliquant le mouvement concerté de deux particules : un proton et un électron. Dans la plupart des cas, cette transformation a lieu entre une liaison C(sp^3)-H et un « agent de transfert » radicalaire (noté R-Y$^{\bullet}$). Ce dernier peut transférer un atome d'hydrogène d'une liaison C(sp^3)-H sur une molécule de substrat conduisant à la formation d'une espèce radicalaire réactive centrée sur l'atome de carbone. Celle-ci peut alors être piégée par un partenaire réactionnel et ainsi conduire à un produit de fonctionnalisation (Schéma 6).

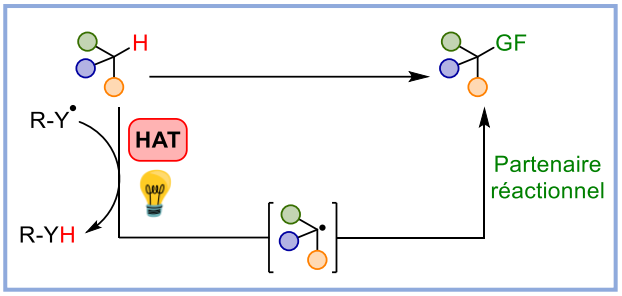


Schéma 6 : Principe de la réaction de **T**ransfert d'**A**tome d'**H**ydrogène (HAT)

D'un point de vue géométrique, dans l'état de transition d'une réaction de HAT, la distance entre les atomes mis en jeu doit être inférieure à 3 Å. De plus, l'agent de transfert et le donneur d'atome d'hydrogène doivent être alignés selon un angle idéal de 180°. Cependant, une légère distorsion de la linéarité de l'angle C-H-X jusqu'à 145° n'est pas très coûteuse en énergie (Schéma 7).[14]

[14] Nechab, M.; Mondal, S.; Bertrand, M.P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16034-16059.

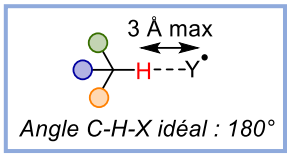


Schéma 7 : Considérations géométriques de la réaction de HAT

2. Travaux pionniers et intérêt synthétique

Les premiers travaux mettant en évidence l'intérêt synthétique des HAT sont incontestablement les réactions de réarrangement de type Hofman-Löffler-Freytag, sur les chloramines ou les hypochlorites/hypoiodites, ainsi que la réaction de photolyse des nitrites de Barton (Schéma 8 A et Schéma 9 A).[15,16] Elles illustrent le potentiel synthétique des HAT intramoléculaires régiosélectifs pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H non activées.

D'un point de vue mécanistique, la réaction de Hofman, Löffler et Freytag met en jeu une halo-amine en milieu acide fort qui, sous irradiation lumineuse, conduit à la coupure homolytique de la liaison N-X. Le radical cation aminyle résultant permet l'arrachement d'un atome d'hydrogène en position 1,5 conduisant à la formation d'un radical centré sur l'atome de carbone. Ce dernier va transférer un atome d'halogène d'une molécule de substrat générant ainsi un nouvel équivalent de radical aminyle protonné et le produit réactionnel halogéné. Ce dernier, en milieu basique, cyclise pour former une pyrrolidine. L'intérêt synthétique de cette réaction décrite pour la première fois en 1883 a été illustré en 1909 avec la synthèse élégante de la nicotine racémique à partir de la bromo-amine **1** sous irradiation dans l'acide sulfurique concentré selon le mécanisme décrit précédemment (Schéma 8). *(Note : le rendement n'a pas été communiqué par les auteurs)*

[15] a) Hofman, A.W. *Eur. J. Org. Chem* **1883**, *16*, 558-560. b) Loffler, K.; Freytag, C. *Chem. Ber*. **1909**, *42*, 3427-3431.
[16] Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076-4083.

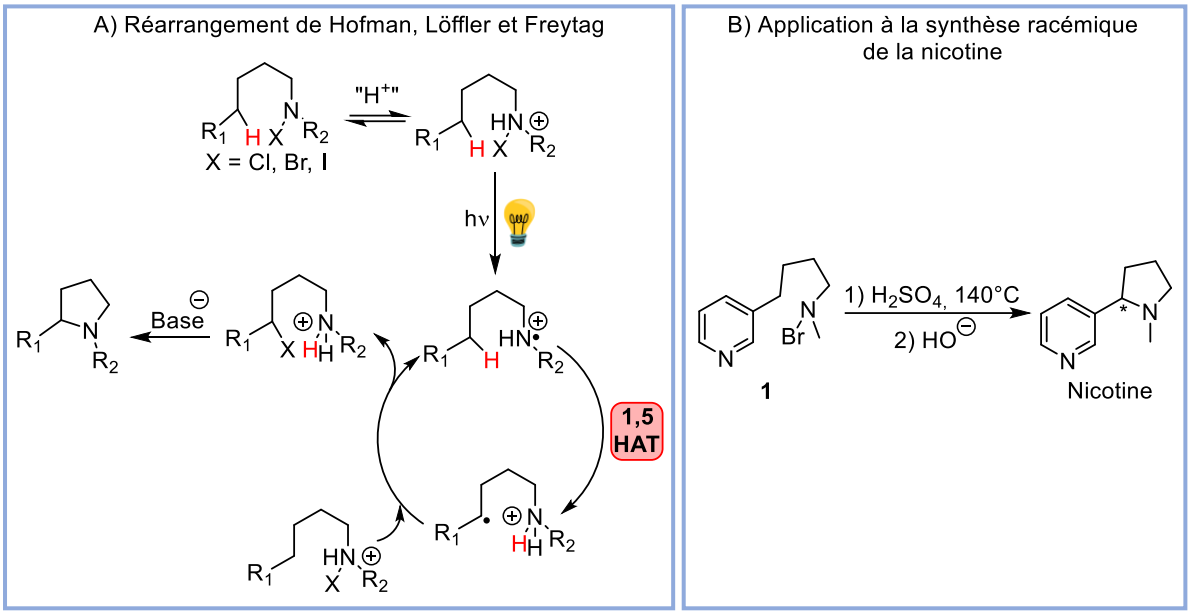


Schéma 8 : Réarrangement de Hofman, Löffler et Freytag (A) et application en synthèse (B)

Concernant la réaction de photolyse des nitrites de Barton, le mécanisme est différent de celui de la réaction de Hofman, Löffler et Freytag puisqu'il n'implique pas une réaction en chaîne. Il commence par l'homolyse, sous irradiation, de la liaison O-N libérant le radical persistant ON• qui va s'accumuler dans le milieu. Parallèlement, le radical centré sur l'atome d'oxygène effectue un transfert 1,5 d'atome d'hydrogène conduisant à la formation du radical carboné. Ce dernier, réagit avec ON• pour former un nitroso qui s'isomérise en oxime. Cette réaction a été utilisée comme étape clé dans la synthèse totale de nombreux produits naturels tel que la (+-)-Perhydrohistrionicotoxine décrite par Corey en 1975.[17] Après avoir préparé le nitrite **2** à partir de son équivalent alcool en présence de chlorure de nitrosyle, ce dernier a été placé sous irradiation lumineuse dans la pyridine et a conduit à l'oxime **3** (Schéma 9 B). (*Note : le rendement n'a pas été communiqué par les auteurs*)

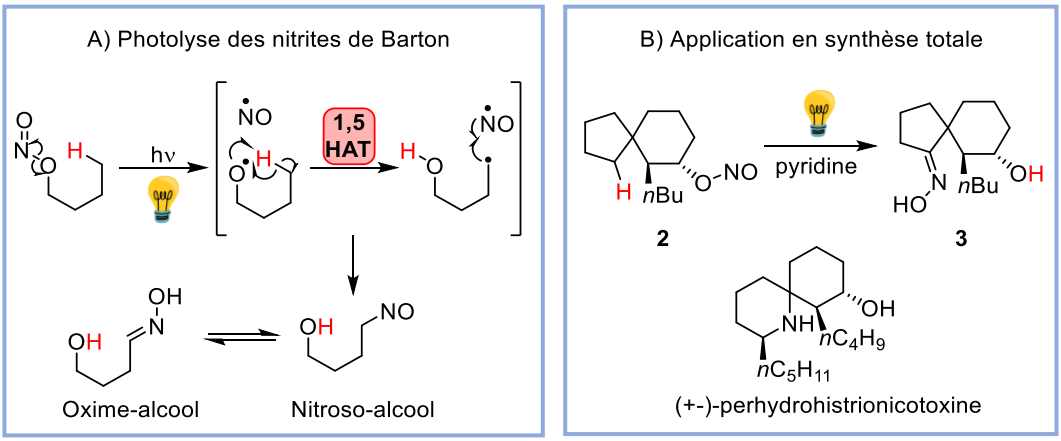


Schéma 9 : Photolyse des nitrites par Barton et application en synthèse

[17] Corey, E.J.; Arnett, J.F.; Widiger, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430-431.

Dans ces deux réactions historiques, l'étape clé est un transfert d'atome d'hydrogène 1,5 qui est favorisé pour des raisons géométriques. En effet, en version intramoléculaire, la régiosélectivité est principalement guidée par la formation d'un état de transition de type chaise afin de positionner idéalement de façon colinéaire l'atome d'hydrogène qui va être transféré, en face du radical responsable du transfert (Schéma 10).[18]

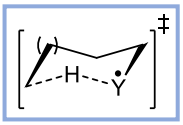


Schéma 10 : État de transition de type chaise au cours d'un transfert-1,5

Bien que les transferts intramoléculaires 1,5 soient favorisés, d'autres transferts 1,n ou n ≥ 6 ont été décrits dans la littérature.[14] Ces travaux pionniers ont par la suite donné naissance à de nombreuses variantes de cette réaction permettant d'en étendre le champ d'application.[19]

Depuis la publication de ces travaux, les transformations radicalaires faisant intervenir un transfert d'atome d'hydrogène ont connu un essor considérable et se sont imposées comme un des outils clé pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H non activées. Cet essor a conduit au développement de nombreux agents de transferts dont les méthodes de génération sont diverses et variées.

3. Agents de transfert d'atome d'hydrogène

Lors d'une transformation impliquant une réaction de HAT, l'agent de transfert doit être choisi dans les règles dictées par la thermodynamique. En d'autres termes, la liaison qui va être créée doit être plus forte que celle qui va être clivée afin de générer une force motrice vers la formation de l'intermédiaire désiré. Dans la plupart des cas, le choix de l'agent est orienté dans ce sens.[20]

Plusieurs composés sont connus pour jouer le rôle d'agent de transfert d'atome d'hydrogène. Sur le Schéma 11 sont présentés les plus communs d'entre eux. Nous pouvons voir qu'une large gamme d'agents de transfert a été décrite et comprend des radicaux centrés sur l'atome

[18] Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8073-8090.
[19] Teng, X.; Yu, T.; Shi, J.; Huang, H.; Wang, R.; Peng, W.; Sun, K.; Yang, S.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 3211-3226.
[20] Fokin, A. A.; Schreiner, P.R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1551-1593.

d'oxygène[21], d'azote[22], de soufre[23], de carbone[24] ou des radicaux halogénés.[25] Les récents travaux dans le domaine de la photochimie ont conduit au développement d'un large panel de méthodologies permettant la génération de ces agents de transfert à partir d'une grande diversité de précurseurs.

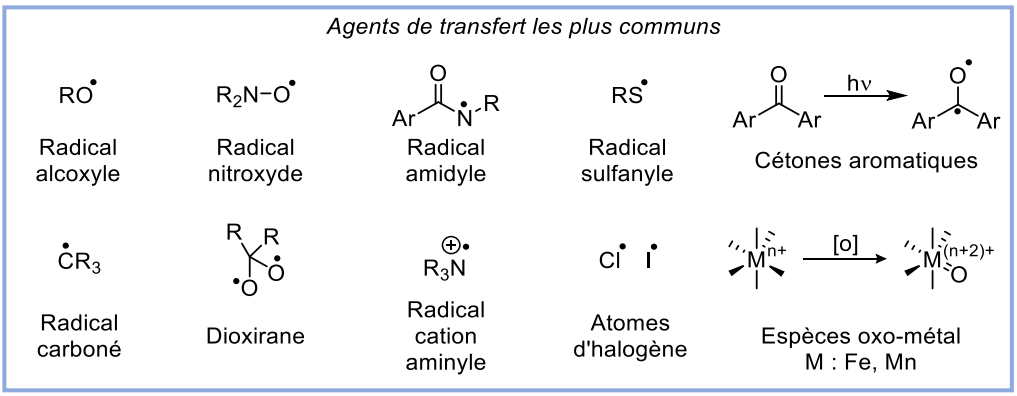


Schéma 11 : Exemples de structures d'agents HAT couramment utilisés

De manière générale, ces derniers peuvent être classés selon deux catégories distinctes en fonction de leur mode de génération : direct (noté d-HAT) et indirect (noté i-HAT).

[21] a) Tsui, E.; Wang, H.; Knowles, R. R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11124-11141. b) Bietti, M.; Forcina, V.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Martin, T.; Mazzonna, M.; Salamone, M. *J.Org. Chem.* **2016**, *81*, 11924-11931. c) Mello, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749-6757.
[22] a) DiLabio, G. A.; Franchi, P.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Lucarini, F.; Lucarini, M.; Mazzonna, M.; Prasad, V. K.; Ticconi, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6133-6141. b) Quinn, R. K.; Könst, Z. A.; Michalak, S. E.; Schmidt, Y.; Szklarski, A. R.; Flores, A. R.; Nam, S.; Horne, D. A.; Vanderwal, C.D.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 696-702. c) Tanaka, H.; Sakai, K.; Kawamura, A.; Oisaki, K.; Kanai, M. Chem. Commun. **2018**, *54*, 3215-3218. d) Ryder, A. S. H.; Cunningham, W. B.; Ballantyne, G.; Mules, T.; Kinsella, A. G.; Turner-Dore, J.; Alder, C. M.; Edwards, L. J.; McKay, B. S. J.; Grayson, M. N.; Cresswell, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14986-14991. e) Xiao, W.; Wang, X.; Liu, R.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1847-1856.
[23] a) Li, W.; Duan, Y.; Zhang, M.; Cheng, J.; Zhu, C. A *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7596-7599. b) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *525*, 87-90.
[24] a) Sarkar, S.; Cheung, K. P. S.; Gevorgyan, V. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12974-12993. b) Lu, P.; Hou, T.; Gu, X.; Li, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1954-1957.
[25] a) Kariofillis, S. K.; Doyle, A. G. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 988-1000. b) Xu, P.; Chen, P.; Xu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14275-14280.

3.1 Transfert d'atome d'hydrogène par approche direct : d-HAT

La catégorie de HAT dite « directe » fait appel à l'utilisation de photocatalyseurs (PC) capables, à l'état excité, d'être engagé dans une réaction de HAT (Schéma 12). Ces espèces chimiques, présentant souvent un motif structurel de type oxo (noté PC=O), ont la capacité de convertir l'énergie lumineuse en énergie chimique après absorption d'un photon. Dans leur état excité, l'atome d'oxygène est responsable du transfert d'atome d'hydrogène. Ces derniers présentent l'avantage de ne faire intervenir aucune espèce intermédiaire pour leur activation et peuvent être utilisés dans des conditions catalytiques.[26]

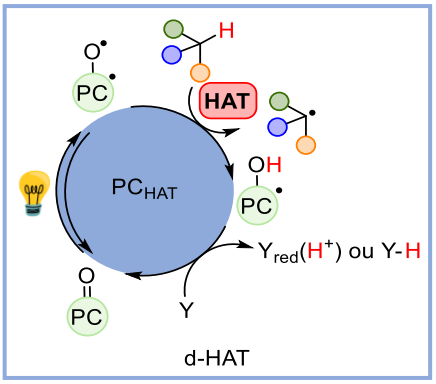


Schéma 12 : Transfert d'atome d'hydrogène par approche directe (d-HAT)

Comme mentionné précédemment, ces PC présentent pour point commun la présence d'un groupement de type oxo (Z=O, Z : C, W, U, Sb). Nous pouvons voir sur le Schéma 13, les photocatalyseurs d-HAT les plus couramment utilisés dans la littérature. Ces derniers s'organisent en deux grandes classes que sont les dérivés carbonylés[27] et les dérivés oxométalates.[28]

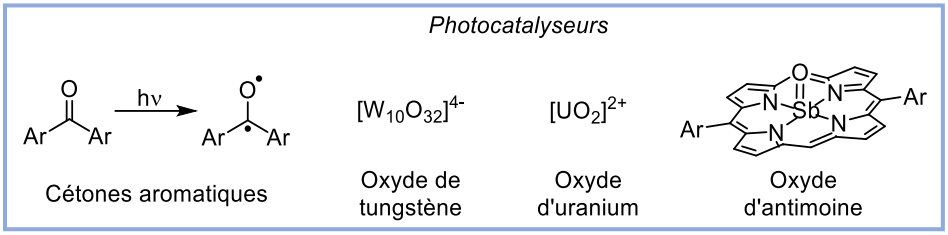


Schéma 13 : Exemples de structures de photocatalyseurs

[26] Dantas, J.A.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W.; Corrêa, A.G. *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 506-520.
[27] a) Coyle, J. D.; Carless, H. A. *J. Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 465-480. b) Dantas, J.A.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W.; Corrêa, A.G. *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 506-520.
[28] a) Tzirakis, M. D.; Lykakis, I. N.; Orfanopoulos, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2609-2621. b) Singh, P.P.; Sinha, S.; Gahtori, P.; Tivari, S.; Srivastava, V. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 2523-2538. c) Cowie, B. E.; Purkis, J. M.; Austin, J.; Love, J. B.; Arnold, P. L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10595-10637. d) Shiragami, T.; Matsumoto, J.; Inoue, H.; Yasuda, M. *J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 227-248. e) Nam, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 522-531.

3.1.1 Les dérivés carbonylés

Lorsque le groupement Z est un atome de carbone, le PC est un dérivé carbonylé. Ces molécules bien connues en photochimie ont la particularité d'absorber dans le domaine de l'UV afin de générer une espèce de type biradicalaire. Après photoexcitation, l'état singulet est rapidement converti en état triplet (conversion intersystème (CIS), qui est un arracheur d'atome d'hydrogène) (Schéma 14).

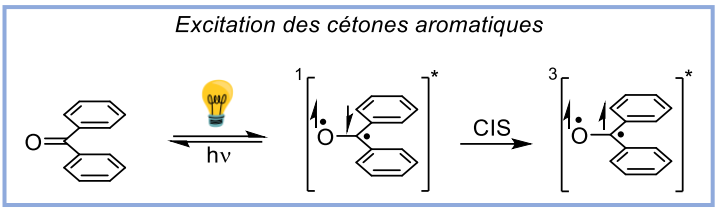


Schéma 14 : Photochimie des cétones aromatiques

Cette famille comprend un panel de composés vaste avec des propriétés photochimiques différentes. Cette partie sera développée ultérieurement (Cf. 4.2 Agent de transfert d'atome d'hydrogène) car elle est directement liée à ce projet de thèse.

A titre d'exemple, la fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H en α de l'atome d'oxygène de l'(-)-Ambroxan est effectuée à l'aide de la 4-benzoylpyridine et permet l'introduction d'un motif éther oxime (Schéma 15).[29] Après irradiation, le PC dans son état excité arrache l'atome d'hydrogène, de la liaison C(sp^3)-H, en α de l'atome d'oxygène. Le radical ainsi formé s'additionne sur l'éther d'oxime dont la réaction subséquente de β-fragmentation permet de libérer le produit de la réaction ainsi que le radical sulfonyle qui régénère PC. Le produit est isolé avec un rendement de 70 %.

[29] Kamijo, S.; Takao, G.; Kamijo, K.; Hirota, M.; Tao, K.; Murafuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9695-9699.

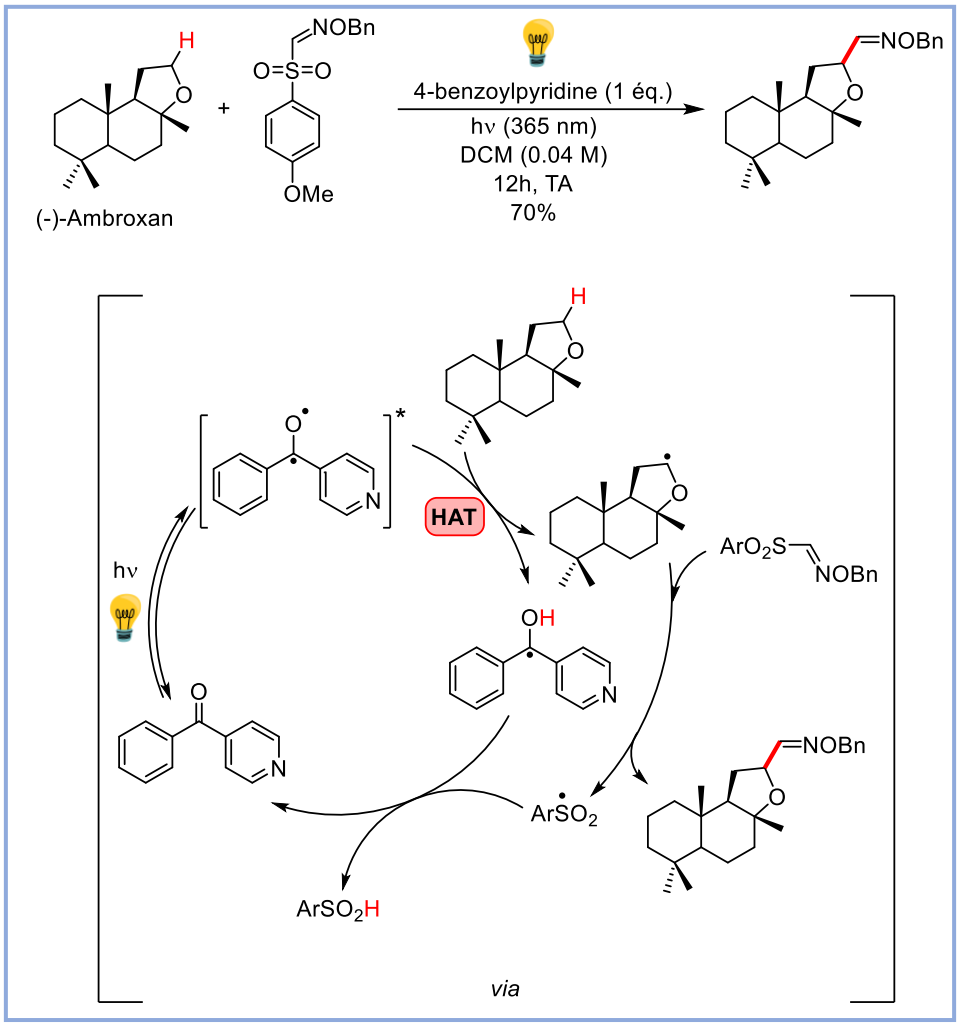


Schéma 15 : Fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H par d-HAT du (-)-Ambroxan

3.1.2 Les dérivés métalliques

Une autre famille de PC a été très étudiée ces dernières années, il s'agit de dérivés inorganiques de polyoxométalates (noté POM). Parmi eux, les anions de décatungstène se sont démarqués en offrant une réactivité exceptionnelle dans les réactions de HAT en raison de leur capacité à activer une large gamme de substrat.[30]

Un exemple de fonctionnalisation catalysée par le TBADT est présenté sur le Schéma 16.[31] Après photoexcitation par la lumière du soleil de ce dernier suivie d'une réaction de HAT en position β de la cyclopentanone, le radical ainsi généré s'additionne sur la double liaison du partenaire réactionnel conduisant à la formation d'un radical en position α du carbonyle. Une réaction de HAT entre ce dernier et le photocatalyseur permet sa régénération ainsi que la formation du produit désiré avec un rendement de 55 %.

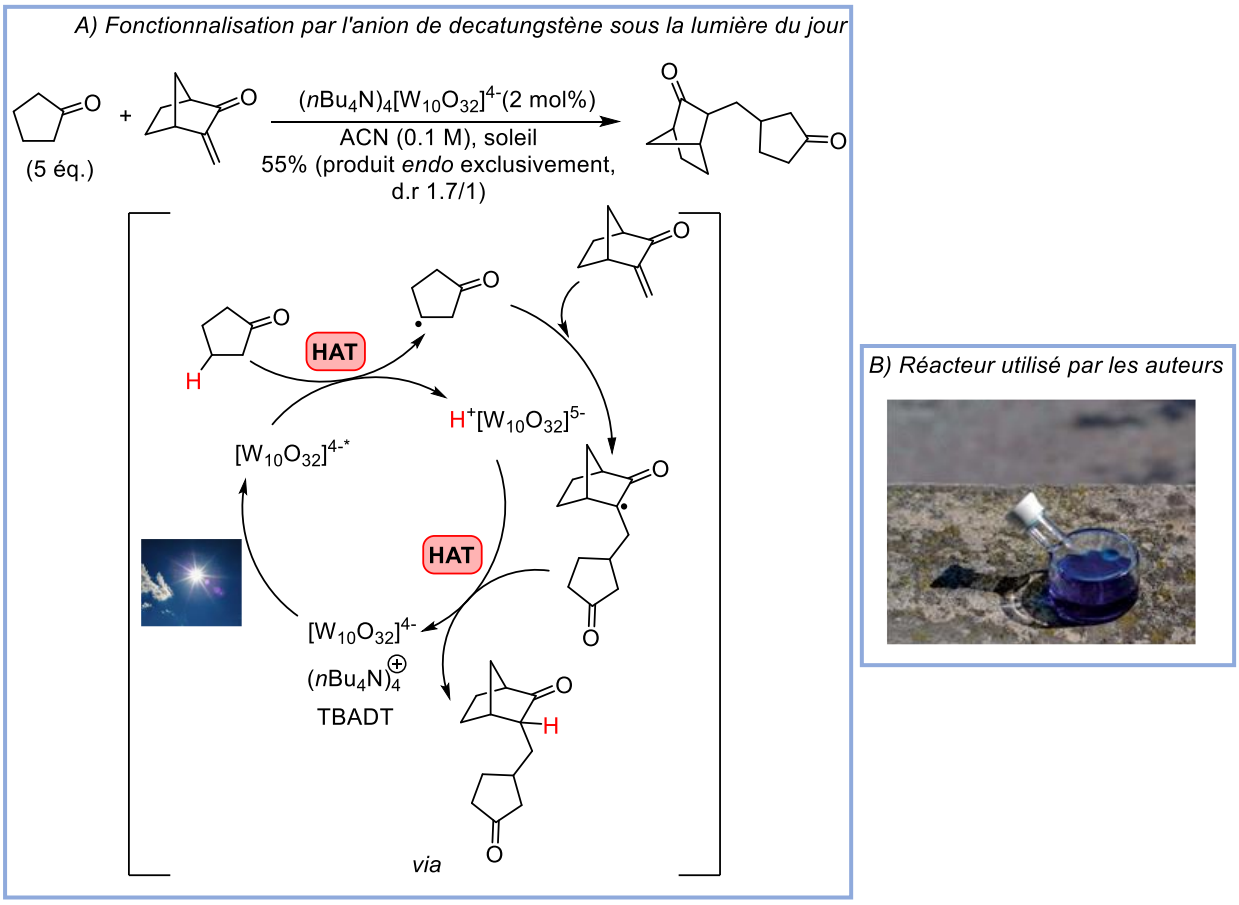


Schéma 16 : Fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H par d-HAT de la cyclopentanone sous la lumière du soleil (A), image du réacteur utilisé (B)

[30] a) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2232-2242. b) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I *ACS Catal.* **2018**, *8*, 701-713.
[31] Okada, M.; Fukuyama, T.; Yamada, K.; Ryu, I.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2893-2898.

3.2 Transfert d'atome d'hydrogène par approche indirect : i-HAT

Dans cette approche, l'agent de transert X$^{\bullet}$ est généré par une réaction de SET (oxydant ou réducteur) impliquant l'utilisation d'un photocatalyseur présentant les propriétés photochimiques appropriées (Schéma 17). Ce dernier est alors régénéré en réagissant avec une espèce radicalaire intermédiaire formée au cours du processus réactionnel ou un donneur/accepteur d'électron sacrificiel.

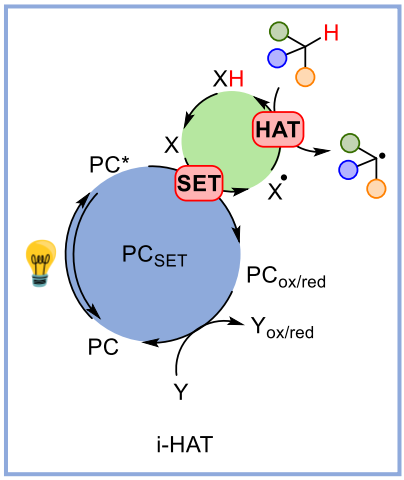


Schéma 17 : Transfert d'atome d'hydrogène par approche indirecte (i-HAT)

Nous pouvons voir représentés sur le Schéma 18 quelques exemples non-exhaustifs de photocatalyseurs courammenet utilisés dans cette approche. Ces derniers peuvent être de type organométallique dérivés d'iridium et de ruthénium mais également organiques.

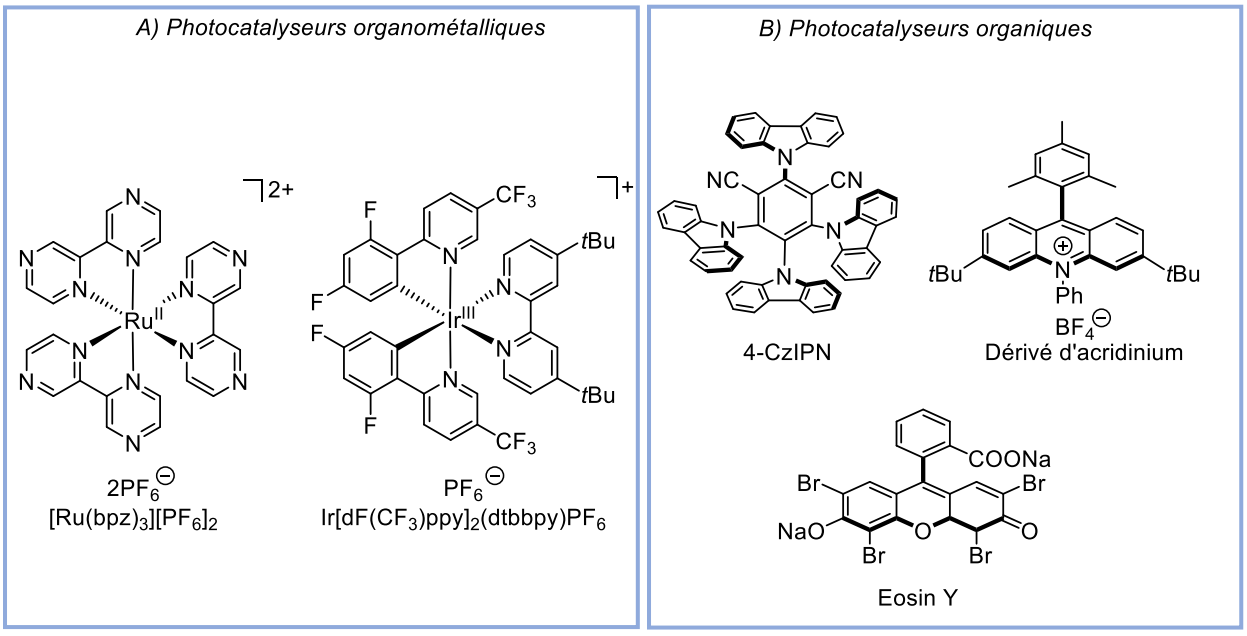


Schéma 18 : Exemples de structures de PCs utilisés dans l'approche i-HAT

Les agents de transfert HAT couramment utilisés sont généralement des espèces dont les radicaux sont centrés sur des hétéroatomes (azote, soufre, oxygène, halogène) ou de nature carboné. Quelques exemples non exhaustifs sont présentés sur le Schéma 19 sous leur forme neutre et activée après transfert électronique.

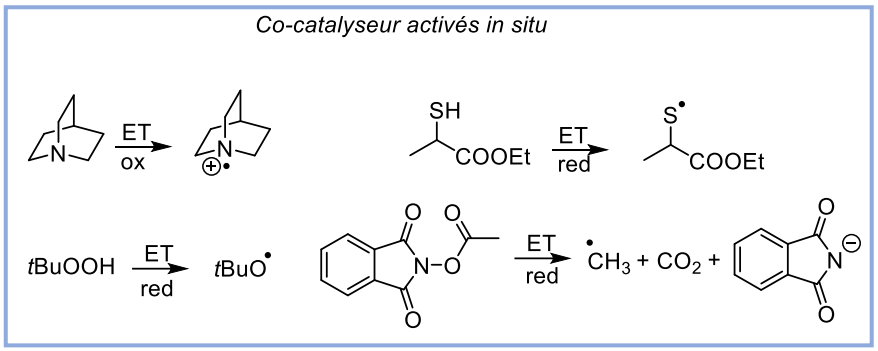


Schéma 19 : Exemples de structures d'agent HAT utilisés dans l'approche i-HAT

L'exemple présenté sur le Schéma 20 permet d'illustrer le concept de i-HAT. Il s'agit d'une réaction de fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H suivie d'une lactonisation d'un dérivé de stéroïdes avec de l'acrylate de méthyle.[32]

Après irradiation, le complexe d'Ir^{III} est réduit en Ir^{II} par réaction avec la quinuclidine, qui forme le radical cation électrophile jouant le rôle d'agent HAT. Il s'en suit une réaction de HAT, qui est favorisée par la présence du tétrabutyle ammonium phosphate (TBAP). Celui-ci forme une liaison hydrogène avec l'atome d'hydrogène de la fonction alcool du substrat ce qui favorise l'arrachement de l'atome d'hydrogène situé en α de l'atome d'oxygène. Le radical nucléophile α-oxygéné s'additionne sur l'acrylate de méthyle conduisant à la formation du radical α-carbonylé qui est réduit par l'Ir^{II}. Ainsi, le PC Ir^{III} est régénéré et engagé dans un nouveau cycle catalytique. Enfin, le traitement acide permet la formation de la lactone correspondante avec un rendement de 77 %.

[32] Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2015**, *349*, 1532-1536.

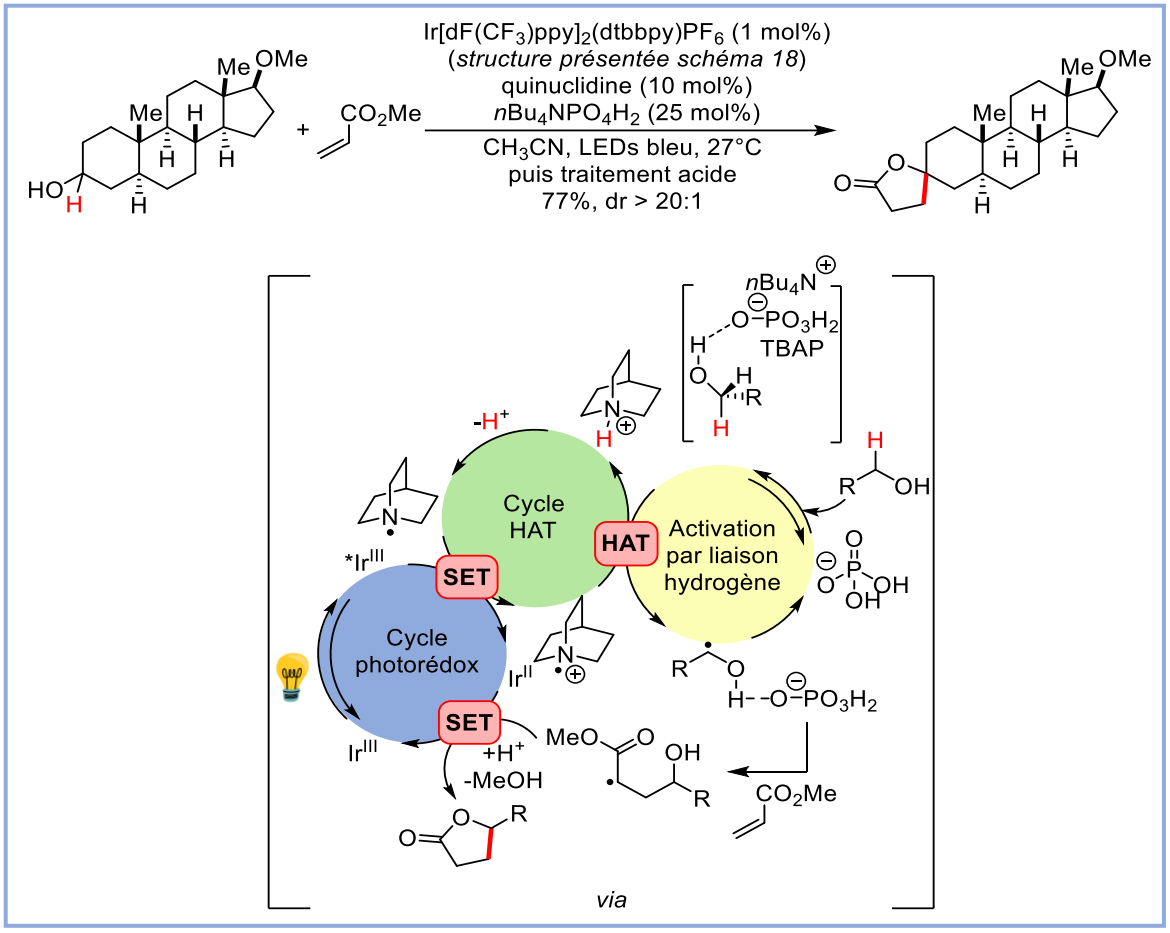


Schéma 20 : Fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H par i-HAT d'un dérivé stéroïde

II. Problématique de la régiosélectivité dans une réaction de HAT intermoléculaire

Au cours d'une réaction de fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H, la question de la régiosélectivité est récurrente. En effet, parmi la multitude de liaisons C(sp^3)-H présente sur les molécules, laquelle sera fonctionnalisée ? Pour répondre à cette question et prédire / expliquer la régiosélectivité, il faut s'intéresser aux énergies de dissociation des liaisons (BDE) mises en jeu ainsi qu'aux effets polaires qui sont les principaux paramètres régissant la régiosélectivité d'une réaction de HAT intermoléculaire. Cependant, d'autres facteurs peuvent être également considérés pour tenir compte de la différence de sélectivité observée au cours d'une réaction de HAT intermoléculaire.

1. L'énergie de dissociation des liaisons ou bond dissociation energy (**BDE**)

Le premier paramètre influençant la régiosélectivité est l'énergie de dissociation des liaisons (BDE). Sur une molécule donnée, la liaison C(sp^3)-H qui est rompue préférentiellement est celle dont la valeur de BDE est la plus faible. En d'autres termes, plus la BDE sera faible, plus le radical généré sera stabilisé et plus le clivage de la liaison sera thermodynamiquement favorisé. Sur le Schéma 21 sont présentées quelques exemples de valeurs de BDE de molécules organiques communes.[2b,10,33]

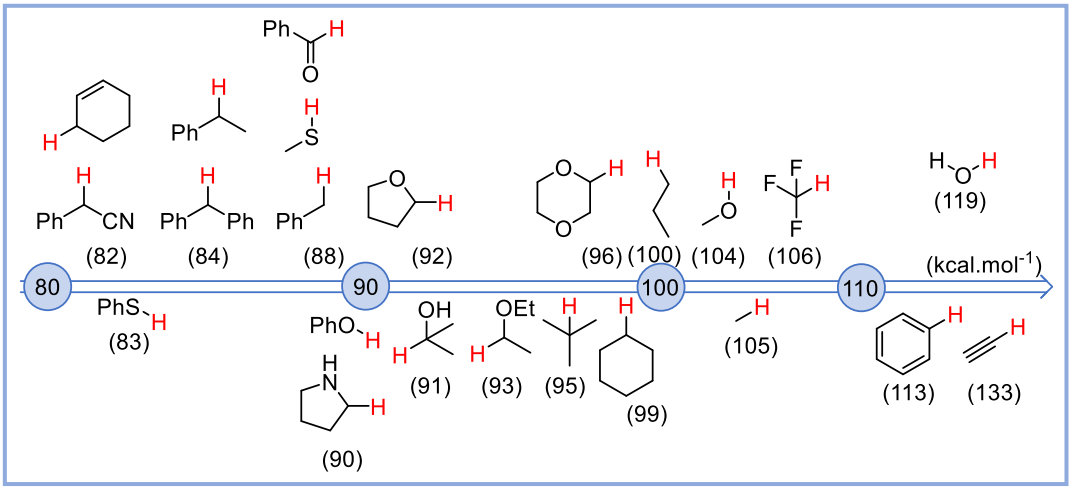


Schéma 21 : Énergies de dissociation des liaisons de quelques molécules organiques en kcal.mol^{-1}

[33] a) Ghosh, M.; Singh, K. K.; Panda, C.; Weitz, A.; Hendrich, M. P.; Collins, T. J.; Dhar, B. B.; Sen Gupta, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9524-9527. b) Kariofillis, S. K.; Shields, B. J.; Tekle-Smith, M. A.; Zacuto, M.J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7683-7689.

L'énergie de liaison des différentes liaisons C(sp^3)-H s'explique par différents paramètres que nous allons aborder dans la partie suivante. De plus, ces dernières peuvent parfois être influencés par l'ajout d'additifs dans le milieu ou par des effets de solvants. Ainsi, toute diminution de la BDE d'une liaison C(sp^3)-H va correspondre à son activation, alors qu'une augmentation de cette dernière va entrainer sa protection.

1.1 Effet de la substitution de l'atome de carbone dans les hydrocarbures

Dans le cas des hydrocarbures, la BDE de la liaison C(sp^3)-H est directement lié au niveau de substitution de l'atome de carbone qui porte l'atome d'hydrogène. Plus le radical généré est stabilisé, plus la BDE de la liaison C(sp^3)-H est faible. En effet, dans la série de radical *t*butyle, *i*propyle et éthyle, les BDE sont respectivement de 97, 99 et 101 kcal.mol^{-1} (Schéma 22).[34] Par conséquent, une réaction de HAT sera favorisée sur la position tertiaire d'une molécule, mais cette sélectivité doit être pondérée par les effets d'encombrement stérique.

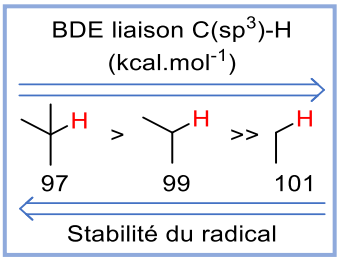


Schéma 22 : Incidence de la substitution de l'atome de carbone sur la BDE de la liaison C(sp^3)-H

1.2 Effets stéréoélectroniques

Parmi les paramètres importants permettant d'expliquer la BDE des liaisons C(sp^3)-H, nous pouvons citer les effets stéréoélectroniques. Lorsqu'une liaison C(sp^3)-H est en position α d'un hétéroatome donneur d'électrons (oxygène, azote…), sa valeur de BDE diminue grâce à un phénomène d'hyperconjugaison entre l'orbitale σ^* de la liaison C(sp^3)-H et le doublet non-liant de l'hétéroatome. De plus, le radical généré est stabilisé par une interaction de type « 2 orbitales - 3 électrons ». Cet effet est également accompagné de la stabilisation de la charge positive partielle. Par exemple, sur la molécule de (-)-Ambroxan, la présence de l'atome d'oxygène, va engendrer la diminution de la BDE de la liaison C(sp^3)-H adjacente. Cela favorise une réaction de HAT régiosélective sur cette position (Schéma 23).[35]

[34] Chang, L.; Wang, S.; An, Q.; Liu, L.; Wang, H.; Li, Y.; Feng, K.; Zuo, Z. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 6841-6859.
[35] Czaplyski, W.L.; Na, C.G.; Alexanian, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13854-13857.

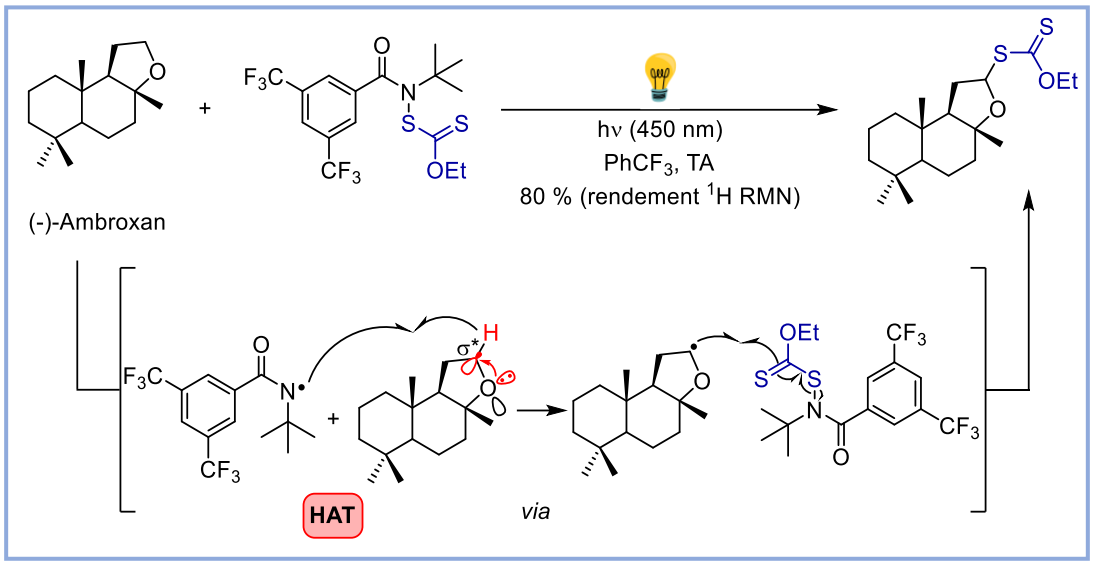


Schéma 23 : Fonctionnalisation de l'(-)-Ambroxan par HAT

Cet effet de stabilisation est également rencontré sur les molécules présentant un cyclopropyle adjacent à une liaison C(sp^3)-H. Le recouvrement entre les trois orbitales σ des atomes de carbone du cycle tendu et l'orbitale σ* de la liaison C(sp^3)-H vicinale permet d'activer cette position et ainsi favoriser un processus de HAT. Sur l'exemple présenté sur le Schéma 24, nous pouvons voir que la réaction de HAT induite par le TFDO conduisant au produit d'oxydation est sélective de la position vicinale du cyclopropane.

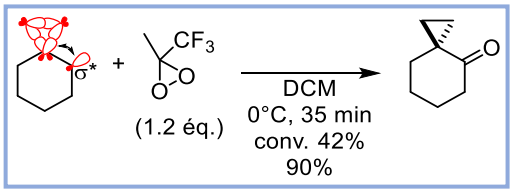


Schéma 24 : Fonctionnalisation sélective du spiro[2.5]octane par HAT

L'influence des effets stéréoélectroniques peut être illustrée par l'étude cinétique d'une réaction de HAT entre le radical cumyloxyle, et plusieurs amines dont le squelette carboné est plus ou moins rigide (Schéma 25).[36] Les résultats expérimentaux montrent que moins le squelette carboné est rigide plus la réaction de HAT est rapide. Cela s'explique par la stabilisation du radical généré par le doublet libre de l'hétéroatome. En effet dans le cas des amines cycliques, le recouvrement entre le doublet non liant de l'atome d'azote et la liaison C-H adjacente n'est pas optimal en raison de l'angle dièdre de 60° sur la quinuclidine et le DABCO.

[36] Salamone, M.; Bietti, M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2895-2903.

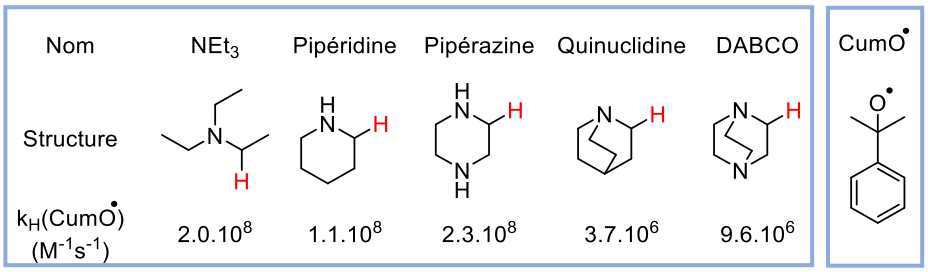


Schéma 25 : Constantes de vitesse de la réaction de HAT entre une série d'amines et le radical cumyloxyle

Sur les systèmes allyliques et benzyliques, des effets de stabilisation du radical par résonance expliquent les faibles valeurs de BDE observées.

Sur le cyclohexène la liaison C(sp^3)-H en α de la double liaison présente une valeur de BDE de 82 kcal.mol^{-1} alors qu'une liaison C(sp^3)-H du cyclohexane à une BDE de 99 kcal.mol^{-1} (Schéma 26 A). Considérons une liaison C(sp^3)-H en position benzylique, sa valeur sera abaissée par stabilisation du cycle aromatique avoisinant. Sur le diphénylméthane la liaison C(sp^3)-H présente une valeur de BDE de 84 kcal.mol^{-1}, sur le toluène une valeur de 89 kcal.mol^{-1}. Alors que celle de la liaison C(sp^3)-H du groupement méthylène sur le propane est à 99 kcal.mol^{-1} (Schéma 26 B).

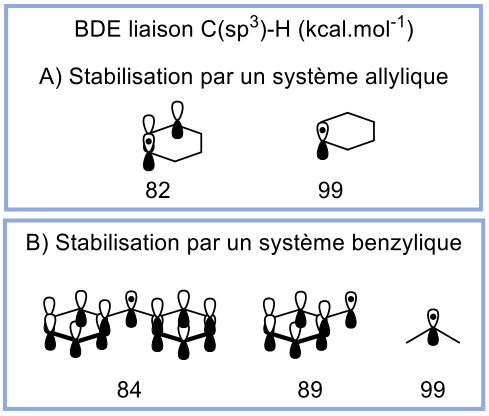


Schéma 26 : BDE de liaisons C(sp^3)-H de quelques hydrocarbures

1.3 Rupture de la tension de cycle

Dans les hydrocarbures cycliques, comme ceux dérivés du cyclohexane, la diminution de la contrainte stérique est une force motrice qui favorise l'arrachement d'un atome d'hydrogène. Les travaux de Baran en 2009 sur l'étude de l'oxydation *via* une réaction de HAT sur les composés **4** et **5** permettent d'illustrer cet effet (Schéma 27). Le bicycle **4** présente deux groupements méthyle en position axiale ce qui crée une interaction 1,3-*syn*-diaxiale, tandis que sur le bicycle **5**, la suppression d'un groupement méthyle élimine cette interaction 1,3-*syn*-diaxiale. L'oxydation compétitive de ces substrats en présence de TFDO, conduit à **4-OH** et **5-**

OH avec des rendements respectifs de 59 et 20 %. Ces résultats expérimentaux montrent que la réaction d'oxydation est trois fois plus rapide pour **4** que pour **5**. L'hypothèse émise est que la réaction de HAT sur **4** permet de supprimer l'interaction 1,3-*syn*-diaxiale.[37] Il faut souligner que les auteurs mentionnent une quantité négligeable de sous-produits présents.

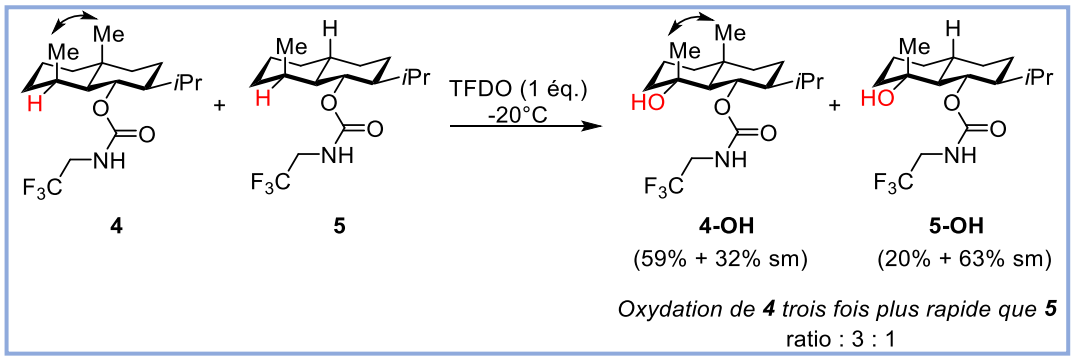


Schéma 27 : Exemple de l'effet de la diminution de la contrainte stérique sur la vitesse d'oxydation

1.4 Effets stériques

L'incidence des effets stériques est quantifiable sur un hydrocarbure cyclique tel que le *tert*butyle cyclohexane (Schéma 28). Le groupement encombrant est exclusivement en position équatoriale et bloque la molécule en conformation chaise, favorisant ainsi les réactions de HAT sur les positions 3 et 4. Pour illustrer cet effet, le *tert*butyle cyclohexane a été mis à réagir avec une double liaison appauvrie en électron en présence du très volumineux TBADT en qualité d'agent HAT dans l'acétonitrile. L'hydrocarbure cyclique a été fonctionnalisé exclusivement sur les positons 3 et 4 avec des rendements respectifs de 51 et 19 %.[38] Nous pouvons remarquer que bien que la position 1 soit tertiaire, elle n'est pas fonctionnalisée en raison de l'encombrement stérique. Il en est de même de la position 2 dont l'accessibilité est réduite pour un arracheur encombré.

[37] Chen, K.; Eschenmoser, A.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705-9708.
[38] Dondi, D.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Molinari, A.; Maldotti, A.; Albini, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7949-7957.

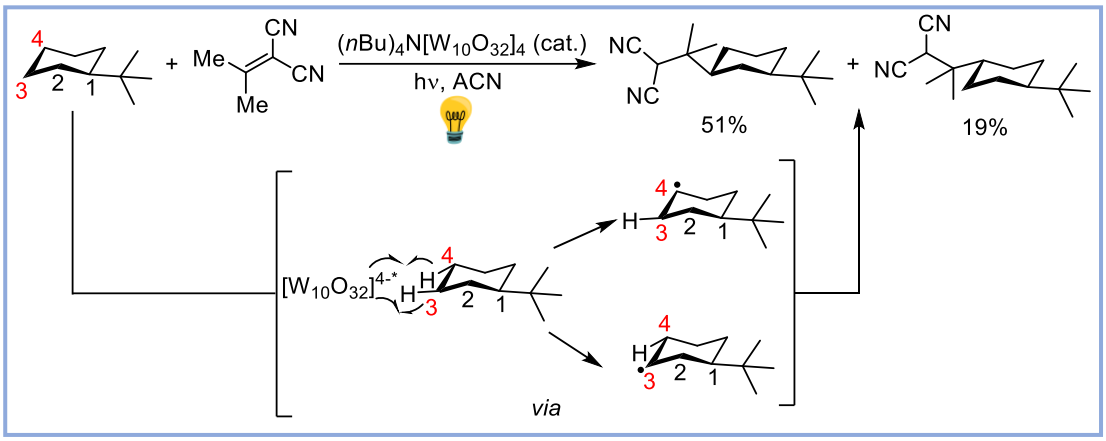


Schéma 28 : Fonctionnalisation du *tert*butyle cyclohexane par HAT

Après avoir abordé le premier paramètre qui régit les réactions de HAT intermoléculaires, nous allons nous intéresser au deuxième paramètre qui sont les effets polaires et en développer les caractéristiques.

2. Les effets polaires

Le deuxième paramètre déterminant pour la régiosélectivité d'une réaction de HAT intermoléculaire concerne les effets polaires. Ces effets ont été étudiés et définis par Walling en 1957 pour décrire l'influence du transfert de charge dans l'état de transition sur l'abaissement de ce dernier.[39]

Ce concept a été évalué en détail par Roberts qui a expliqué qu'au cours d'une réaction de HAT, toute contribution polaire dans l'état de transition permettait son abaissement énergétique et par conséquent l'énergie d'activation de la réaction.[40] En effet, pour une réaction de HAT, l'état de transition peut s'écrire en termes de valence comme un hybride de résonance de 4 structures différentes **A**, **B**, **C** et **D** (Schéma 29). L'énergie d'activation serait abaissée en présence des hybrides de résonance **C** et **D**. Lorsque la forme **C** prédomine, le radical Y• est décrit comme une espèce de type électrophile, alors que son partenaire est nucléophile. Dans le cas opposé, lorsque la forme de **D** est majoritaire, le radical Y• est décrit comme nucléophile alors son partenaire sera électrophile.

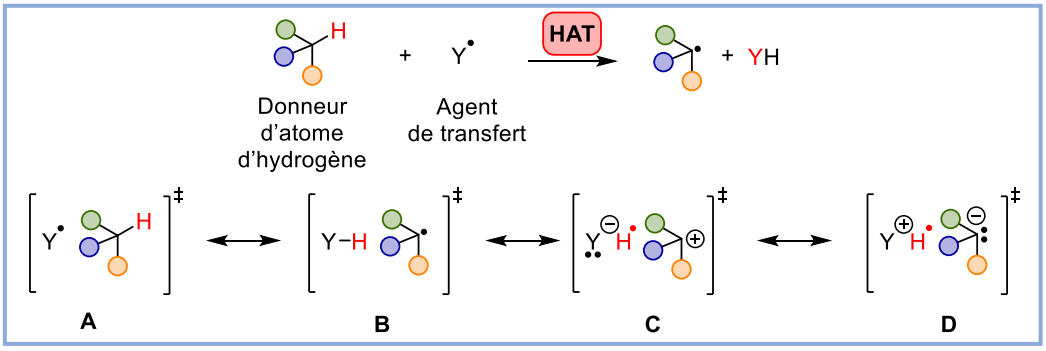


Schéma 29 : Représentation de la valence entre réactifs lors de l'état de transition lors d'une réaction de HAT entre H-R et un radical Y•

A partir de cette observation, il apparait évident que les réactions de HAT seront favorisées entre réactifs de différentes polarités (le terme « match » est employé) alors qu'à l'inverse les réactions de HAT seront défavorisées pour les réactifs de polarité similaire (le terme « mismatch » est employé) (Schéma 30).

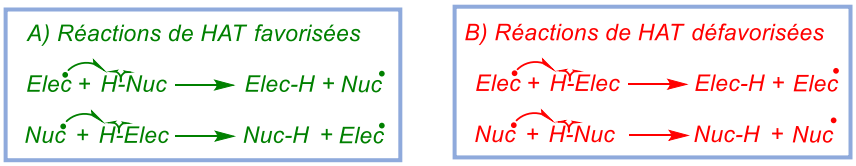


Schéma 30 : Réactions de HAT favorisées et défavorisées en fonction de la nature des réactifs

[39] Walling, C. *Free Radicals in Solution*, John Wiley & Sons, New York, **1957**.
[40] a) Baban, J. A.; Roberts, B.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 373-374. b) Roberts, B.P. *Chem Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25-35.

2.1 Rappel sur la philicité des radicaux

Un radical électrophile peut être définit comme un radical dont l'évolution vers la forme polaire la plus stable requiert le gain d'un électron. A l'inverse, un radical nucléophile peut être définit comme un radical dont l'évolution vers la forme polaire la plus stable requiert la perte d'un électron. Les radicaux peuvent être classés par nature selon leur philicité. D'après les affirmations précédentes, nous pouvons déduire qu'un radical qui présente une énergie d'ionisation (EI) élevée accompagné d'une forte affinité électronique (AE) aura un caractère électrophile. A l'inverse, un radical avec une énergie d'ionisation faible ainsi qu'une faible affinité électronique aura tendance à être nucléophile (Schéma 31).

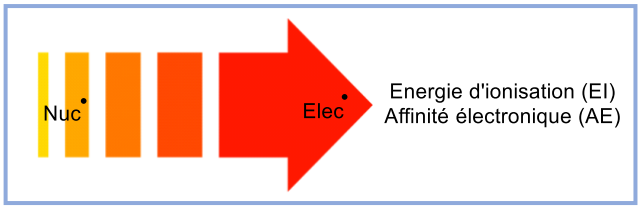


Schéma 31 : Caractère d'un radical par rapport à l'EI et l'AE

En 2007, l'équipe de De Proft a établi un classement de l'électrophilicité exprimée en eV sur 35 radicaux basés sur des calculs théoriques avec l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique.[41] Les résultats sont présentés sur le Schéma 32. Globalement, les radicaux centrés sur un hétéroatome ont tendance à être électrophile. A l'inverse, les radicaux centrés sur un atome de carbone ou en position α d'un hétéroatome auront une tendance nucléophile.

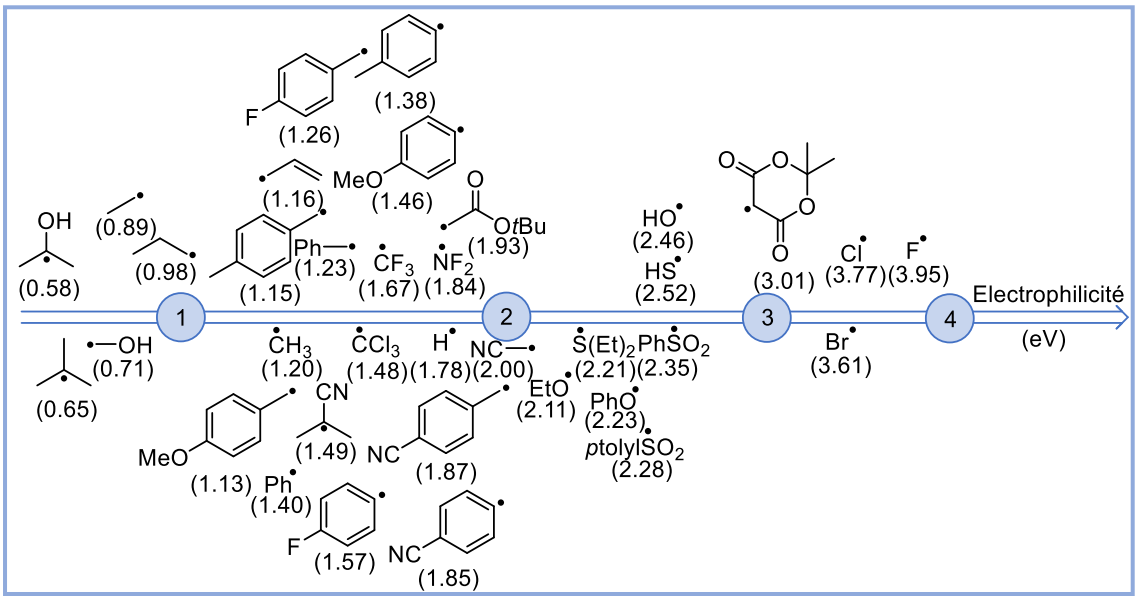


Schéma 32 : Échelle d'électrophilicité de 35 radicaux en eV par calculs théoriques

[41] De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721-2724.

Pour illustrer l'influence des effets polaires sur la réactivité, considérons une réaction de HAT sur une molécule de type ester pour laquelle une liaison C(sp^3)-H représentée en vert est une position favorisée et représentée en rouge une position dévaforisée (Schéma 33).

Un radical de nature nucléophile comme $CH_3^{\bullet}$ effectuera un arrachement d'atome d'hydrogène sur la position en α du carbonyle car les effets polaires sont favorisés. L'effet attracteur de ce groupement stabilise la charge négative partielle durant l'état de transition. A l'inverse, sur la position en α de l'atome d'oxygène, l'arrachement d'un atome d'hydrogène par un radical nucléophile engendrera une déstabilisation de la charge. Dans le cas contraire, un radical de nature électrophile comme *t*BuO$^{\bullet}$ transférera l'atome d'hydrogène en α de l'atome d'oxygène plutôt qu'en α du carbonyle pour les raisons évoquées précédemment.[42]

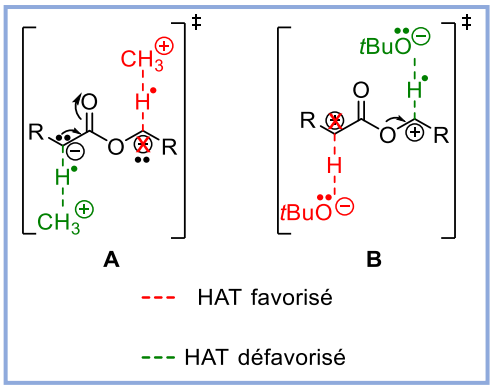


Schéma 33 : État de transition et effets polaires lors de l'arrachement d'atome d'hydrogène suivant la nature du radical

2.2 La catalyse par inversion de la polarité ou polar reverse catalyse (PRC)

En cas de non-compatibilité ou « mismatch », un réactif supplémentaire donneur d'atome d'hydrogène est ajouté en quantité catalytique. Il se produit par conséquent deux réactions de HAT successives avec des effets polaires favorables. Ce concept est nommé « Polar Reverse Catalysis » (PRC) (Schéma 34).

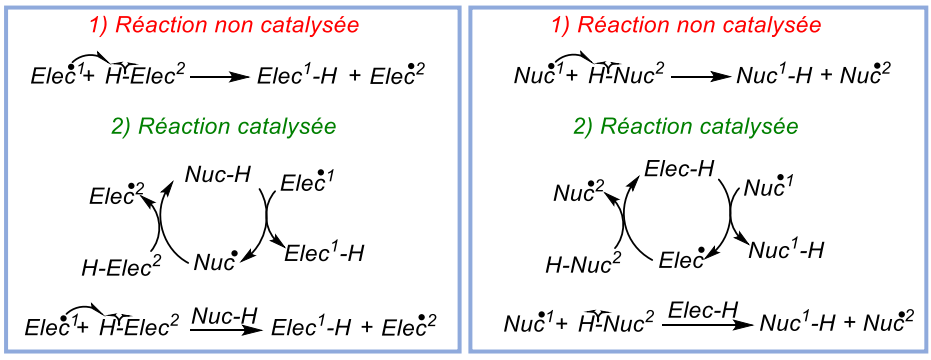


Schéma 34 : Principe de la PRC entre réactifs de même nature

[42] Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 401-410.

Pour illustrer ce concept, deux exemples sont présentés sur le

Schéma *35*. Dans le premier, sans catalyseur, la réaction de HAT a lieu exclusivement sur la position en α de l'atome d'oxygène de l'éther car les effets polaires sont favorables. Lorsqu'une quantité catalytique de complexe amino-borane est ajouté dans le milieu, un premier HAT génère un radical nucléophile centré sur l'atome de bore. C'est ainsi que la polarité est inversée et permet d'orienter la réaction de HAT en position α du carbonyle.[40b]

Le deuxième exemple, est une réaction de décarbonylation d'aldéhyde. Sans catalyseur, uniquement 10% du produit désiré sont obtenus en raison de l'effet « mismatch » entre le radical alkyle et la liaison C(sp^2)-H de l'aldéhyde, les deux étant de nature nucléophile. Cependant, en présence d'une quantité catalytique d'un thiol, 90 % de produit décarbonylé ont été obtenus. Dans ce cas, le radical alkyle nucléophile réagit avec le thiol (« effet match ») conduisant au produit désiré. Le radical électrophile centré sur l'atome de soufre peut alors effectuer une réaction de HAT favorable avec la liaison C(sp^2)-H de l'aldéhyde nucléophile pour générer, après décarbonylation, un nouvel équivalent de radical alkyle.[43]

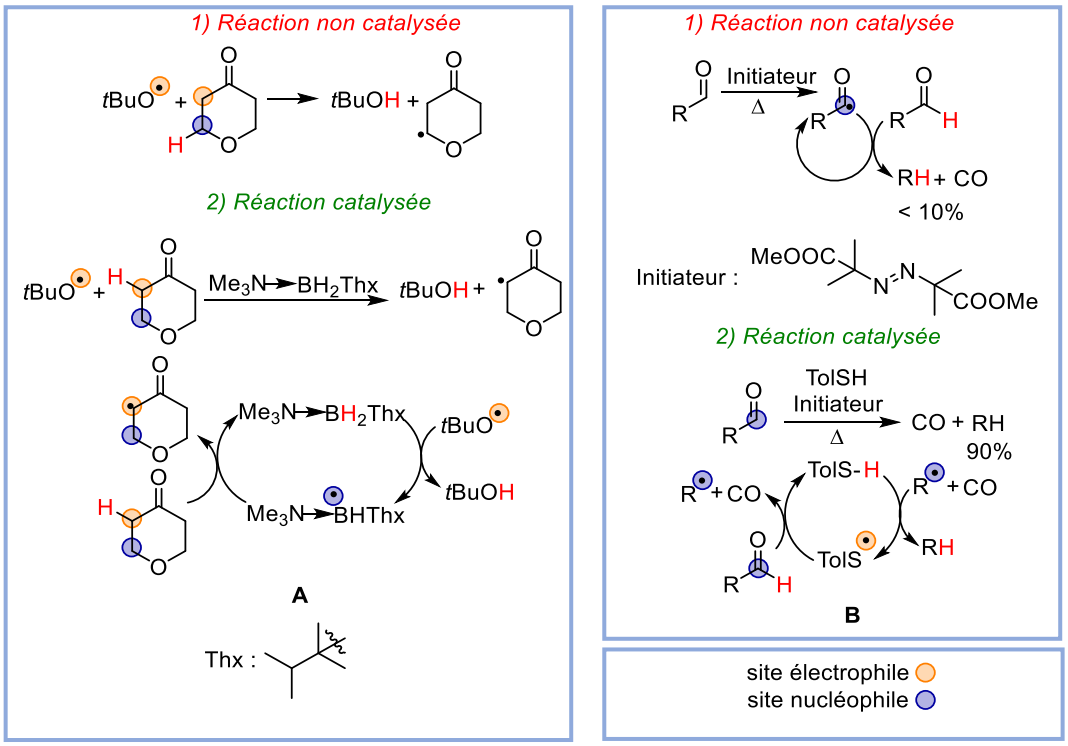


Schéma 35 : Réaction de HAT entre radicaux de nature électrophile catalysée par un complexe amino-borane (**A**) / Réaction de HAT entre radicaux de nature nucléophile catalysée par un thiol (**B**)

[43] Harris, E . F. P.; Waters, W. A. *Nature*, **1952**, *170*, 212-213.

Après avoir abordé les propriétés intrinsèques des molécules mises en jeu, nous allons nous intéresser aux effets externes permettant de moduler ces propriétés et ainsi la régiosélectivité des réactions de HAT.

2.3 Effet de solvants et d'ajout d'additifs

Le milieu peut exercer une influence importante sur la sélectivité de la réaction de HAT et constitue un levier pour modifier les propriétés intrinsèques des molécules. En effet, la densité électronique d'une liaison C(sp^3)-H d'un substrat donné peut être modulée par des interactions avec un solvant et/ou des additifs. Ces interactions peuvent avoir un effet activant ou désactivant sur la liaison C(sp^3)-H impliquée.

Une étude menée par l'équipe de Bietti permet de mettre en évidence l'influence des effets de solvants sur la vitesse et la sélectivité d'une réaction de HAT entre le DMF et le radical cumyloxyle (Schéma 36).[44]

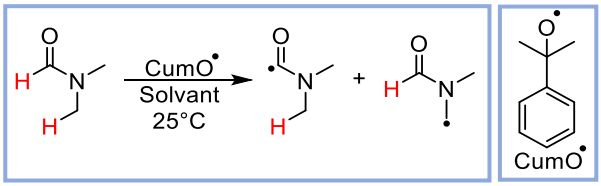


Schéma 36 : Réaction de HAT entre le DMF et le radical cumyloxyle

Des solvants de nature différente ont été utilisés pour cette étude et les constantes de vitesse mesurées pour la réaction de HAT sont reportées sur le Schéma 37. Les résultats montrent que plus la polarité du solvant augmente, plus la vitesse de la réaction diminue. Un facteur de huit est en effet observé entre le méthanol et l'iso-octane. Cette valeur est encore plus grande avec le trifluoroéthanol (TFE).

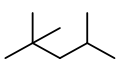
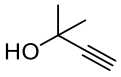
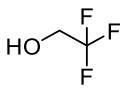
Nom	Iso-octane	Benzène	MBOH	Acétonitrile	Méthanol	TFE
Structure						
$k_H(CumO^•)$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$7.70.10^6$	$3.10.10^6$	$1.38.10^6$	$1.32.10^6$	$9.80.10^5$	$< 1.10^4$

Schéma 37 : Étude des constantes de vitesse en fonction du solvant de la réaction de HAT entre le DMF et le radical cumyloxyle

[44] Salamone, M.; Mangiacapra, L.; Bietti, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1149-1154.

Cet effet cinétique s'explique par la distribution relative des formes mésomère **A** ou **B** dans les divers solvants (Schéma 38).

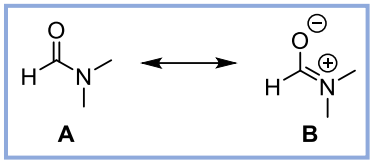


Schéma 38 : Formes mésomères du DMF

Dans les solvants apolaires et aprotiques tels que l'iso-octane ou le benzène, la forme **A** prédomine, car le solvant n'interagit pas avec le DMF, ce qui engendre exclusivement l'arrachement de l'atome d'hydrogène porté par le carbonyle, présentant la BDE la plus faible et de nature nucléophile (« effet match » avec le radical cumuloxyle). Lorsque la polarité du solvant augmente, la présence de la forme **B** prédomine. Cela engendre un déficit en électrons de la liaison C(sp^2)-H, ce qui rend plus défavorable le transfert de cet atome d'hydrogène par un radical électrophile. Ce phénomène est encore plus marqué dans les solvants qui sont d'excellents donneurs de liaisons hydrogène (HBD en anglais), comme le TFE. Dans ce cas, c'est l'atome d'hydrogène de l'un des groupes méthyle qui est transféré.

De cette manière, dans le but de favoriser une réaction de HAT sur une position plutôt qu'une autre, des stratégies d'activation et de désactivation ont été développées. Elles consistent en l'ajout d'additifs permettant l'augmentation ou la diminution des BDE des différentes liaisons mises en jeu. Au-delà de la modification des BDE, ces stratégies ont également pour conséquence la modification de la philicité des radicaux. Ces deux phénomènes sont donc exploités de façon conjointe.

2.3.1 Stratégie d'activation

De façon analogue à l'effet du solvant, les additifs peuvent jouer un rôle décisif dans l'activation d'une liaison C(sp^3)-H. Considérons une réaction de HAT entre l'hexanol et un radical carboné nucléophile en présence ou non d'additifs de type accepteurs de liaisons hydrogène (HBA en anglais) (Schéma 39).[19]

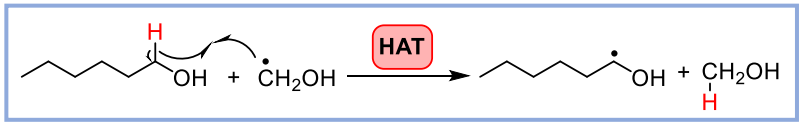


Schéma 39 : Réaction de HAT entre l'hexanol et un radical carboné

Dans le Tableau 2 sont présentées les valeurs calculées par méthodologie DFT (Density Functionnal Theory) des BDE la liaison C(sp^3)-H en position α de l'alcool en présence ou non d'additifs. Nous pouvons remarquer que la présence de ces additifs entraine une diminution

de la valeur de la BDE ce qui favorise un transfert HAT. Cela s'explique par l'augmentation de la délocalisation des doublets non liants de l'atome d'oxygène qui accentue le caractére « hydrure » de l'atome d'hydrogène de la liaison C-H adjacente. Cet effet favorise un arrachement d'atome d'hydrogène par un radical électrophile.

Entrée	Additif	BDE calculée (kcal.mol^{-1})
1	-	94.1
2	KH_2PO_4	91.0
3	HPh_2PO_4	91.7
4	CF_3COONa	91.0

Tableau 2 : BDE calculée en présence d'additifs lors d'une réaction de HAT sur l'hexanol

2.3.2 Stratégie de désactivation

L'une des stratégies classiques de désactivation de substrat de type amine consiste en l'ajout d'un acide dans le milieu ayant pour conséquence l'augmentation de la valeur de la BDE de la position en α de l'atome d'azote. A titre d'exemple, sur la molécule de triéthylamine, la BDE de la position en α de l'azote est de 90.7 kcal.mol^{-1}. En revanche, en présence d'un acide de Lewis (Mg^{II}), une augmentation de la BDE à 95.8 kcal.mol^{-1} est observée. Ce phénomène s'explique par la diminution de la disponibilité du doublet non-liant de l'atome d'azote. Cette indisponibilité conduit également à la diminution de la nucléophilie du radical potentiellement généré en position α de l'atome d'azote.[45] En effet, la cinétique d'arrachement d'atome d'hydrogène est beaucoup plus lente sur la molécule de triéthylamine coordinée au Mg^{II} en raison de la diminution de la délocalisation des électrons du doublet non-liant de l'atome d'azote vers les orbitales σ^* des liaisons C-H situées en position α (Schéma 40).

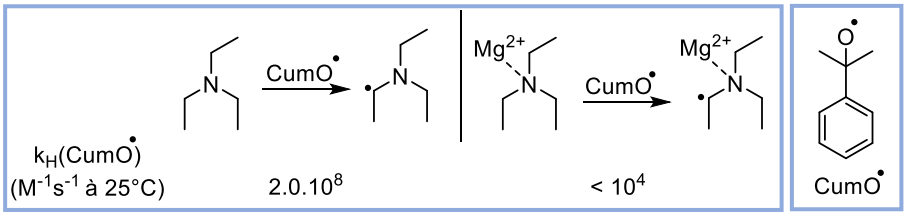


Schéma 40 : Étude des constantes de vitesse de HAT par le radical cumyloxyle sur NEt_3 en présence ou non de sel de magnésium

Cette stratégie a été exploitée par l'équipe de Davies qui, par l'ajout d'un acide de Brønsted dans le milieu, a désactivé totalement la position en α de l'azote d'une molécule de pyrrolidine, pour favoriser exclusivement la réaction de HAT en position β (Schéma 41).[46] Sous forme libre, la régiosélectivité de la réaction de HAT est dirigée exclusivement sur la position en α de l'hétéroatome car il y a stabilisation par effet d'hyperconjugaison (Cf. 1.2 Effets

[45] Salamone, M.; Mangiacapra, L.; DiLabio, G.A.; Bietti, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 415-423.
[46] Schultz, D.M.; Lévesque, F.; DiRocco, D.A.; Reibarkh, M.; Ji. Y.; Joyce, L.A.; Dropinski, J.F.; Sheng, H.; Sherry, B.D.; Davies, I.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15274-15278.

stéréoélectroniques). Cette stratégie permet donc, en présence de sodium décatungstène (NaDT) jouant le rôle d'agent HAT, de H_2SO_4 permettant la désactivation de la position α, et d'eau oxygénée de conduire au produit cétonique avec un rendement de 43 % après une étape de protection de la pyrrolidine.

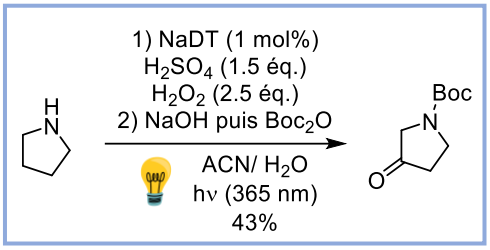


Schéma 41 : Réaction d'oxydation orientée en position β par la présence d'acide

3. Conclusion

Pour conclure, les propriétés qui régissent la régiosélectivité des réactions de HAT intermoléculaires en définissent également les limites. En effet, cette réaction se cantonne, sur un substrat donné, à la fonctionnalisation de la liaison C(sp^3)-H la plus faible en énergie (α d'hétéroatome, positions allyliques ou benzyliques …).

Dans les paragraphes précédents, il a été discuté des stratégies employées pour moduler la valeur de la BDE d'une liaison C(sp^3)-H. Nous pouvons constater qu'il n'existe à ce jour que très peu de moyens permettant de s'affranchir de ces limitations.

Dans le but de contourner ces limitations et d'exploiter pleinement tout le potentiel de la réaction de HAT, nous proposons d'utiliser un catalyseur dont le rôle, de par sa topologie, sera de « prendre le contrôle » de la régiosélectivité en orientant la réaction vers une position *a priori* non favorisée et non réactive en son absence (Tableau 3).

HAT non-dirigés	Projet de thèse : Ambitions
Limité aux positions activées (BDE) Régiosélective faiblement modulable	Régiosélectivité orientée par le catalyseur et modulée en fonction de sa topologie Fonctionnaliser des liaisons fortes en présence de liaisons faibles Choix large de fonctionnalisations

Tableau 3 : Comparatif des réactions de HAT de la littérature et objectif de ce projet de thèse

III. Travaux de thèse

1. Définition et contexte

Dans le contexte précédemment exposé, l'objectif de ce travail de thèse consiste en la synthèse de nouveaux catalyseurs originaux ayant la capacité d'effectuer des réactions de HAT dites « dirigées » afin de fonctionnaliser des positions inédites. En d'autres termes, nous proposons d'effectuer des réactions de HAT contrôlées par le catalyseur (« catalyst control ») et non pas par les paramètres intrinsèques des substrats (« substrate control »). Dans ce manuscrit, nous utiliserons le concept de HAT dirigé pour définir **toute réaction de HAT dont la régiosélectivité est en partie orientée par un catalyseur ou groupement directeur et qui va à l'encontre des paramètres intrinsèques des substrats étudiés**.

La stratégie élaborée consiste à utiliser un groupement directeur pour positionner de façon idéale la liaison C(sp^3)-H à fonctionnaliser à proximité d'un arracheur d'atome d'hydrogène. De manière très schématique, l'idée générale est représentée sur le Schéma 42.

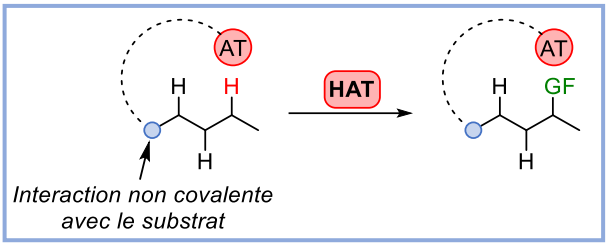


Schéma 42 : Concept de la fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H non activées

Le but est de proposer une méthodologie versatile de fonctionnalisation de liaisons C(sp^3)-H non activées par transfert d'atome d'hydrogène dirigé. A l'image d'une boîte à outil, le principe est d'ouvrir la voie à la fonctionnalisation régiosélective et modulable des liaisons C(sp^3)-H présentes sur les molécules organiques. Cette thématique demeure un défi majeur à relever qui s'inscrit dans un contexte de chimie actuelle.

2. Description

Pour atteindre cet objectif, nous proposons d'utiliser un complexe directeur composé de 3 parties dont la structure générale est présentée sur le Schéma 43. Ces 3 parties possèdent chacune un rôle bien défini :

-**Un centre métallique (M) aux propriétés coordinantes** : avec des propriétés d'acide de Lewis, il sert de point d'ancrage à une fonction organique (GC) d'un substrat donné et porte le second élément du système : le groupement directeur (template).

-**Le groupement directeur** : il permet de positionner l'agent de transfert (AT) à proximité de la liaison à fonctionnaliser. Sa géométrie permet de moduler la régiosélectivité.

-**L'agent de transfert** : capable sous irradiation de réaliser le transfert d'atome d'hydrogène et ainsi amorcer l'étape de fonctionnalisation.

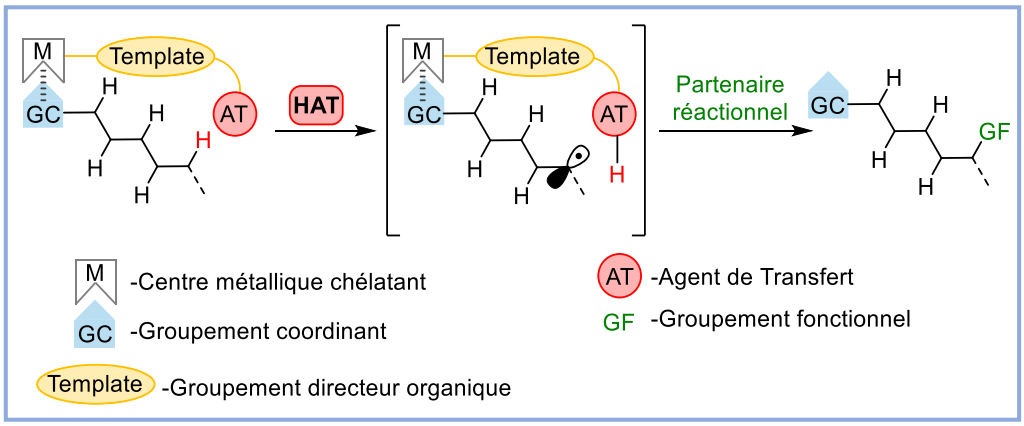


Schéma 43 : Principe général de la réaction de HAT dirigé du projet

3. Proposition de complexes organométalliques directeurs

Dans le but de proposer les complexes les plus versatiles possibles, le choix des différentes parties doit être judicieux. En effet, le métal doit permettre l'interaction avec une large famille de substrats et ne doit pas interférer dans un processus radicalaire. Le ligand doit être un bon ligand du métal et doit pouvoir positionner judicieusement l'agent de transfert à proximité d'une liaison C(sp^3)-H à fonctionnaliser. L'agent de transfert d'atome d'hydrogène doit permettre une large gamme de fonctionnalisation afin d'ouvrir la voie à la synthèse d'un large panel de composés.

Enfin, nous souhaitons, par de simples modifications structurelles, pouvoir modifier la régiosélectivité sur un même substrat. Il faut souligner que le comportement de chaque élément constitutif de ce catalyseur est abondamment documenté dans la littérature, l'association de ces éléments donne naissance aux complexes directeurs proposés.

L'ensemble des considérations précédemment abordées nous a conduit à proposer la famille de structures présentées sur le Schéma 44. Le HAT est assuré par l'atome d'oxygène des cétones aromatiques[10] présentes sur des structures de type BOX (structures **6** et **8**) et PyBOX (structures **7** et **9**) qui jouent le rôle de groupement directeur. Ces dernières sont de bons ligands du magnésium (II) qui assure la coordination avec un groupement fonctionnel du substrat.[47] Comme l'illustrent ces exemples, quelle que soit la série, BOX ou PyBOX, il est possible de faire varier la position de l'agent HAT afin de moduler la régiosélectivité du HAT vers une position plus rapprochée ou plus éloignée du site de coordination avec le magnésium. Des versions fluorénone (structure **7**) sont aussi intéressantes car le cycle à 5 chaînons permet de modifier « la direction » vers laquelle pointe le carbonyle, et par conséquent la régiosélectivité (en comparaison d'un cycle à 6, structure **9**).
(Note : L'utilisation de complexes énantiopurs pourra être évaluée ultérieurement dans des versions chirales de ces transformations radicalaires.)

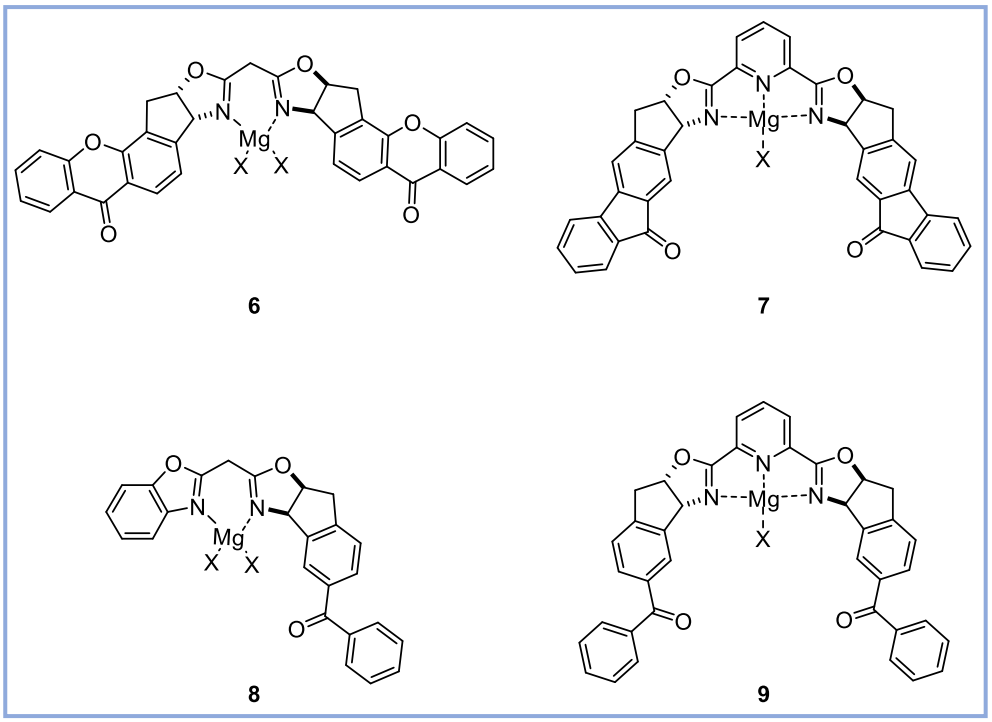


Schéma 44 : Quelques exemples de structures de complexe

[47] a) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119-3154. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.

4. Rationalisation de la conception des complexes directeurs

4.1 Ligand et centre métallique de type acide de Lewis

4.1.1 Stabilité dans des conditions radicalaires

Tel que nous venons de l'aborder, pour jouer le rôle de bras directeur, nous nous concentrerons dans un premier temps sur les couples BOX/Mg(II) qui sont très souvent utilisés en catalyse asymétrique. De plus, les données de la littérature concernant leur stabilité dans des conditions radicalaires et photochimiques sont abondantes.[48] A titre d'exemple, Sibi a décrit une addition radicalaire de type Michaël sur des dérivés d'oxazolidinone en employant un mélange Et_3B/O_2 comme amorceur en présence de Bu_3SnH et d'un iodoalkyle.[49] La présence du catalyseur Mg-BOX énantiopur permet une induction chirale (Schéma 45).

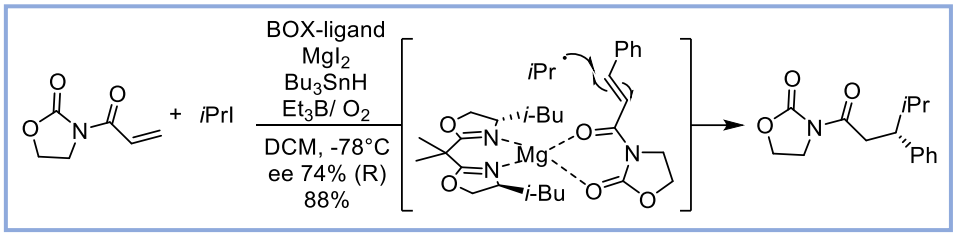


Schéma 45 : Addition radicalaire de type Michaël sur un dérivé d'oxazolidinone

Dans un autre exemple, une addition énantiosélective d'un radical isopropyle sur un noyau hétérocyclique de type pyrone a lieu en présence de Mg(II). Un ratio diastéréomérique de 91% a été obtenu en faveur du produit *syn* (Schéma 46).[50]

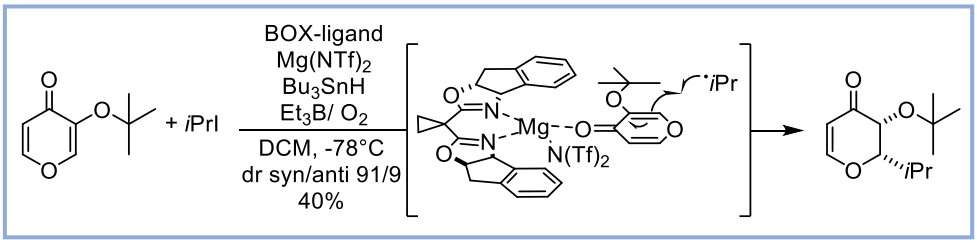


Schéma 46 : Addition radicalaire de type Michaël sur un dérivé de pyrone

En relation avec notre projet, ces travaux nous permettent de nous assurer que le couple BOX/ Mg est stable en présence de radicaux. De plus, il a été montré que ces complexes sont de mauvais partenaires pour des réactions de transfert électronique (SET), en effet, le magnésium (II) ne subit aucune réaction d'oxydo-réduction en présence de la cétone aromatique.[51]

[48] a) Sibi, M. P.; Asano, Y.; Sausker, J. B. *Angew.Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1293-1296. b) Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13346-13347. c) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedon : Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.
[49] Ji, J.; Sibi, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200-9201.
[50] Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13346-13447.
[51] Mc Donald, B. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6877-6881.

4.1.2 Couples BOX/Mg dans la littérature

Dans de nombreuses réactions, les complexes de magnésium ont été utilisés pour leur rôle d'acide de Lewis, ce qui permet d'envisager un large champ d'application de la réaction. Ces couples métal/fonction ont en effet connu un essor considérable notamment en catalyse asymétrique où ils ont trouvé leur place dans pléthore de réactions.[48] Le caractère acide de Lewis du magnésium permet la coordination de fonctions telles que par exemple les acides aminés, les dérivés carbonylés, les dérivés maloniques, les dérivés azotés (Schéma 47).[52]

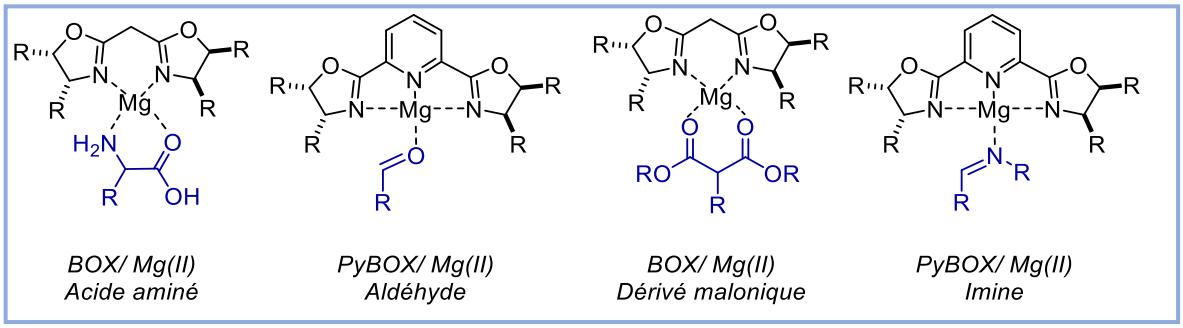


Schéma 47 : Exemples de coordination du magnésium(II) avec quelques fonctions organiques

Enfin, et contrairement aux métaux de transition les plus couramment utilisés, le magnésium est un métal abondant et non toxique. Malgré sa forte abondance, l'utilisation de ce métal est peu répandue par comparaison avec d'autres métaux bien plus onéreux (Figure 1).[53]

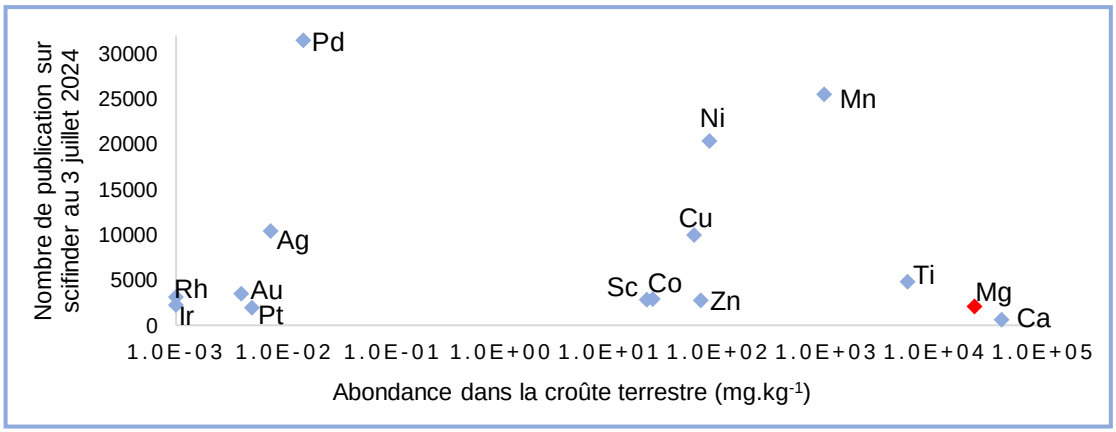


Figure 1 : Abondance de quelques métaux en fonction de leur nombre de publication disponible sur Scifinder au 3 juillet 2024

[52] Pellissier, H. *Org. Biomol. Chem*. **2017**, *15*, 4750-4782.
[53] It's Elemental - The Periodic Table Of Elements, Jefferson Lab (https://education.jlab.org/itselemental/).

4.2 Agent de transfert d'atome d'hydrogène

Pour jouer le rôle de l'agent HAT, nous avons opté pour une méthode dite « directe » (d-HAT) qu'offrent les cétones aromatiques. La photo-irradiation permet la génération directe du radical oxygéné responsable de transfert d'atome d'hydrogène (3.1 Transfert d'atome d'hydrogène par approche direct : d-HAT). La littérature, très fournie concernant l'utilisation des cétones aromatiques en photocatalyse, permet d'en apprécier la diversité réactionnelle et d'en appréhender la réactivité (*la réactivité du radical généré sera discutée ci-après*). La capacité des cétones aromatiques, sous irradiation, à arracher un atome d'hydrogène est connue depuis la naissance de la photochimie et a été utilisée dans de nombreuses transformations organiques.[54] Les propriétés photochimiques des cétones aromatiques sont liées à la capacité de ces composés, sous photo-irradiation, à promouvoir un électron de l'orbitale n anti-liante vers une orbitale de plus haute énergie π-anti-liante (n, π^*) (matérialisé par la flèche rouge sur le Schéma 48 A et B). Ce processus permet la génération de l'état excité singulet qui, par conversion inter-système (CIS), est quasi quantitativement converti en l'état triplet (Schéma 48 C). Ce dernier se comporte alors comme un biradical permettant d'en exploiter les propriétés réactionnelles principalement à travers trois modes de catalyse que sont les transferts d'énergie (EnT),[55] les transferts monoélectroniques (SET)[56] et enfin, les plus exploités, les transferts d'atome d'hydrogène (HAT) (Schéma 48 D).[57]

[54] Albini, A.; Dichiarante, V. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 248-254.
[55] Muller, C.; Bauer, A.; Maturi, M.M.; Consuelo Cuquerella, M.; Miranda, M.A.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16689-16697.
[56] Tripathi, C.B.; Ohtani, T.; Corbett, M.T.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5622-5627.
[57] **Arylations** : a) Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3118-3123. b) Kamijo, S., Kamijo, K., Murafuji, T., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2664-2671. c) Lipp, A., Lahm, G., Opatz, T., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890-4897. d) Zhang, L.; Si, X.; Yang, Y.; Zimmer, M.; Witzel, S.; Sekine, K.; Rudolph, M.; Hashmi, S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1823-1827. e) Dewanji, A.; Krach, P. E.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1-6. **Amidation** : f) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2885-2888. g) Kamon, T.; Irifune, Y., Tanaka, T., Yoshimitsu, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2674-2677. **Cyanation** : h) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5928-5931. **Aldoximation** : i) Kamijo, S., Takao, G., Kamijo, K., Hirota, M., Tao, K., and Murafuji, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9695-9699. **Chloration** : j) Kamijo, S.; Tao, K.; Takao, G.; Murooka, H.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1904-1907. k) Han, L.; Xia, J.-B.; You, L.; Chen, C. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3696-3701. **Fluoration** : l) Xia, J. -B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500. m) Xia, J.- B.; Zhu, C.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11701-11704. **Sulfonylation** : n) Kamijo, S.; Hirota, M.; Tao, K.; Watanabe, M.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5551-5554. **Azidation** : o) Kamijo, S.; Watanabe, M.; Kamijo, K.; Tao, K.; Murafuji, T. *Synthesis* **2016,** *48*, 115-121. **Alcynation** : p) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 164-169. **Vinylation** : q) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Watanabe, M.; Tao, K.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4339-4345. **Allylation, alkylation** : r) Kamijo, S.; Kamijo, K.; Maruoka, K.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6516-6519. s) Kamijo, S.; Takao, G.; Kamijo, K.; Tsuno, T.; Ishiguro, K.; Murafuji, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4912-4915.

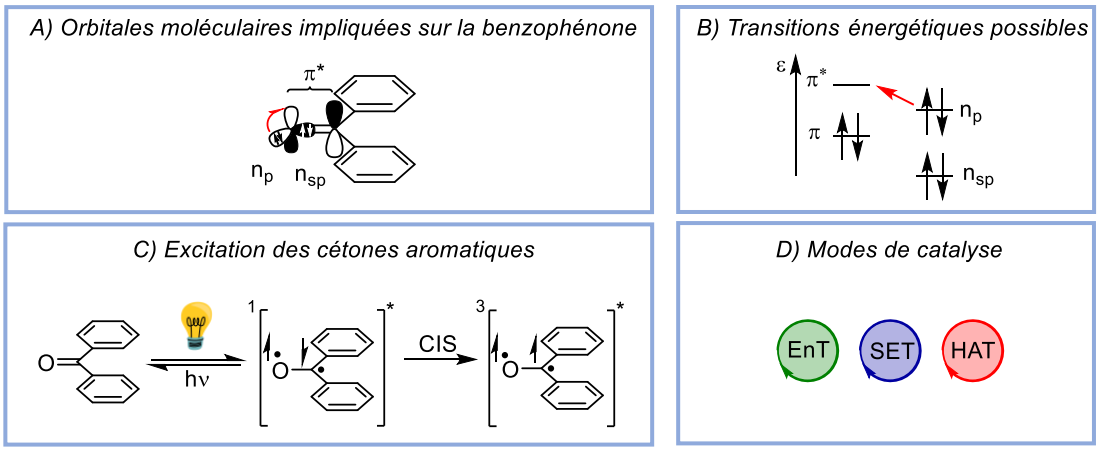


Schéma 48 : Orbitales moléculaires impliquées sur la benzophénone après irradiation (A), transitions énergétiques entre les orbitales (B), excitation des cétones aromatiques (C) et modes de catalyse (D)

Une grande variété de transformations fonctionnelles peut être effectuée après formation régiosélective du radical par HAT. En effet, en s'appuyant sur les données de la littérature concernant la réactivité des radicaux générés par des cétones aromatiques, nous pouvons envisager d'engager le radical carboné engendré régiosélectivement dans de nombreux processus réactionnels tels que des réactions d'arylation[57a-e], d'alcynation[57p], vinylation[57q], d'alkylation[57r,s] ou d'allylation[57r,s]. De récents travaux menés par le groupe de Mutafuji ont montré l'utilité des cétones aromatiques pour générer un radical pouvant s'additionner sur des aldoximes. Des produits d'alkylation de benzoxazole sont également accessibles, ainsi que des produits de carbamoylation.[57i] La fluoration et la chloration de positions ayant subi le HAT est possible en utilisant une source de chlore/fluor radicalaire de type CCl_4 ou SelectFluor.[57j-m] Pour terminer cette énumération non exhaustive, le radical généré régiosélectivement peut être piégé par un équivalent de TsCN[57h] permettant l'introduction d'une fonction nitrile (Schéma 49).

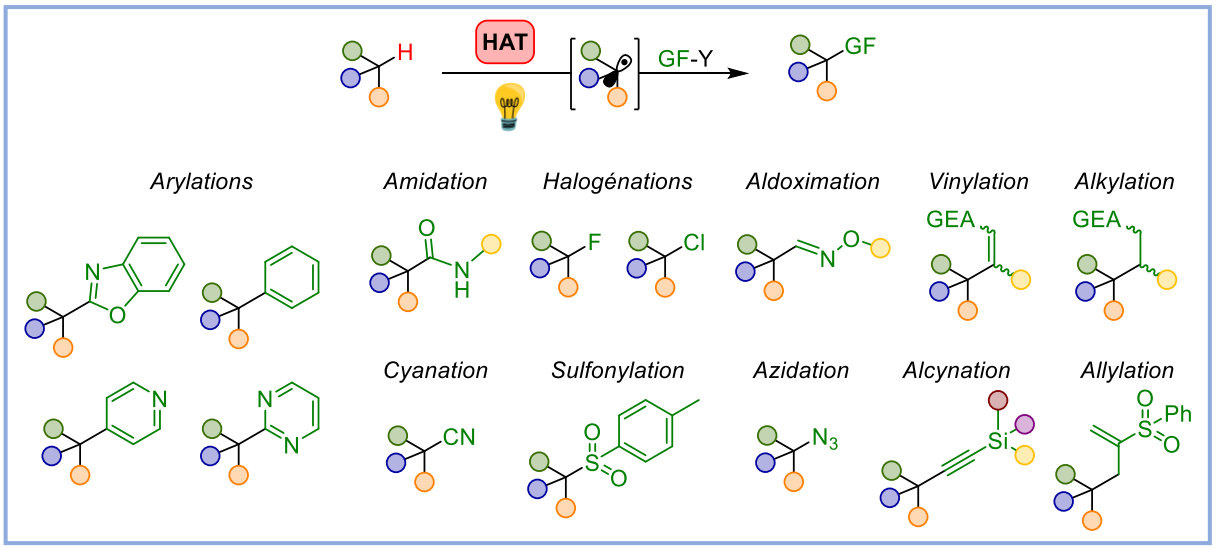


Schéma 49 : Fonctionnalisations non exhaustives de liaisons C-H par HAT

L'un des avantages additionnels de l'utilisation des cétones aromatique réside dans la variété de leurs propriétés photochimiques en fonction de leur structure permettant une modulation de leur réactivité. Une liste non exhaustive est présentée dans le Tableau 4 où sont décrits leur maximum d'absorption, l'énergie de leur état triplet ainsi que leur potentiel d'oxydation à l'état photoexcité.

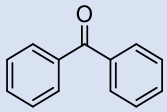
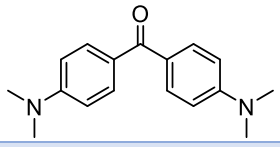
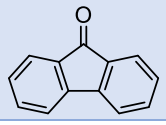
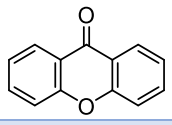
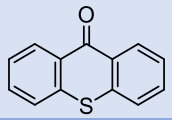
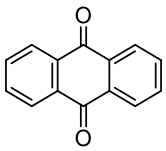
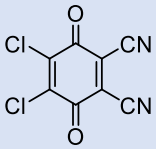
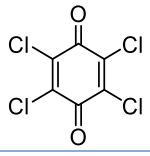
Nom	Structure	λ (nm)	E^{T}_{1} (kcal.mol^{-1})	$E_{1/2}^{red}$ (V vs. SCE)
Benzophénone		335	69.0	+ 1.28
Cétone de Michler		365	62.2	+ 0.48
Fluorénone		377	53.3	+ 0.96
Xanthone		340	74.3	+ 1.57
Thioxanthone		360	64.6	+ 1.18
Anthraquinone		326	63.0	+ 1.77
DDQ		400	61.6	+ 3.18
p-chloroanil		450	56.7	+ 2.46

Tableau 4 : Exemples de quelques cétones aromatiques et de leurs propriétés photochimiques

5. Hypothèse mécanistique pour les réactions de HAT dirigées

L'ensemble des paramètres précédemment détaillés nous permet de formuler les hypothèses mécanistiques décrites sur le Schéma 50. Ce mécanisme est détaillé avec le complexe **8** et une molécule d'aldéhyde pour substrat. Cependant, le principe est général et devrait s'appliquer à toutes les fonctionnalisations évoquées précédemment.

Étape **A :** Après coordination d'un groupement fonctionnel au magnésium (II), l'irradiation génère l'état excité biradicalaire de la cétone aromatique pointant régiosélectivement vers une liaison C-H du substrat.

Étape **B** : Le transfert d'atome d'hydrogène conduit à la formation du radical correspondant, ainsi qu'à un radical cétyle protoné dibenzylique persistant sur le complexe directeur.
(Note : L'avantage entropique devrait permettre de très largement favoriser le HAT intramoléculaire et donc de limiter la réaction de HAT intermoléculaire avec le substrat non-chélaté).

Étape **C** : À ce stade, la suite du mécanisme est identique à celles précédemment décrites dans la littérature en version non-dirigée. Le radical régiosélectivement généré réagit avec un partenaire réactionnel (noté GF-Y) engendrant un intermédiaire réactionnel radicalaire (Y$^{\bullet}$) et le produit réactionnel coordiné au magnésium (II).

Étape **D :** L'étape clé permettant un cycle catalytique est la régénération du motif cétone aromatique pour lequel différents chemins réactionnels sont possibles : une réaction directe de rétro-HAT ou une réaction de transfert mono-électronique (SET).

- Rétro-HAT : Après génération du radical Y$^{\bullet}$, ce dernier « arrache » l'atome d'hydrogène (représenté en rouge porté par l'atome d'oxygène de la cétone aromatique. En raison de sa BDE très faible (35.8 kcal.mol^{-1}),[58] cette réaction est très rapide. Ce mécanisme est le plus décrit dans la littérature et est applicable à toutes les réactions de fonctionnalisation décrites dans ce projet.

- SET : Il a été récemment montré par le groupe de Martin[59] que le proton porté par l'atome d'oxygène en α du radical était suffisamment acide (pKa = 10)[60] pour être déprotoné par

[58] Arnault, L. G.; Caldwell, R. A. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1992**, *65*, 15-20.
[59] Shen, Y.; Gu, Y.; Martin R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12200-12209.
[60] Kalinowski, M. K.; Grabowski, Z. R.; Pakula, B. *Trans. Faraday. Soc.* **1966**, *62*, 918-925.

une base inorganique (Na_2CO_3) permettant la formation du radical cétyle qui peut jouer le rôle de réducteur ($E_{1/2}^{red}$ (benzophénone) = - 2.20 V vs $Ag/AgNO_3$) en présence d'un intermédiaire radicalaire présentant des propriétés d'oxydo-réduction appropriées ($Y^{\bullet}$ est réduit en Y^-).

Étape **E** : Un échange de ligand permet finalement d'expulser le produit permettant ainsi le complexe de magnésium (II) directeur dans un nouveau cycle catalytique.

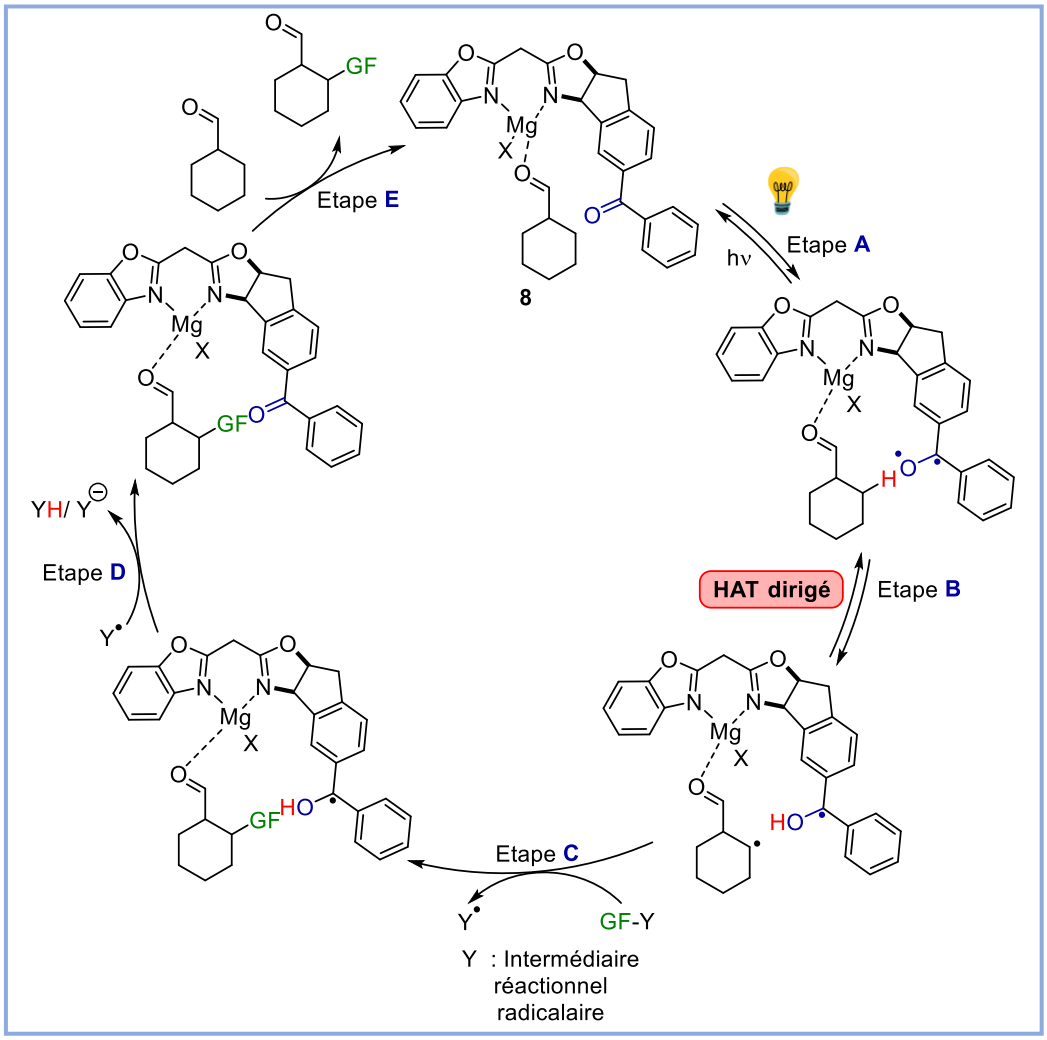


Schéma 50 : Hypothèse mécanistique pour la fonctionnalisation de liaison C(sp^3)-H non activées par HAT dirigé

6. Conclusion

En résumé, les complexes proposés présentent les caractéristiques nécessaires pour mettre en place une plateforme versatile de fonctionnalisations de liaisons C(sp^3)-H par HAT dirigé.

En effet, l'utilisation des couples BOX ou PyBOX/Mg permettrait la complexation de nombreux groupements fonctionnels et donc la transformation de nombreux substrats. L'utilisation des cétones aromatiques pour la formation du radical est pertinente en raison de sa compatibilité avec un grand nombre de méthodes de fonctionnalisation. De plus, la position d'ancrage de ces dernières modifie l'orientation de la fonction carbonyle responsable du HAT, et par conséquent la régiosélectivité de la réaction (Schéma 51).

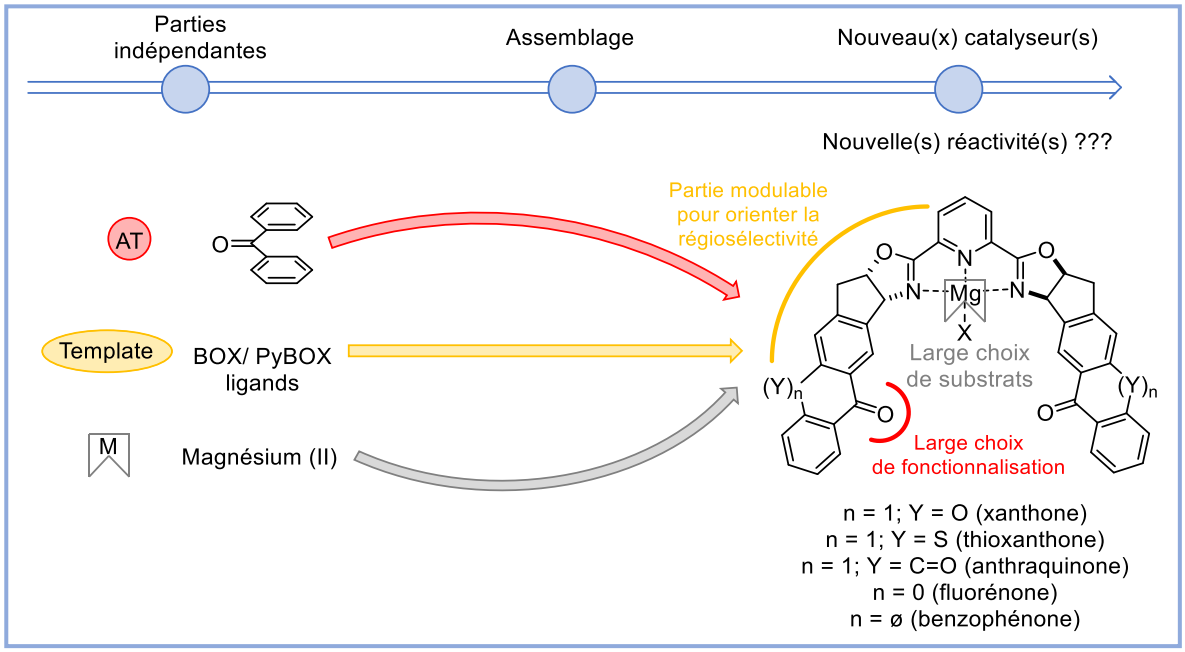


Schéma 51 : Résumé général de ce projet de thèse

7. Plan prévisionnel de ces travaux de thèse

Pour mener à bien ce projet, il s'articulera autour de trois tâches principales. La première consiste en la synthèse des ligands cibles qui font l'objet principal de mes travaux de thèse et qui sont présentés dans le Chapitre 3 : Synthèses des ligands de ce manuscrit (Schéma 52 A). Après avoir obtenu le / les premier(s) ligand(s), leur complexation aux sels de magnésium (II) sera effectuée et une étude spectroscopique sera menée (UV, RMN) (Schéma 52 B).

La troisième est la mise en œuvre des réactions de HAT dans un premier temps sur un substrat modèle simple tel qu'une molécule d'aldéhyde afin d'obtenir une preuve de concept (Schéma 52 C). En effet, les données de la littérature montrent que sur ces substrats, la régiosélectivité de la réaction est exclusivement centrée sur la liaison C(sp^2)-H du carbonyle pour les raisons abordées dans la partie précédente (Cf. II. Problématique de la régiosélectivité dans une réaction de HAT intermoléculaire).[61] Le but serait donc, *via* l'utilisation d'un de ces complexes, d'obtenir une régiosélectivité différente de celle décrite dans la littérature. Un tel résultat nous permettrait ainsi de valider le concept du projet en fonctionnalisant des liaisons fortes en présence de liaisons faibles. Enfin, après la validation du concept, le champ d'application de cette réaction sera étudié à travers l'utilisation de divers catalyseurs, substrats et fonctionnalisations.

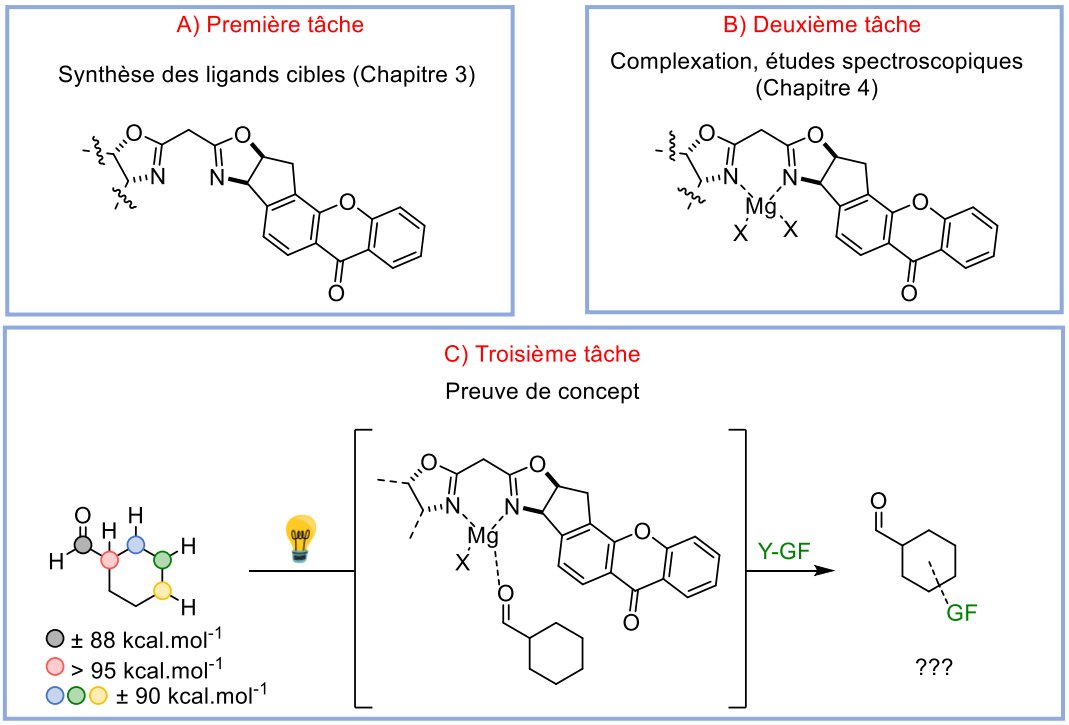


Schéma 52 : Plan prévisionnel de ce projet de thèse

[61] Mukherjee, S.; Garza-Sanchez, R. A.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14723-14726.

IV. Etat de l'art

Dans la littérature, quelques exemples prometteurs de réactions de HAT dirigées par l'usage d'un template ont été décrits. Pour des raisons de simplicité, ils vont être détaillés dans les paragraphes suivants par ordre chronologique et par équipe de recherche.

1. Travaux de Ronald Breslow

Dès 1969, les travaux pionniers de Ronald Breslow ont permis de mettre en évidence la possibilité de contrôler la régiosélectivité d'une réaction de HAT par l'intermédiaire d'un bras directeur.[62] Plus précisément, ce dernier a étudié la réaction d'oxydation régiosélective de groupements méthylène non activés d'une chaîne carbonée linéaire sur des substrats portant une fonction ester liée de manière covalente à un motif benzophénone (Schéma 53). Sous irradiation, le motif benzophénone, dans son état triplet, agit en tant qu'agent de transfert pour effectuer un HAT dirigé sur la chaîne linéaire. Le radical généré est par la suite piégé par le radical cétyle (α-hydroxylé) dérivé de la benzophénone pour former un macrocycle. La conversion de ce macrocycle en fragments alcooliques simples a permis d'établir la distribution des produits formés et ainsi en déduire la position sur la chaîne carbonée qui a subi le HAT.

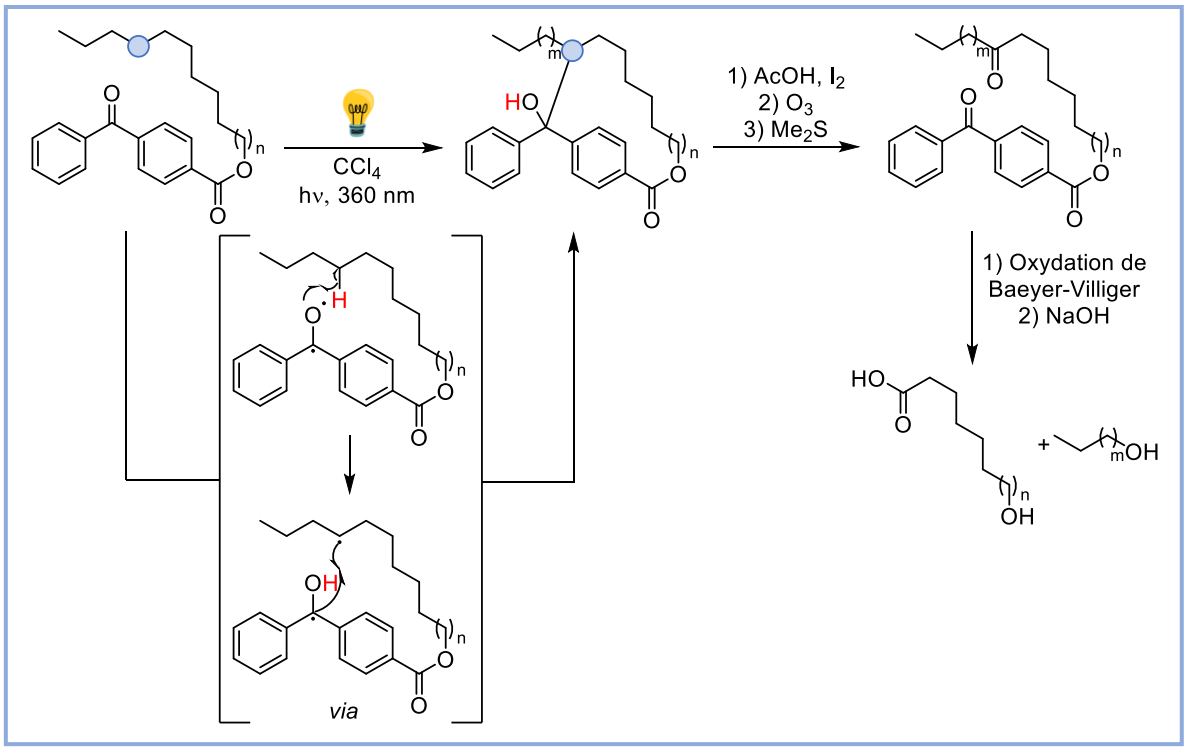


Schéma 53 : Oxydation de groupements méthylènes dirigée par un template benzophénone

[62] Winnik, M.A.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3083-3084.

Dans cette étude, Breslow a analysé l'influence de la longueur de la chaîne ester sur la position oxydée. Ces résultats sont représentés dans le Tableau 5. Il est intéressant de noter qu'aucune réaction n'a lieu en dessous de l'atome de carbone 9, probablement dû à des contraintes de distance. De plus, la dernière position de la chaîne n'est jamais oxydée, ce qui s'explique très probablement par le fait qu'il s'agisse d'une position primaire. Nous pouvons également observer un comportement assez identique pour les chaînes C_{14} et C_{16} avec un site d'oxydation majoritaire sur les positions « ω-2 », où ω représente la dernière position. Sur le substrat C_{16}, une sélectivité plus élevée a été observé en faveur de la position C_{14} à hauteur de 66 %. Lorsque la chaîne devient plus longue (C_{16} et C_{18}), nous pouvons noter une baisse de sélectivité et une répartition plus homogène entre les positions C_{11} à C_{16}.

Longueur de la chaîne	Site d'oxydation (%)												
	C_8	C_9	C_{10}	C_{11}	C_{12}	C_{13}	C_{14}	C_{15}	C_{16}	C_{17}	C_{18}	C_{19}	C_{20}
C_{14}	0	0	3	11	49	22	0	-	-	-	-	-	-
C_{16}	0	0	8	10	8	3	66	10	0	-	-	-	-
C_{18}	0	0	8	17	21	18	12	5	13	6	0	-	-
C_{20}	0	0	5	15	20	19	19	13	8	1	0	0	0

Tableau 5 : Résultats expérimentaux d'oxydations de groupements méthylènes avec le site d'oxydation en fonction de la longueur de la chaîne

En 1970, Breslow s'est par la suite intéressé à l'étude de substrats plus rigide, de type stéroide, dans le but d'augmenter la régiosélectivité obtenue en limitant la liberté de mouvement des liaisons.[63] Par analogie avec leurs travaux initiaux, le 3-α-cholestanol a été lié de manière covalente à une benzophénone puis irradié dans le CCl_4 (Schéma 54). Ces conditions ont permis une fonctionnalisation régiosélective et majoritaire de la position C_{12}. Il faut noter qu'un mélange de deux produits est obtenu avec un ratio de 2 pour 1. Le premier résulte de la chloration du radical carboné par CCl_4 et le second provient du couplage du radical carboné avec le radical α-hydroxylé. Le mélange obtenu a par la suite été engagé dans une cascade de cinq réactions, qui a conduit à l'obtention du produit cétonique en C_{12} avec un rendement global de 16 %.

[63] Baldwin, S.W.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 732-734.

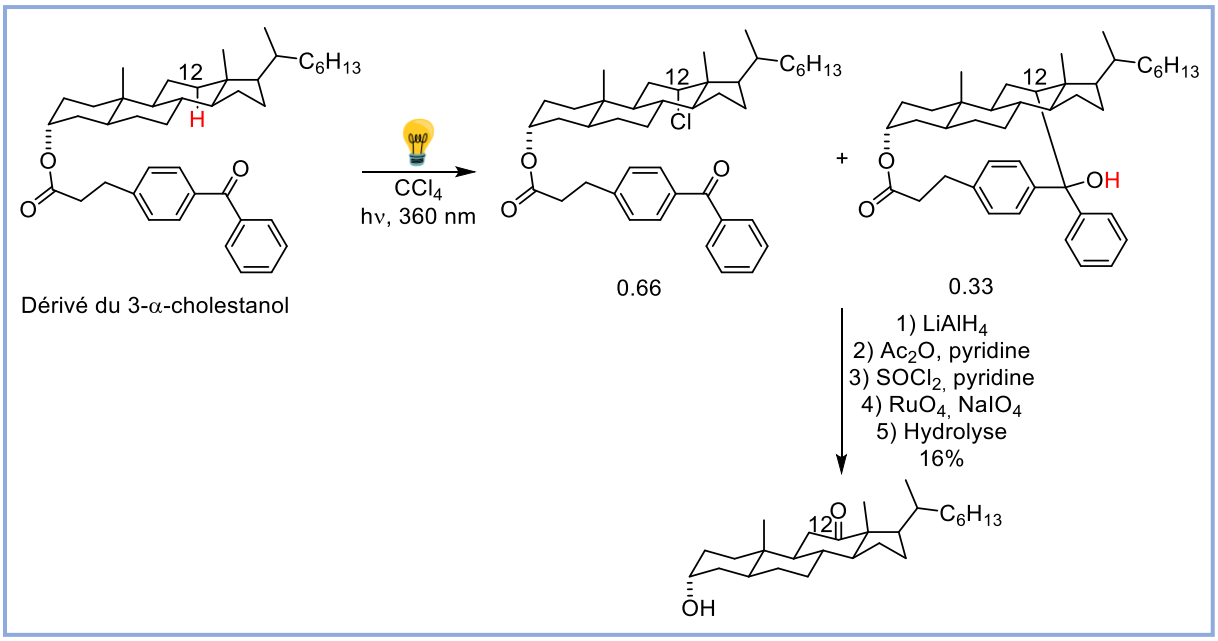


Schéma 54 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type benzophénone

Afin d'éviter la formation du produit chloré, le CCl_4 a été remplacé par de l'acétonitrile. Après l'étape photochimique, le milieu réactionnel a été mis à réagir avec du $Pb(OAc)_4$ suivie d'une hydrolyse basique, ce qui a conduit à un mélange de 2 produits insaturés isolés avec un rendement global de 35 %. Il est intéressant de noter que la régiosélectivité a changé en faveur du carbone 14. Les auteurs n'ont pas rationalisé l'effet du solvant sur la sélectivité observée (Schéma 55).

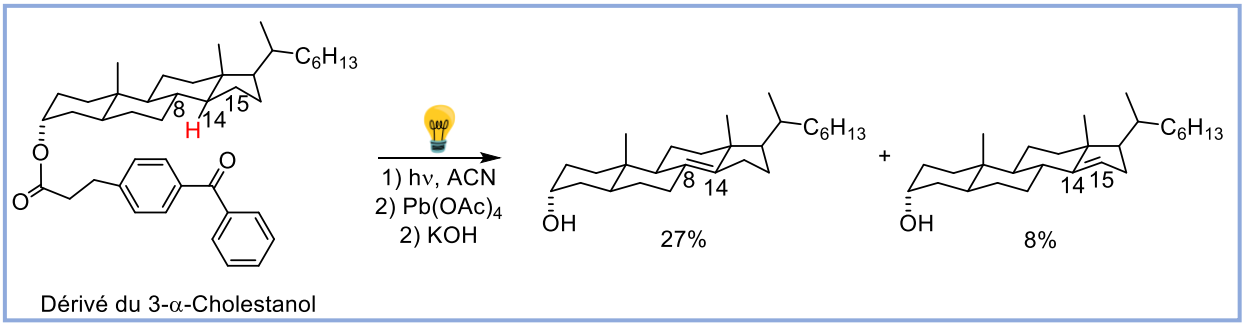


Schéma 55 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type benzophénone

En 1971, la même stratégie a été appliquée, cette fois-ci avec un point d'ancrage de la cétone aromatique en position 17 (Schéma 56).[64] Le milieu a été irradié dans le benzène pendant 3 heures suivie d'une étape de coupure par $Pb(OAc)_4$, puis hydrolyse. Un mélange de deux produits insaturés a été isolé avec un rendement de 20% avec un ratio de 2 : 1 en faveur respectivement des atomes de carbone 11 et 14. De plus, 60% du substrat a été récupéré.

[64] Kalicky, P.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3540-3541.

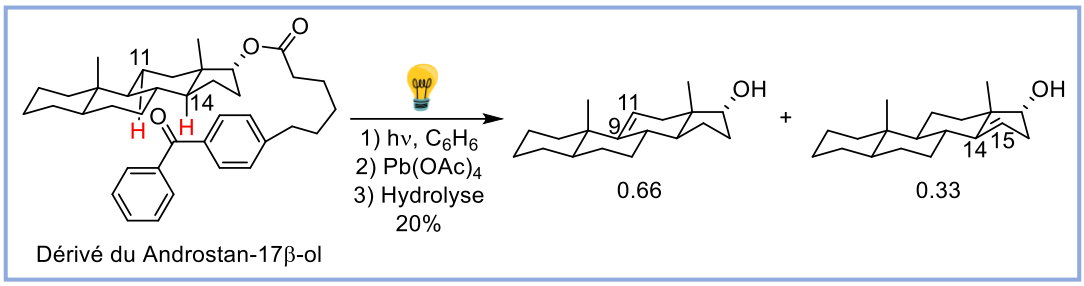


Schéma 56 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type benzophénone

La même année, Breslow a décrit l'oxydation sélective de stéroïdes mais cette fois avec un mode d'interaction différent : des liaisons hydrogènes entre le substrat et la cétone aromatique.[65] Le stéroïde a été mis en présence de l'acide 4-benzoylbenzoïque, sous irradiation dans CCl_4 pendant 8 heures. Après saponification, déshydratation et ozonolyse, un seul produit cétonique du carbone 16 a été isolé avec un rendement de 21 %. Il faut souligner que le reste du milieu réactionnel se compose du substrat (30 %), des oléfines dérivées de stéroïdes chlorés dont la structure n'est pas précisée (22 %) et de fractions contaminées par la benzophénone (14 %). La même réaction dans le benzène a conduit à l'obtention du même produit avec un rendement de 19 % de produit cétonique et 50 % de substrat n'ayant pas réagit. En ajoutant deux équivalents supplémentaires de benzophénone, le rendement a été porté à 38 % (Schéma 57). *(Note : la benzophénone a été initialement introduite à hauteur d'un équivalent)*

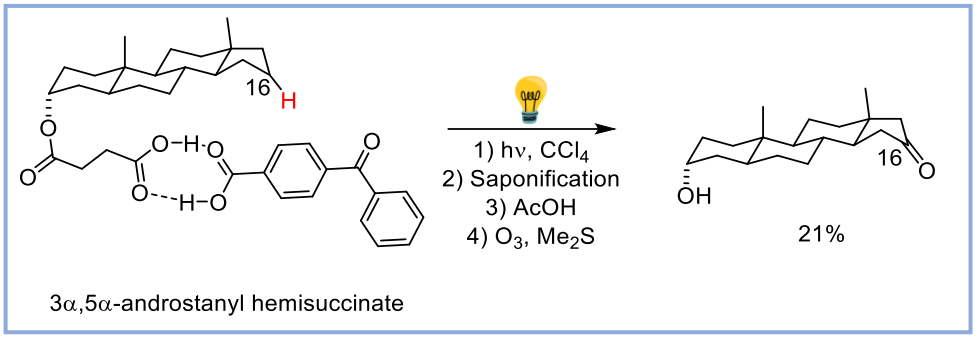


Schéma 57 : Fonctionnalisation de stéroïdes par une benzophénone réalisant des liaisons hydrogène

Breslow et son équipe ont appliqué cette réaction photochimique, dans des solvants halogénés, à de multiples précurseurs de la famille des stéroïdes afin d'y introduire des motifs oléfiniques dans des positions originales.[66] C'est un exemple de fonctionnalisation tardive (« late stage functionalization ») qui permet d'augmenter rapidement la diversité moléculaire à partir d'une molécule élaborée.

[65] Scholl, P.C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2331-2333.
[66] Washburn, W.N.; Liu, S.Y.; Kalicky, P.; Dale, J.A.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3276-3278.

En 1974, Breslow a développé des réactions de chloration sélective de stéroïdes. Dans cette approche, l'agent de transfert d'halogène est lié de manière covalente au substrat.[67] Situé en position méta du groupement ester, il permet la fonctionnalisation de la position C_9. La première étape est une chloration, suivie d'une saponification et élimination du chlore, puis d'une acétylation. Le produit insaturé est obtenu avec un rendement de 66 % accompagné de 18 % d'acétate non fonctionnalisé (Schéma 58 A).

Lorsque l'agent de transfert est homologué et qu'il est en position para, c'est le carbone C_{14} qui subit la même fonctionnalisation. Le produit correspondant a été isolé avec un rendement de 18 %. 55 % de substrat n'ayant pas réagi ont été récupérés avec 27 % d'impuretés polaires (Schéma 58 B).

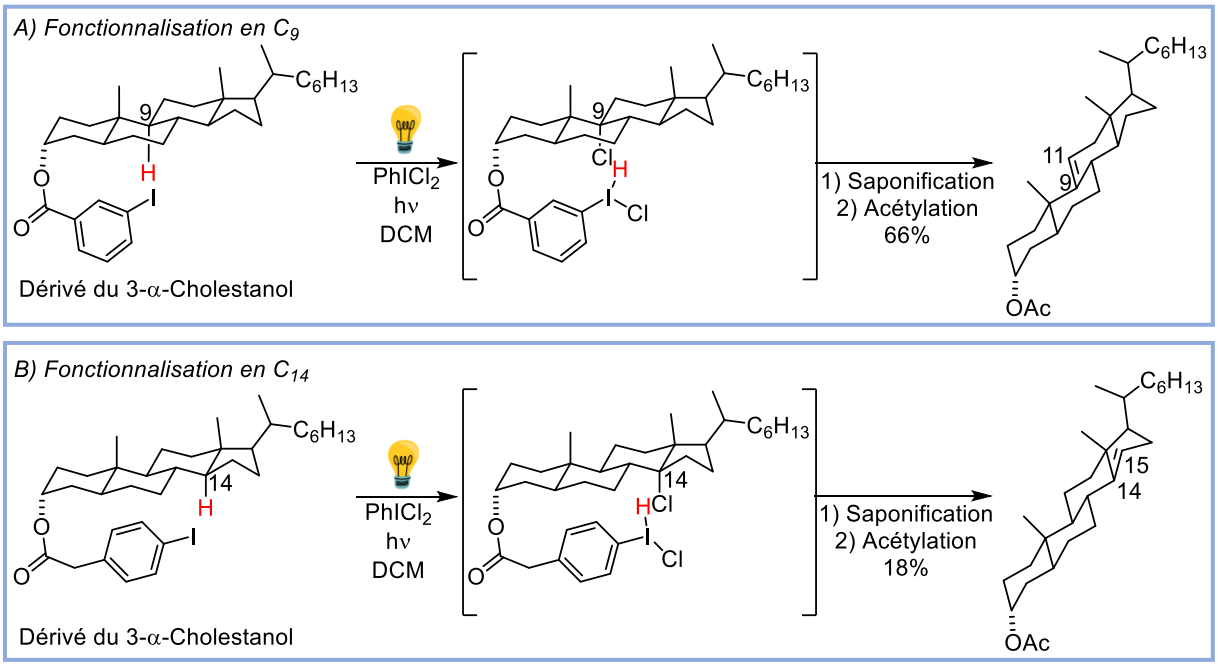


Schéma 58 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type iodoaryle

La fonctionnalisation en C_{14} a été améliorée en 1976 avec un groupement directeur de type sulfure de diphényle.[68] D'après les conditions présentées sur le Schéma 59, le radical centré sur l'atome de soufre est généré et effectue une réaction de HAT régiosélective sur la position C_{14}. Le produit insaturé a été obtenu avec un rendement de 64 %.

[67] Snider, B.B.; Corcoran, R.J.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6791-6792.
[68] Prezant, D.; Wife, R.L.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1925-1926.

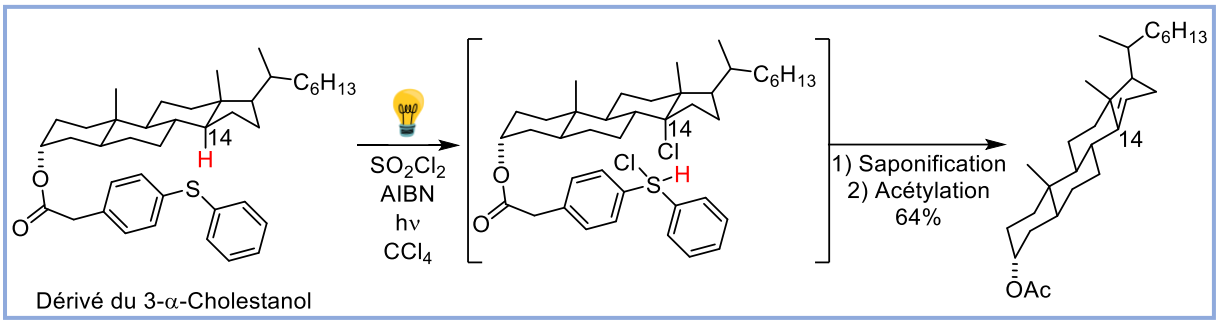


Schéma 59 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type diarylesulfure

Pour la fonctionnalisation en C_9, le procédé a été amélioré en 1982 avec un rendement de 66 % en produit insaturé grâce à l'utilisation d'un groupement directeur silylé aromatique portant l'agent de transfert sur la position méta.[69] Cette stratégie permet la fonctionnalisation avec une excellente régiosélectivité. De plus, l'hydrolyse du siloxane se fait dans des conditions douces. Avec deux équivalents de SO_2Cl_2, le produit insaturé sur les positions 9 et 11 a été isolé avec 66 % de rendement (Schéma 60).

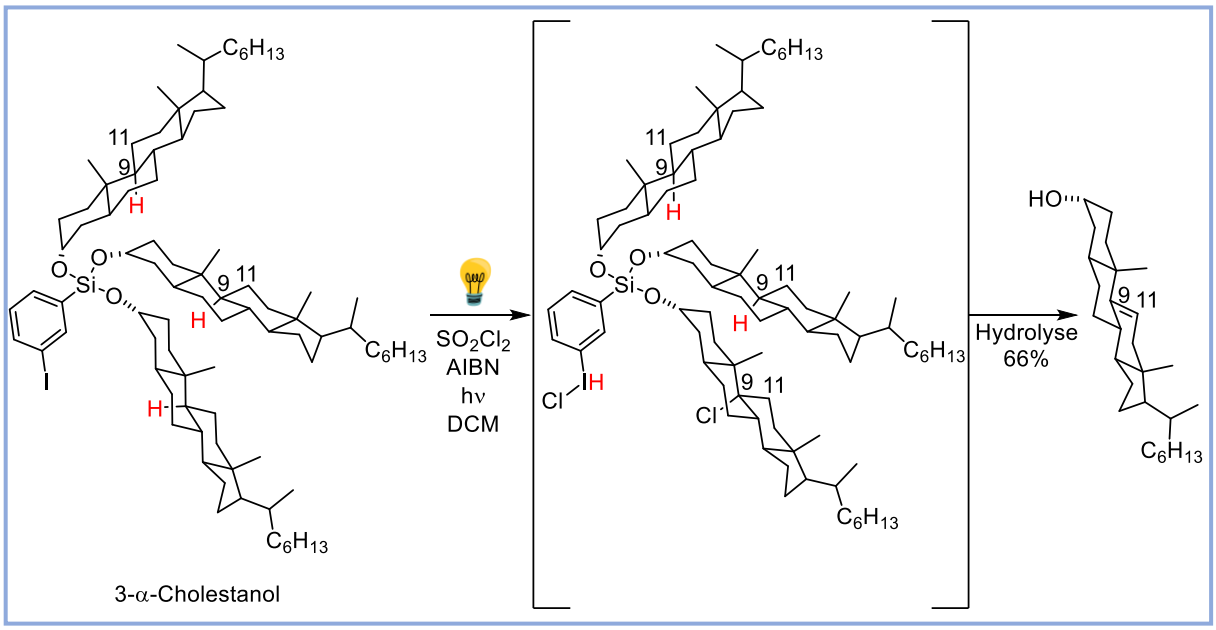


Schéma 60 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type silylé

En 1987, le produit acétylé avec la chloration en C_9 suivie de l'élimination a été isolé avec un rendement de 71 % avec un nouveau groupement directeur rigidifié puisqu'il s'agit d'une thioxanthone (Schéma 61).[70] Les auteurs proposent un mécanisme radicalaire en relai par lequel l'atome de soufre réagit avec l'agent de chloration suivi de l'étape de HAT avec le stéroïde.

[69] Heyer, D.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2045-2046.
[70] Guo, T.; Breslow, R. *Tet. Letters* **1987**, *28*, 3187-3188.

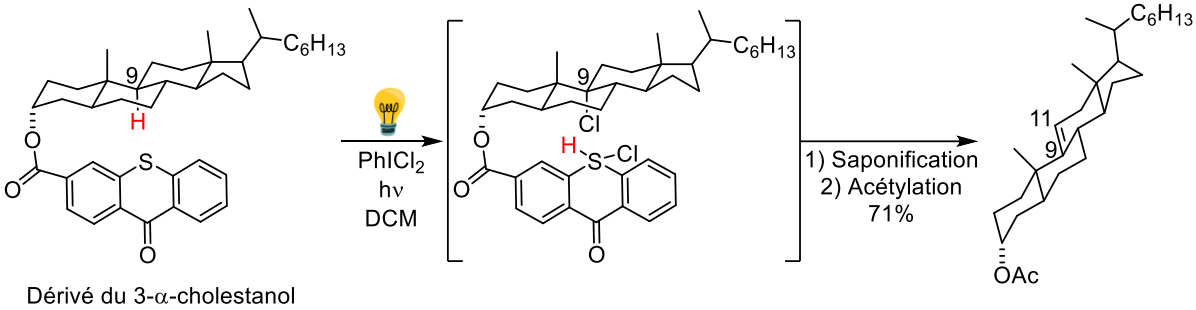


Schéma 61 : Fonctionnalisation de stéroïdes par un template de type thioxanthone

En 1981, sur une série d'acide gras, Breslow a décrit des oxydations sélectives grâce à une benzophénone porteuse de deux fonctions ammoniums permettant de réaliser des liaisons ioniques avec les 2 groupements carboxylates des substrats.[71] Avec l'acide sébacique, l'atome de carbone 5 est oxydé avec une sélectivité de 93% (Schéma 62 A). Quant à l'acide dodécandioïque, il est oxydé sur les atomes de carbone 6 et 7 avec des sélectivités respectives de 42 et 49 % (Schéma 62 B). (*Note : les rendements n'ont pas été communiqué par les auteurs*)

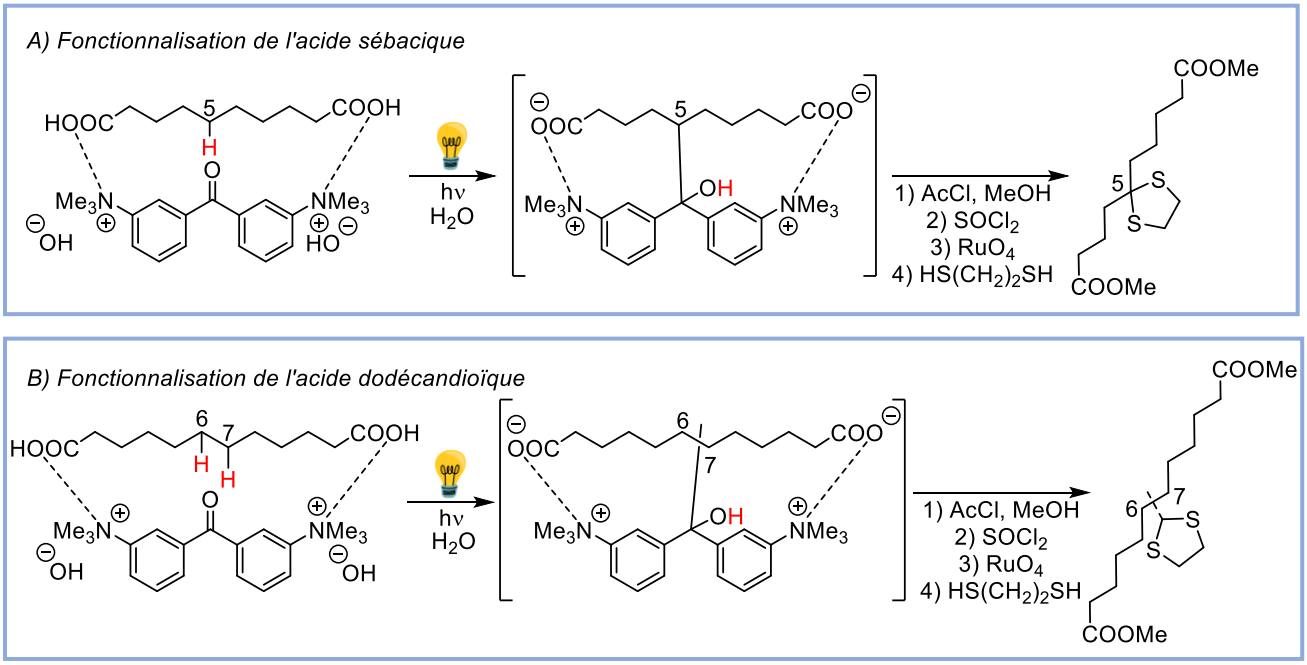


Schéma 62 : Oxydations d'acides gras par une benzophénone

En 1997, l'équipe de Breslow a décrit une oxydation en position C_6 sur un dérivé de stéroïde immobilisé dans un complexe supramoléculaire impliquant deux cyclodextrines.[72] Ces dernières sont reliées par un espaceur qui permet de positionner idéalement l'agent de

[71] Schwarz, J.; Rajagopalan, R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2905-2907.
[72] Breslow, R.; Zhang, X.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4535-4536.

transfert, qui est une porphyrine de manganèse. L'alcool correspondant a été isolé avec un rendement de 40% (Schéma 63).

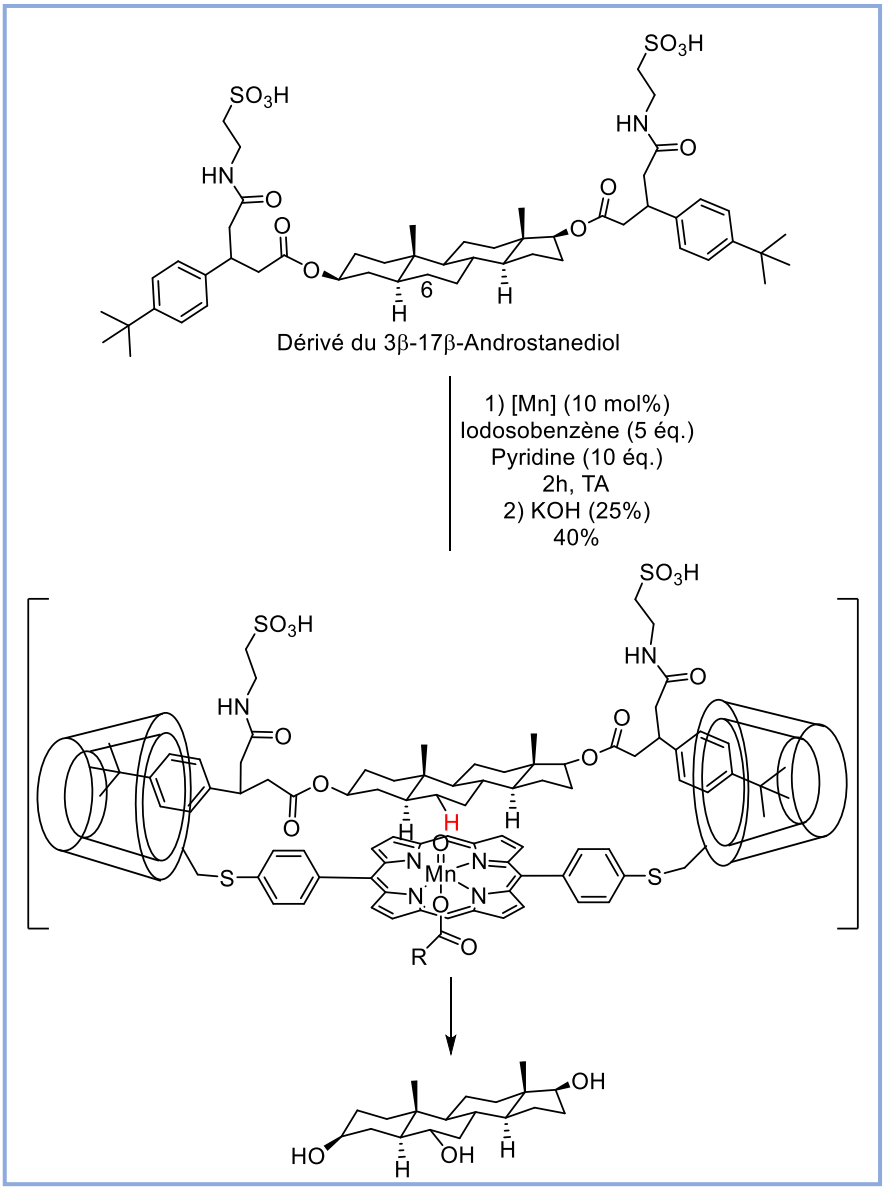
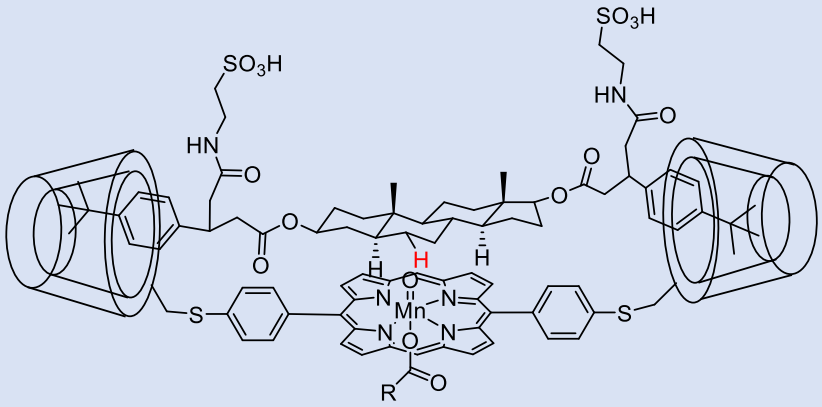
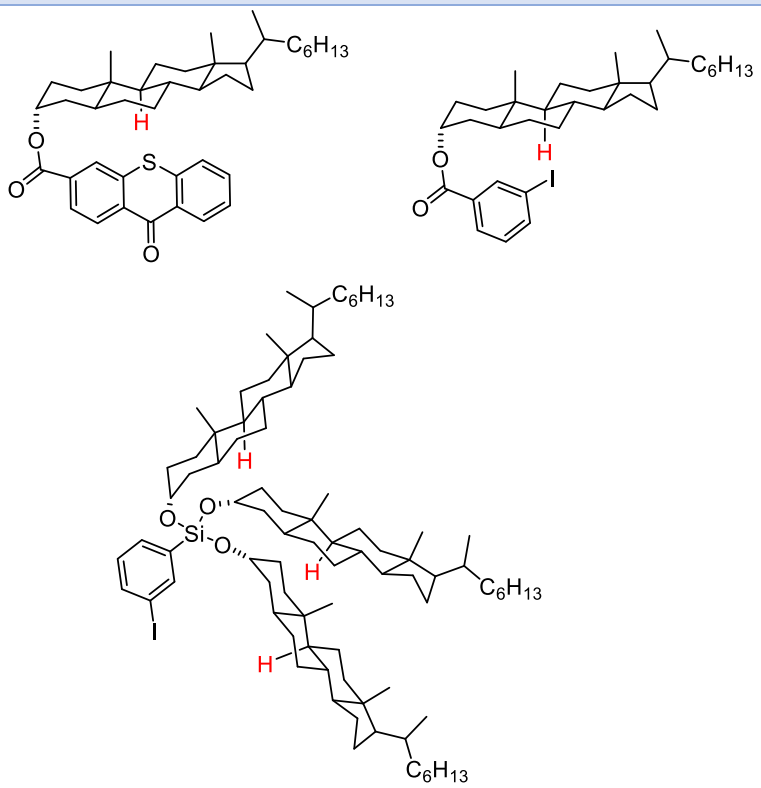
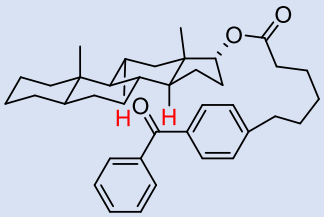
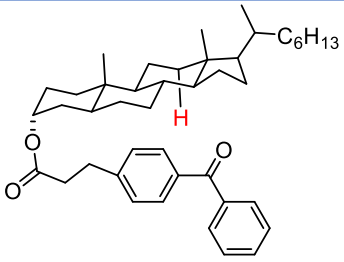


Schéma 63 : Oxydation sélective d'un stéroïde par un complexe de manganèse

Pour conclure, l'équipe de Breslow a montré qu'il était possible de réaliser des réactions de HAT dirigées par l'utilisation d'un groupement directeur. Il a également prouvé que la topologie de ce dernier pouvait orienter la régiosélectivité de la réaction. Dans le Tableau 6 est présenté un résumé non exhaustif des positions inédites fonctionnalisées sur des dérivés de stéroïdes par HAT dirigé décrite par Breslow.

Cependant, il est important de noter que les réactions sont beaucoup plus sélectives sur des substrats rigides, ce qui compense la flexibilité des groupements directeurs. De plus, ces derniers sont liés de manière covalente au substrat, ce qui entraine des étapes de synthèse supplémentaire.

Position fonctionnalisée	Modèle employé
C_6	
C_9	
C_{11}	
C_{12}	 (dans CCl_4)

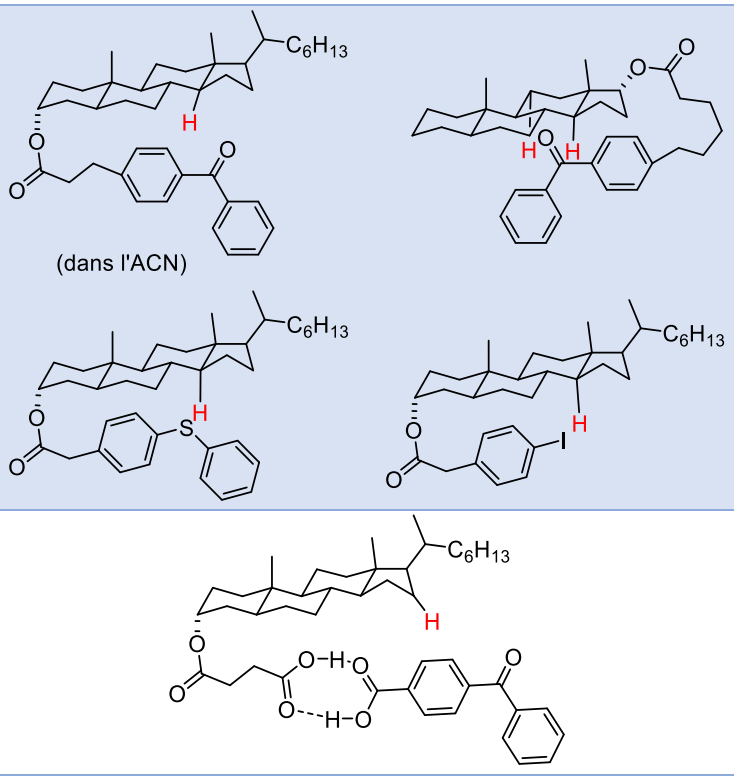
C_{14}	
C_{16}	

Tableau 6 : Résumé des positions inédites fonctionnalisées par HAT dirigé reporté par Breslow

2. Travaux de Thorsten Bach

Dans cette partie, nous allons aborder quelques exemples représentatifs des travaux de Thorsten Bach qui utilise des catalyseurs dont les structures et le rôle sont similaires aux catalyseurs que nous proposons dans ce projet de thèse. Cependant, les méthodologies développées à partir de ces catalyseurs font majoritairement appel à des réactions de cyclisation radicalaire et de photocycloadditions [2+2].

Dans ces travaux, le rôle du catalyseur est double, il permet d'une part par interaction avec le substrat, la génération d'un radical et d'autre part le contrôle de l'énantiosélectivité lors de la réaction. En effet, tout radical généré sur une molécule de substrat n'étant pas en interaction avec le catalyseur (utilisé en quantité catalytique) conduirait à une cyclisation racémique. D'un point de vue général, la famille de catalyseurs développée par l'équipe de Bach se compose d'un fragment chiral incorporant un groupement amide qui, *via* des liaisons hydrogène, permet une interaction avec le substrat. Enfin, une cétone aromatique servant de photocatalyseur est également greffée sur le fragment chiral (Schéma 64).

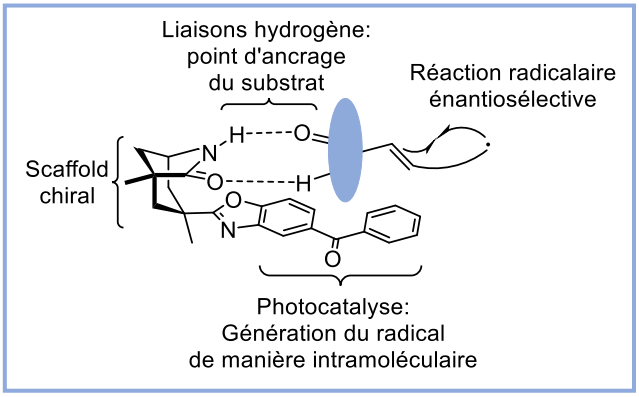


Schéma 64 : Principe général des travaux développés par Thorsten Bach

Dans ce contexte, en 2005, l'équipe de Thorsten Bach a décrit des réactions de cyclisation par addition radicalaire intramoléculaire sur une oléfine dont l'énantiosélectivité est dirigée par le catalyseur chiral (Schéma 65).[73]

Le substrat mis en jeu dans cette étude est une quinolone et son association avec le catalyseur résulte de liaisons hydrogène entre les fonctions amide du substrat et du catalyseur. Après photoexcitation du motif benzophénone, les auteurs proposent une réaction d'oxydation de l'amine conduisant à la formation du radical en α de l'atome d'azote de la pyrrolidine. Ce dernier s'additionne sur la double liaison et le radical résultant évoluerait soit par retro-HAT sur le radical cétyle protonné, soit par SET réducteur suivi d'un transfert de proton. Bien que de nombreuses études décrivent que les réactions photocatalysées par les cétones aromatiques avec des amines tertiaires fassent intervenir une réaction de HAT, il est intéressant de noter que les auteurs ne proposent pas de voie mécanistique impliquant un HAT dirigé pour la formation du radical en α de l'atome d'azote.[74] Cette stratégie a permis d'isoler les produits spiraniques avec des rendements de 52 et 64 % accompagné d'excès énantiomériques allant de 38 et 70 %.

[73] Bauer, A.; Westkämper, F.; Grimme, S.; Bach, T. *Nature*, **2005**, *436*, 1139-1140.
[74] Bertrand, S.; Hoffmann, N.; Pete, J.-P. *Eur. J. Chem.* **2000**, 2227-2238.

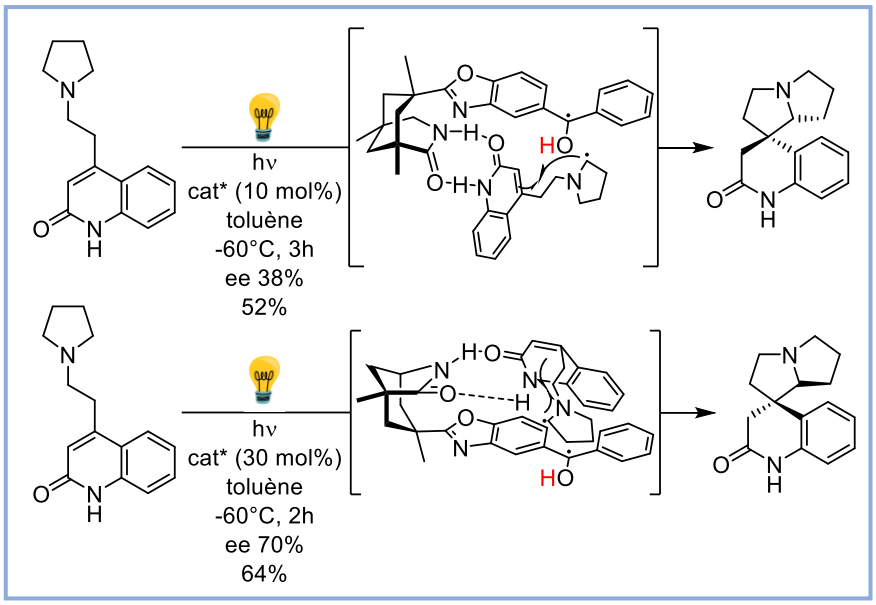


Schéma 65 : Cyclisations de substrats prochiraux catalysées par un template de type benzophénone

Plus récemment, en 2023, Bach a décrit des réactions de déracémisation de dérivés d'hydantoïnes prochirales amorcées par un template benzophénone.[75] La chiralité de ce dernier permet d'orienter la réaction vers la formation d'un seul énantiomère avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Après irradiation de la benzophénone, une réaction de HAT a lieu dans le complexe catalyseur/substrat dans lequel l'atome d'hydrogène transféré est à proximité de l'atome d'oxygène de la benzophénone. L'intermédiaire énol est alors formé *via* un second HAT et conduit à la formation du produit chiral (Schéma 66).

[75] Großkopf, J.; Plaza, M.; Seitz, A.; Breitenlechner, S.; Storch, G.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc* **2023**, *145*, 2354-2363.

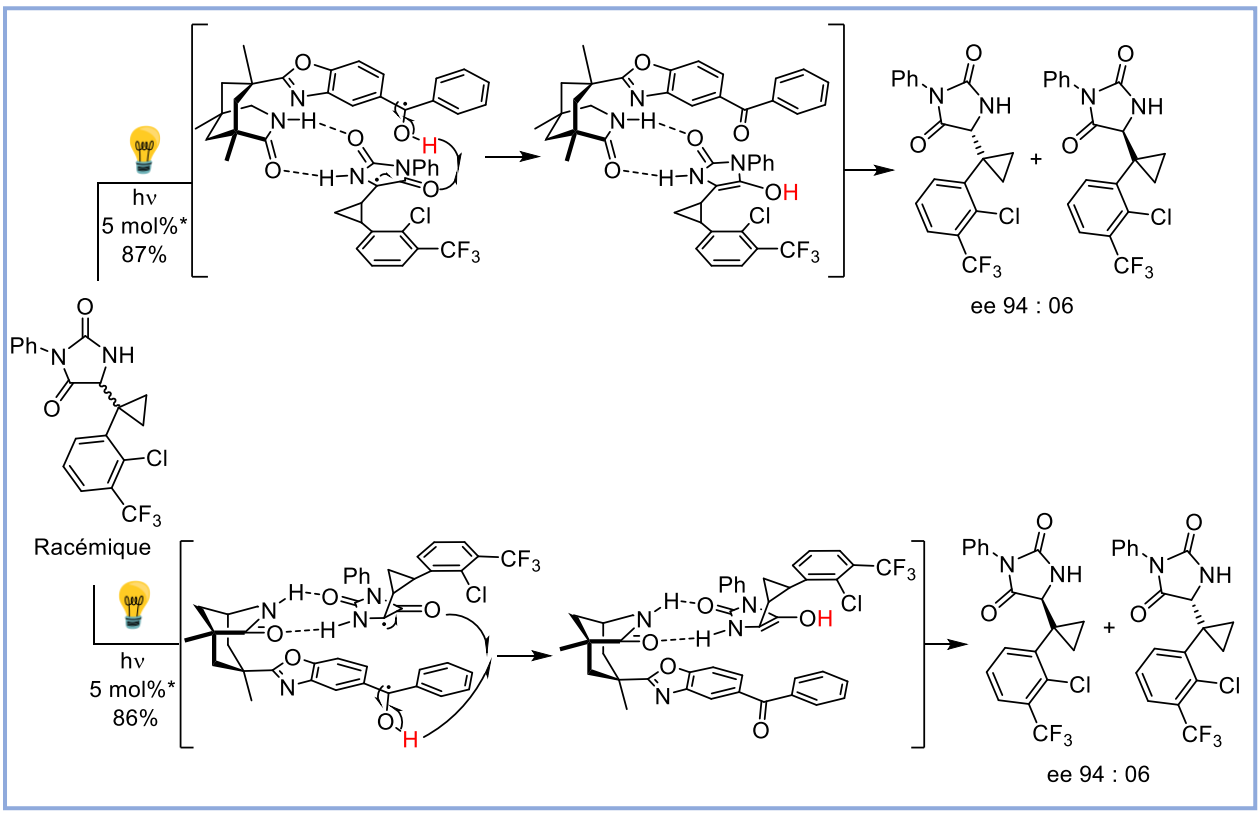


Schéma 66 : Réactions de déracémisation de dérivés d'hydantoïnes décrites par Bach

En 2015, suivant une stratégie apparentée, l'équipe de Bach a effectué une oxydation énantiosélective d'un groupement méthylène d'un substrat amidique spiranique grâce à un oxyde de ruthénium porté par un template chiral.[76] Après interaction du substrat avec le catalyseur *via* des liaisons hydrogène, une réaction de HAT à lieu permettant de former un radical centré sur un atome de carbone en position benzylique, ce dernier est rapidement piégé par l'atome d'oxygène de la liaison Ru-O. Cette étape conduit à la formation d'un alcool chiral qui subit une oxydation subséquente pour conduire à un produit cétonique avec un rendement de 70% avec un ratio énantiomérique de 90:10 (Schéma 67).

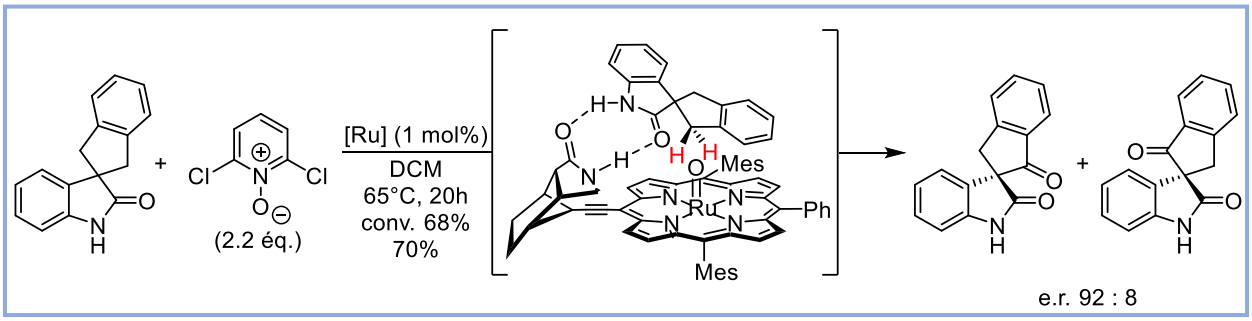


Schéma 67 : Oxydation d'un méthylène catalysée par une porphyrine de ruthénium

[76] Frost, J.R; Huber, S.M.; Breitenlechner, S.; Bannwarth, C.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 691-695.

En 2014, l'équipe de Bach a décrit des réactions de cycloaddition [2+2] catalysées par un template porteur d'une thioxanthone.[77] Le substrat mis en jeu est une quinolone avec une double liaison terminale. Sous irradiation, la thioxanthone effectue un transfert d'énergie intramoléculaire vers le substrat afin d'amorcer la photocycloadditon [2+2] intramoléculaire. Le produit tétracyclique a été obtenu avec un excellent ee de 90% et un rendement de 88% (Schéma 68).

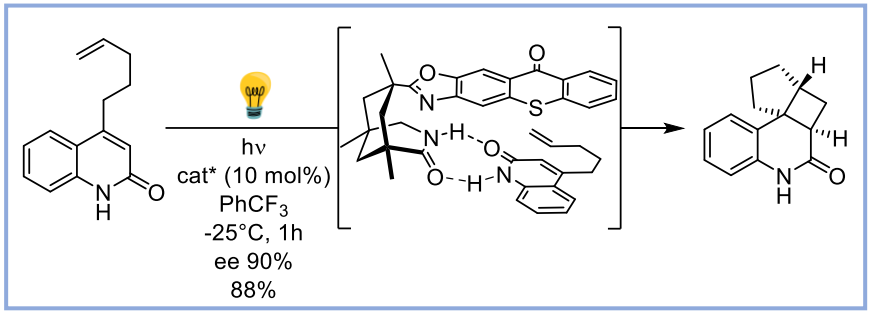


Schéma 68 : Cycloaddition [2+2] catalysée par un template de type thioxanthone

3. Travaux de Christina White

Le groupe de Christina White s'est intéressé à des réactions d'oxydations de liaisons aliphatiques sur des substrats porteur d'une fonction acide carboxylique, qui est le point d'ancrage du catalyseur métallique, dont l'oxygène, est responsable de la réaction de HAT. Le principe général est présenté sur le Schéma 69.

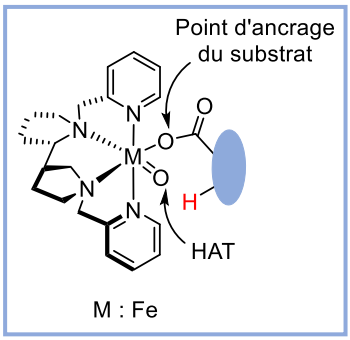


Schéma 69 : Principe général de l'approche décrite par Christina White

A titre d'exemple, en 2007, a été décrit une réaction de lactonisation énantiosélective d'un dérivé de l'acide gibbérellique. La fonction acide carboxylique se lie au centre métallique permettant d'orienter l'atome d'hydrogène, qui va subir le HAT, à proximité de l'atome d'oxygène du centre oxo du complexe de fer. Après l'étape de HAT, le radical carboné généré est piégé par le radical hydroxyle, porté par l'atome de fer, lors d'une étape dite de « rebound ». L'alcool nouvellement crée permet par cyclisation la formation de la lactone.

[77] Alonso, R.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4368-4371

Après trente minutes de réaction, un seul diastéréoisomère est obtenu avec un rendement de 52 % (Schéma 70).[78]

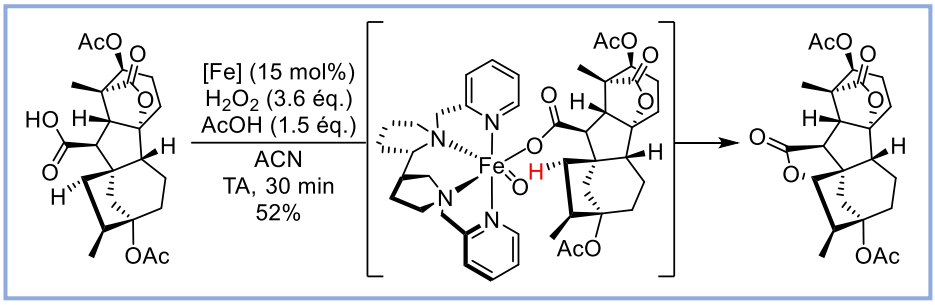


Schéma 70 : Lactonisation énantiosélective dirigée d'un dérivé de l'acide gibbérellique catalysée par un complexe de fer

En 2012, une réaction analogue a été décrite sur un diterpène dérivé du taxane. Le diastéréoisomère majoritaire a été obtenu avec 49 % de rendement accompagné de plusieurs sous-produits d'oxydations et de 20 % de substrat (Schéma 71).[79]

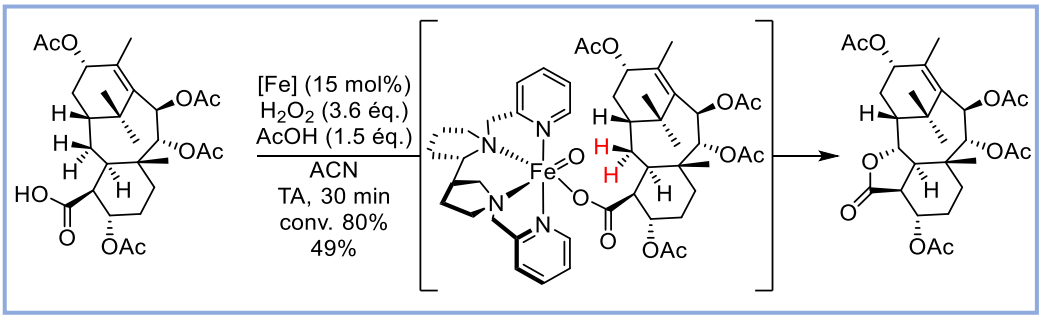


Schéma 71 : Lactonisation énantiosélective dirigée d'un dérivé du taxane catalysée par un complexe de fer

Il est intéressant de noter que malgré la présence de nombreuses positions activées, la réaction de HAT est majoritairement régiosélective envers une liaison C(sp^3)-H non activée.

Bien que régiosélectifs et énantiosélectifs, les travaux de White sont limités à des réactions d'oxydations qui sont substrats dépendants. En effet, il nécessaire que le substrat soit porteur d'une fonction acide carboxylique comme point d'ancrage à proximité de la liaison à fonctionnaliser.

[78] Chen, M. S.; White, M. C. *Science,* **2007**, *318*, 783-787.
[79] Bigi, M. A.; Reed, S. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc*., **2012**, *134*, 9721-9726.

4. Travaux de Robert Crabtree

En 2006, Robert Crabtree et Gary Brudvig ont décrit une oxydation hautement sélective de l'ibuprofène par reconnaissance moléculaire.[80] Cela a été rendu possible par des liaisons hydrogène entre la fonction acide carboxylique de l'ibuprofène et la fonction acide carboxylique résiduelle du triacide de Kemp. Ce dernier étant attaché à un ligand terpyridine lui-même lié à l'agent métal-oxo arracheur d'atome d'hydrogène. Une conversion de 71 % a été obtenue avec une sélectivité de 95 % pour le produit majoritaire (Schéma 72). (*Note : Le rendement n'a pas été communiqué par l'auteur*)

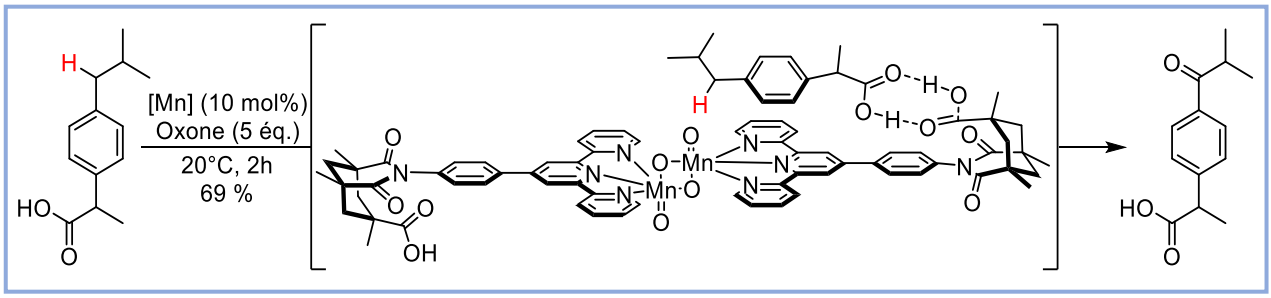


Schéma 72 : Oxydation sélective de l'ibuprofène catalysée par un complexe de manganèse

5. Travaux de Miquel Costas

L'équipe de recherche de Miquel Costas s'est également intéressée au développement de catalyseurs capables d'effectuer des réactions d'oxydations régiosélectives de groupements méthylène. D'un point de vue conceptuel, les catalyseurs développés diffèrent, de ceux précédemment abordés, principalement par le mode d'interaction avec le substrat. En effet, le point d'ancrage du substrat est ici un éther couronne capable « d'encapsuler » un motif ammonium.

La chaîne carbonée est ainsi judicieusement orientée à proximité de l'agent HAT. Les catalyseurs employés sont des complexes oxo du fer et du manganèse. Le principe général est présenté sur le Schéma 73.

[80] Das, S.; Incarvito, C.D.; Crabtree, R.H.; Brudvig, G.W. *Science* ***2006***, *312*, 1941-1943.

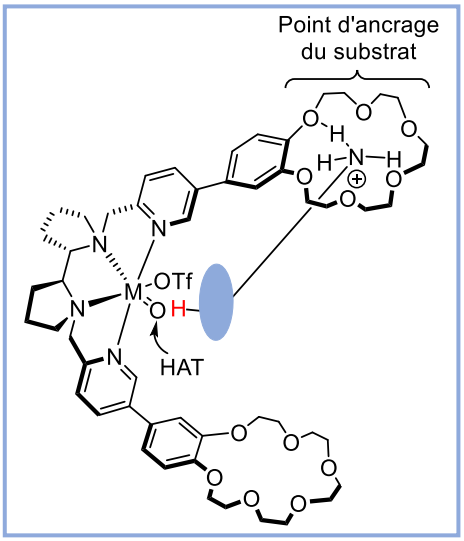


Schéma 73 : Principe général des travaux décrit par Miquel Costas

Basé sur ce concept structurel, en 2017, Costas a décrit l'oxydation sélective de groupements méthylène sur une série d'ammoniums à longue chaîne carbonée. Sur le Schéma 74 et le Tableau 7 sont représentés, à titre d'exemple, les résultats obtenus avec le tétrafluoroborate de décyleammonium.[81] Après les deux étapes d'oxydation et d'amidation, une conversion de 50 % avec le complexe de manganèse accompagnée d'un rendement de 36 % ont été obtenus. Avec son analogue au fer, la conversion est de 36 % avec un rendement de produits fonctionnalisés de 30 %.

Nous pouvons voir que les positions des atomes de carbones de 1 à 5 ne sont pas oxydées, probablement par discrimination géométrique due aux catalyseurx. Les positions privilégiées sont en faveur des atomes de carbone 8 et 9 avec rendements respectifs de 13 et 16 % obtenus dans le cas du complexe au manganèse et 6 et 12 % dans de son homologue au fer. (Note : *la notation K désigne un produit de type cétonique*)

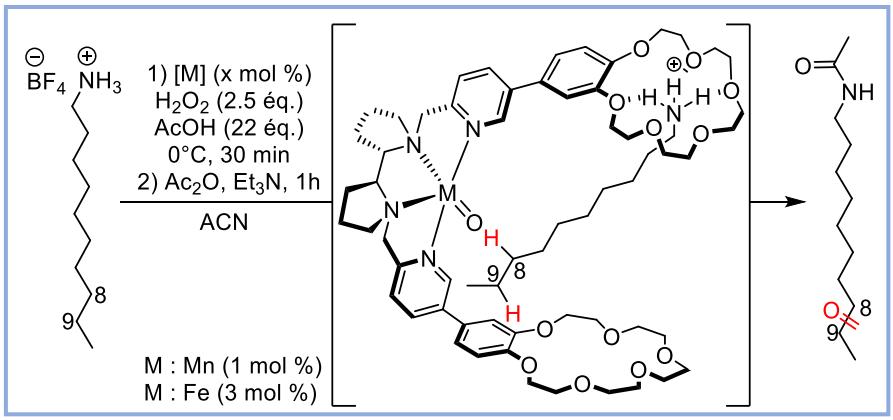


Schéma 74 : Oxydations sélectives de groupements méthylène développées par l'équipe de Costas

[81] Olivo, G.; Farinelli, G.; Barbieri, A.; Lanzalunga, O.; Di Stefano, S.; Costas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16347-16351.

Entrée	[M]	Conversion (%)	Rendement total (%)	Distribution des produits			
				K6	K7	K8	K9
1	Mn	50	36	1.5	5	13	16
2	Fe	36	30	5	6	6	12

Tableau 7 : Distribution de produits obtenus par oxydation sélective du décyleammonium

En 2020, la même stratégie a été appliquée sur un substrat de type amino-stéroïde (Schéma 75).[82] L'oxydation s'est produite majoritairement sur les atomes de carbone 15 et 16 suivant la nature du métal composant le catalyseur (Fe ou Mn). En effet, avec une charge de 5 mol%, le complexe de fer permet l'oxydation la position C_{15} avec une sélectivité de 85 % et une conversion du substrat de 82%. En revanche, le catalyseur au manganèse, avec une charge de 1 mol%, a permis l'oxydation de la position C_{16} avec une sélectivité de 87 % mais une très faible conversion de 16% (Tableau 8).

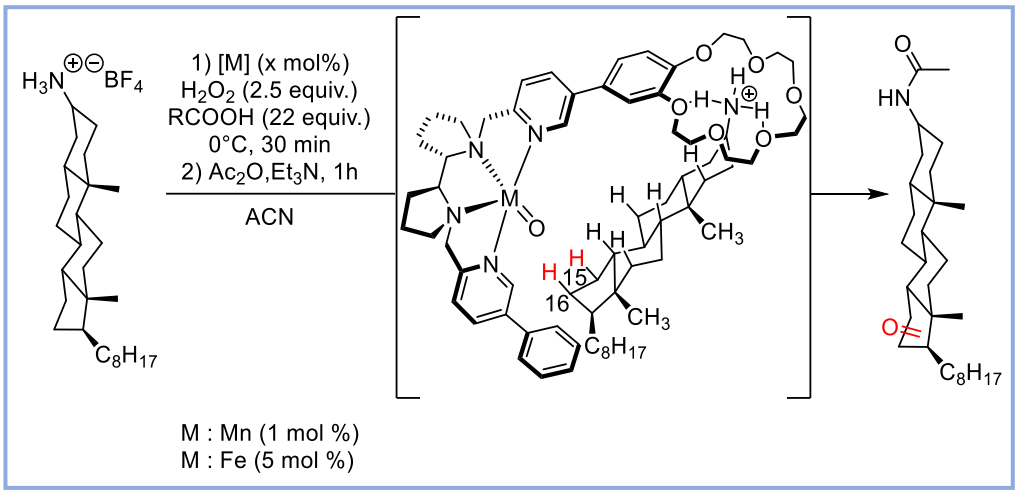


Schéma 75 : Oxydations sélectives de groupements méthylène développées par l'équipe de Costas

Entrée	[M]	R	Conversion (%)	Sélectivité		Rendement	
				K15	K16	K15	K16
1	Mn	Et	16	Non renseigné	87	2	13
2	Fe	Me	82	85	Non renseigné	37	6

Tableau 8 : Résultats expérimentaux de l'oxydation d'un dérivé amino-stéroïde

La même année, une lactonisation énantiosélective de l'acide adamantane-1-carboxylique a été décrite.[83] A l'instar des travaux de White, l'acide carboxylique sert de point d'ancrage sur le métal et un HAT régiosélectif s'opère sur la position γ. Après un screening de différents catalyseurs chiraux, le complexe de manganèse présenté sur le Schéma 76 a permis de conduire à la formation de la lactone correspondante avec un rendement de 68 %, une conversion de 85 % et un excès énantiomérique de 98 %.

[82] Olivo, G.; Capocasa, G.; Ticconi, B.; Lanzalunga, O.; DiStefano, S.; Costas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12703-12708.
[83] Cianfanelli, M.; Olivo, G.; Milan, M.; Klein Gebbink, R. J. M.; Ribas, X.; Bietti, M.; Costas, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 1584-1593.

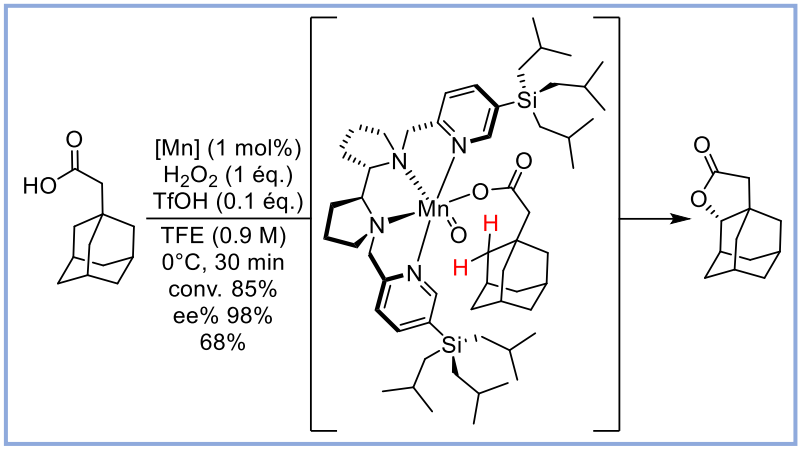


Schéma 76 : Oxydation énantiosélective de l'acide adamantane-1-carboxylique

Dans le même esprit, Costas a décrit la lactonisation d'un acide carboxylique dérivé d'un acide α aminé avec un catalyseur au manganèse qui ne diffère que par la nature des groupements alkyle portés par les atomes de silicium.[84] Ici encore, la régiosélectivité de la réaction de HAT est totale et en faveur de la position γ de la chaîne latérale, bien que le substrat présente une position captodative et un degré de liberté plus important. En effet, la conversion est de 70% avec un rendement de 68 % accompagné d'un ratio diastéréomèrique de 3.5 pour 1 en faveur du produit présenté (Schéma 77).

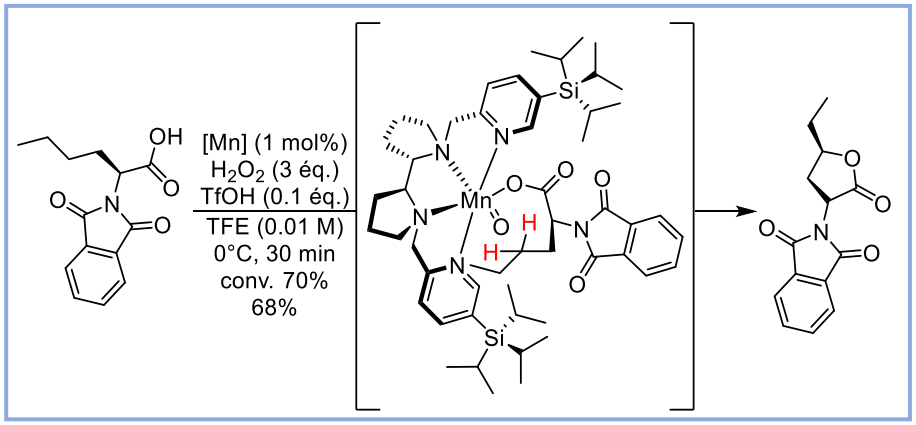


Schéma 77 : Oxydation d'un acide aminé protégé par un complexe de manganèse *via* HAT

Plus récemment, en 2023, des oxydations sélectives de groupements méthylène sur un substrat de type diammonium avec une chaîne à 14 atomes de carbone ont été rapportées (Schéma 78). Elles sont largement en faveur de l'oxydation des atomes de carbone 6 et 7. Après double acétylation, la conversion a été estimée à 55% avec un rendement de 43% pour le mélange de produits de type cétonique dont les sélectivités respectives sont détaillées dans le Tableau 9 (entrée 1). De plus, des produits alcooliques sont présents dans le milieu. Après oxydation de Jones, la sélectivité à sensiblement augmentée mais pas de manière significative (Tableau 9, entrée 2).

[84] Vicens, L.; Bietti, M.; Costas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 4740-4746.

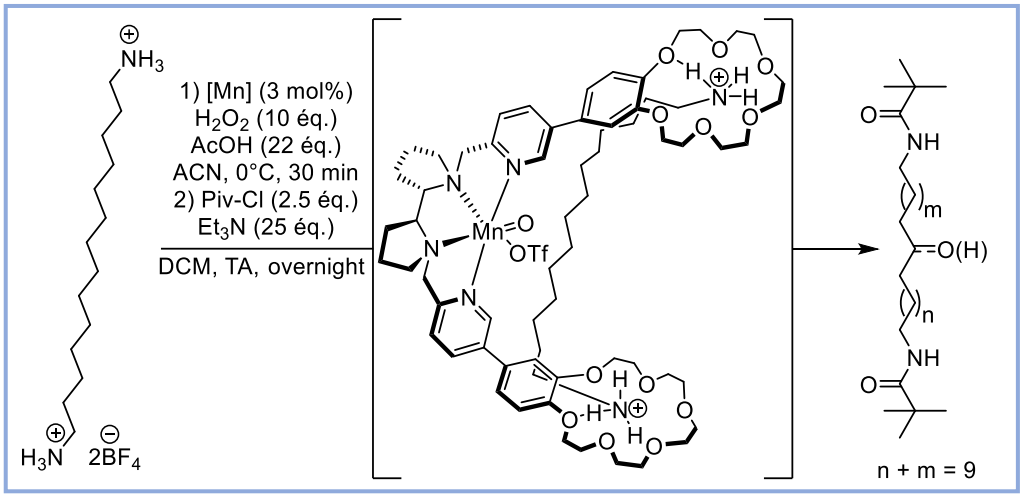


Schéma 78 : Oxydation sélective de groupements méthylène sur un substrat de type diammonium à longue chaîne

Entrée	Conversion[1] (%)	Rdt K[1] (%)	Rdt OH[2] (%)	Sélectivité				
				K2[3]	K3[3]	K4[3]	K5[3]	K6+K7[3]
1	55	43	7	0	1	6	7	86
2[4]				0	2	2	8	88

[1] Conversion et rendements déterminés par RMN ^{1}H avec un étalon interne (1,3,5-triméthoxybenzène). [2] Rendement déterminé par CPG. [3] Sélectivités déterminées par CPG pour les 2 étapes. [4] Valeurs déterminées après oxydation de Jones des produits alcooliques résiduels dans le milieu.

Tableau 9 : Résultats expérimentaux de l'oxydation sélective de groupements méthylène sur un diammonium à longue chaîne

6. Travaux de Tiefenbacher

De manière similaire à l'équipe de Costas, en 2020, le groupe de Tiefenbacher a décrit des réactions d'oxydation de substrats de type ammonium à longue chaîne avec un catalyseur de fer.[85] Celui-ci comporte une pince constituée de motifs glycoluril capable de s'associer avec un motif ammonium et ainsi positionner la liaison C(sp^3)-H qui va être oxydée à proximité de l'agent de transfert (Figure 2).

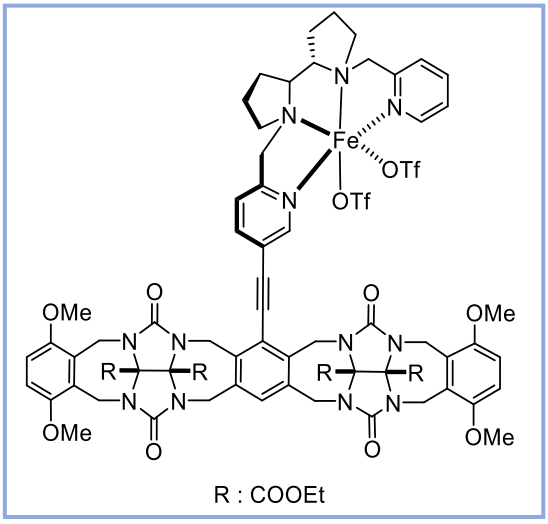


Figure 2 : Structure du catalyseur développé par Tiefenbacher

Avec le substrat tétrafluoroborate de décyleammonium, les positions oxydées sont en faveur des atomes de carbone 3 et 4 dans les conditions présentées sur le Schéma 79. A titre d'exemple, sur le substrat en C10, une conversion de 47 % a été obtenue accompagnée d'un rendement total de 25 %. (*Note : le rendement a été déterminé par CPG*) La sélectivité en faveur de l'atome de carbone 3 est 28 fois supérieure à celle de l'atome de carbone 4.

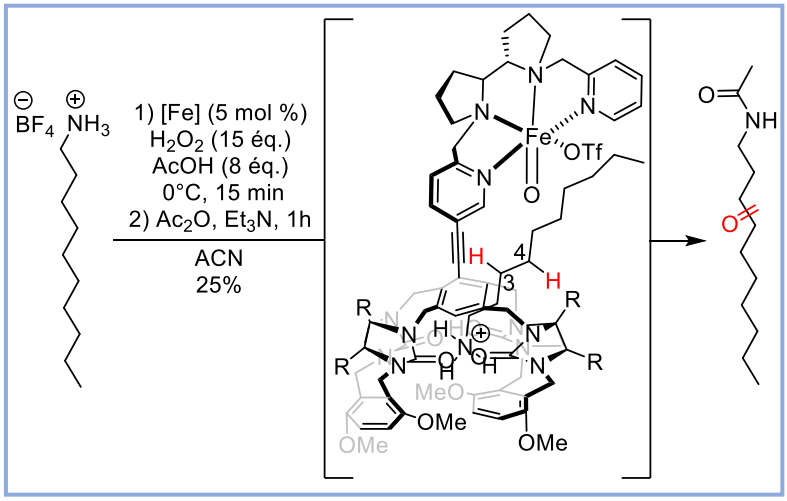


Schéma 79 : Oxydations sélectives de groupements méthylène développées par l'équipe de Tiefenbacher

[85] Knezevic, M.; Heilmann, M.; Piccini, G.M.; Tiefenbacher, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12387-12391.

Une fois de plus, il faut souligner que pour le même substrat, la régiosélectivité est différente de celle contatée lors des travaux de Costas. Ce résultat confirme qu'il est possible d'orienter la régiosélectivité en fonction de la structure du complexe employé.

7. Travaux de Kuninobu

En 2022, Kuninobu a décrit des réactions d'alkylations régiosélectives de dérivés d'*o*-toluidine. En milieu acide fort, la fonction ammonium permet de réaliser des interactions électrostatiques avec l'agent HAT, le NaDT, ce qui le positionne à proximité du groupement méthyle en position *ortho* de la toluidine.[86] Après le HAT, le radical carboné nucléophile peut s'additionner sur une double liaison appauvrie en électrons afin de conduire à un produit alkylé. Cette interaction permet une fonctionnalisation sélective du substituant méthyle en position ortho du groupe amino avec un rendement de 77%, le produit issu de la fonctionnalisation du groupement CH_3 en *para* a été observé en proportion négligeable (Schéma 80).

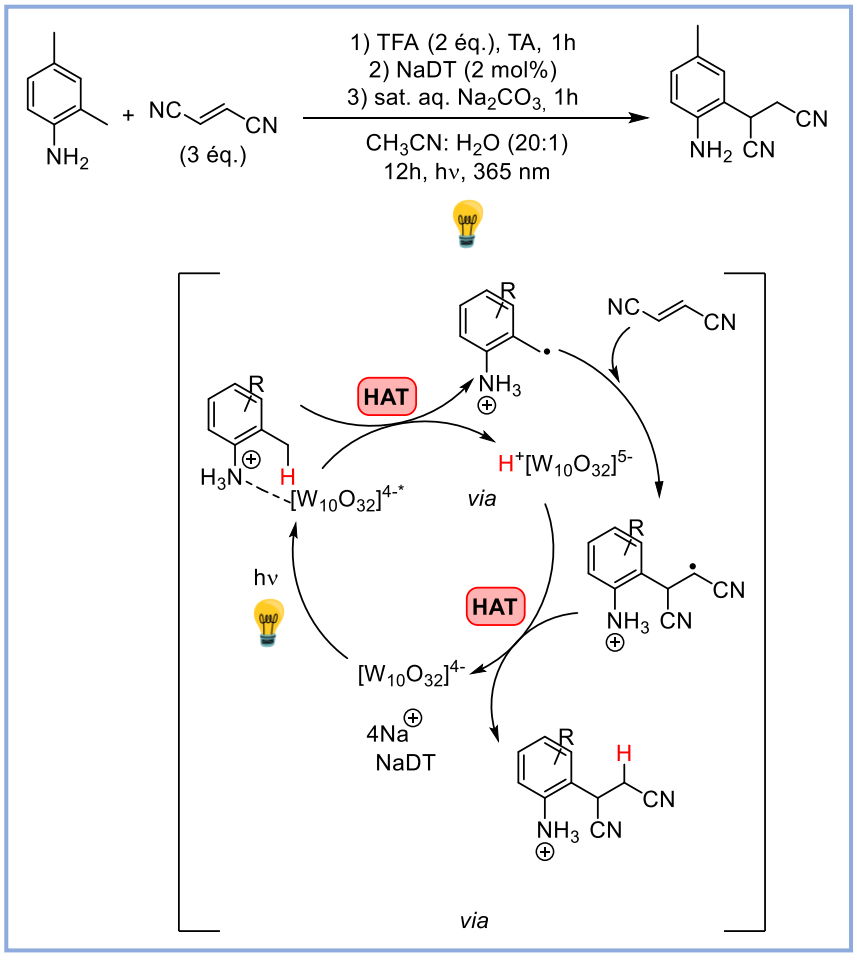


Schéma 80 : Fonctionnalisation de dérivé d'*o*-toluidine par interaction électrostatique avec le NaDT

[86] Zeng, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3058-3062.

8. Conclusion

Bien que très élégants, ces quelques exemples n'ont pas été généralisés et présentent des limitations qui sont mentionnées dans le Tableau 10. Ces approches sont des illustrations de concepts qui ne s'appliquent qu'à des couples substrat/agent HAT très spécifiques. Les réactions décrites sont majoritairement des oxydations. Dans le cas de Ronald Breslow, des étapes de synthèse supplémentaires sont nécessaire afin d'installer et désinstaller le groupement directeur lié de façon covalente au substrat, ce qui implicitement signifie que la stœchiométrie substrat/agent HAT est incontournable dans ces approches.

Le Tableau 10 mentionne les ambitions que nous avons pour ce projet de thèse. Nous voulons développer « une boîte à outil » afin d'ouvrir la voie à une large gamme de fonctionnalisation sur une large gamme de substrat pour généraliser le concept de HAT dirigé. Les complexes directeurs sur nous souhaitons synthétiser ont une structure modulable afin d'orienter la régiosélectivité.

Littérature de la réaction de HAT		Projet de thèse
HAT non dirigé	HAT dirigé	
Limité aux positions activées (BDE) Pas de flexibilité pour la régiosélectivité	Exemples très spécifiques : substrat dépendant Type de réactions limitées (oxydations, oléfination, chloration) Breslow : lien covalent avec le template (étapes de synthèse supplémentaires nécessaires)	Généraliser le concept de HAT dirigés Fournir une « boîte à outil » afin d'ouvrir la voie sur une large gamme de fonctionnalisation Compatible avec une large gamme de substrat Minimiser le nombre d'étapes *via* une interaction non covalente avec le substrat Orienter la régiosélectivité grâce à la topologie du groupement directeur

Tableau 10 : Comparatif des réactions de HAT dirigées de la littérature et ambitions de ce projet de thèse

Chapitre 3 : Synthèses des ligands

I. Présentation et nomenclature

1. Présentation des structures

Sur le Schéma 81 et le Tableau 11 sont représentés quelques exemples non exhaustifs des structures que nous souhaitons étudier. La structure de ces ligands est modulable, il est en effet possible de jouer sur la nature de la cétone aromatique (xanthone, benzophénone…), du linker reliant les deux hétérocycliques (BOX ou PyBOX), et sur sa symétrie. De plus, la modification du point d'ancrage de la cétone aromatique va permettre d'étudier l'influence de cette position sur la sélectivité du processus de HAT.

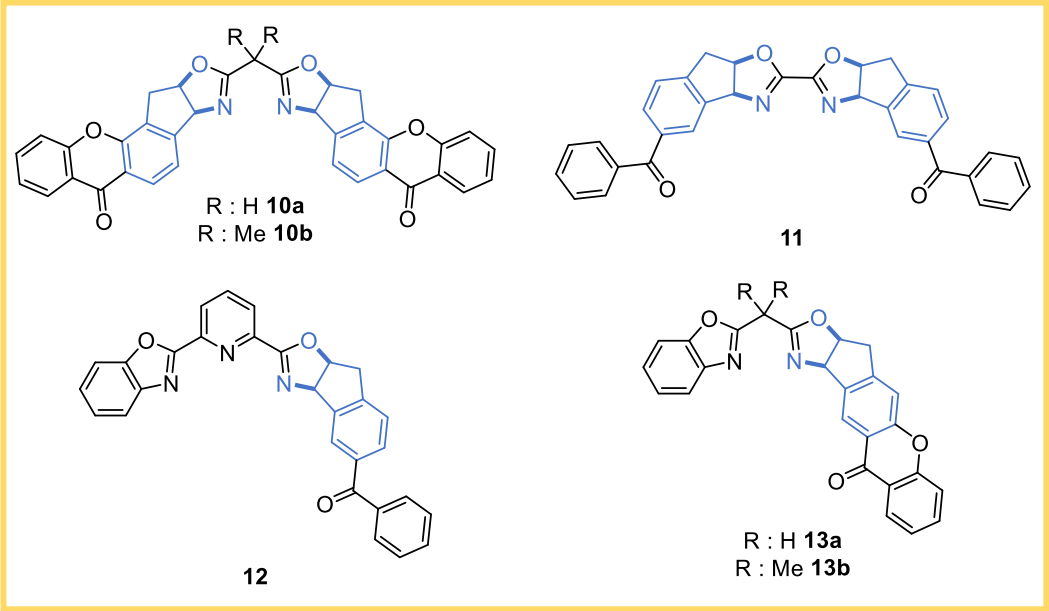


Schéma 81 : Exemples de ligands possédant un motif amino-indanol et une cétone aromatique

Molécule	Cétone aromatique	Linker	Symétrie
10a et **10b**	Xanthone	BOX-méthylène (R : H) BOX-*gem*-diméthyle (R : Me)	Oui
11	Benzophénone	BiOX	Oui
12	Benzophénone	PyBOX	Non
13a et **13b**	Xanthone	BOX-méthylène (R : H) BOX-*gem*-diméthyle (R : Me)	Non

Tableau 11 : Description des structures présentées sur le Schéma 81

Nous pouvons remarquer que le motif commun aux structures cibles présentées ci-dessus est le dérivé *cis*-1-amino-2-indanol (Figure 3). Dans les parties suivantes, nous décrirons les synthèses effectuées pour accéder à ce motif, à partir duquel divers ligands peuvent être obtenus.

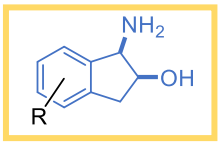


Figure 3 : Dérivé du *cis*-1-amino-2-indanol

2. Molécules cibles et nomenclature

Parmi les nombreuses structures envisageables, nous avons focalisé nos efforts sur trois molécules dérivées du 1-amino-2-indanol présentées sur le Schéma 82. Deux de ces dérivés comportent un motif xanthone (**15** et **17**), ils diffèrent par la position du carbonyle sur le squelette indènique. Cette différence permettra d'étudier l'effet de l'orientation de la cétone aromatique sur la régiosélectivité. Le choix d'une cétone cyclique est justifié par la volonté d'obtenir un système rigide, qui sera comparé à une structure plus flexible de type benzophénone (**19**).

Pour des raisons de clarté, nous appellerons « série 4 » la synthèse permettant l'accès à l'amino-indanol **15** car la voie de synthèse proposée fait intervenir, pour substrat, la 4-hydroxyindanone **14**.

Nous appellerons « série 5 » la synthèse permettant l'accès à l'amino-indanol **17** car la voie de synthèse met en œuvre la 5-hydroxyindanone **16**.

Nous appellerons « série 6 » la synthèse permettant l'accès à l'amino-indanol **19** car la voie de synthèse proposée fait intervenir la 6-bromoindanone (**18**) comme substrat.

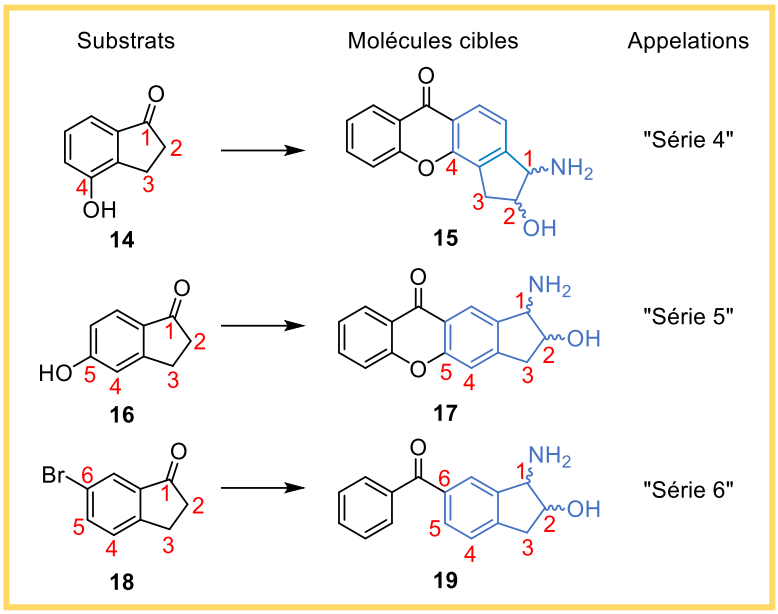


Schéma 82 : Structures des dérivés 1-amino-2-indanol cibles

Ces trois voies de synthèse ont été développées parallèlement et de manière indépendante. Cependant, certains des résultats obtenus pour la série 4 nous ont permis d'appréhender la réactivité pour la série 5 (et *vice versa*). Ces travaux vont être décrits en détail dans les parties suivantes.

II. Synthèse de la série 4

1. Plan rétrosynthétique

Un plan rétrosynthétique de la série 4 est représenté sur le Schéma 83. Le ligand final peut être obtenu à partir du *cis* ou *trans* 1-amino-2-indanol **15,** en fonction de la stratégie utilisée. Ces derniers sont accessibles à partir de l'indène **20** par des méthodes décrites dans la littérature et qui seront détaillées ultérieurement.[87] La cétone aromatique est introduite par une réaction de Friedel-Crafts sur l'acide carboxylique **21**. Le motif indène résulte d'une réaction d'élimination de l'alcool benzylique **22**. La liaison éther arylique de **22** est formée par une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) entre **23** et un dérivé aromatique fluoré porteur d'un groupement électroattracteur en position *ortho*.

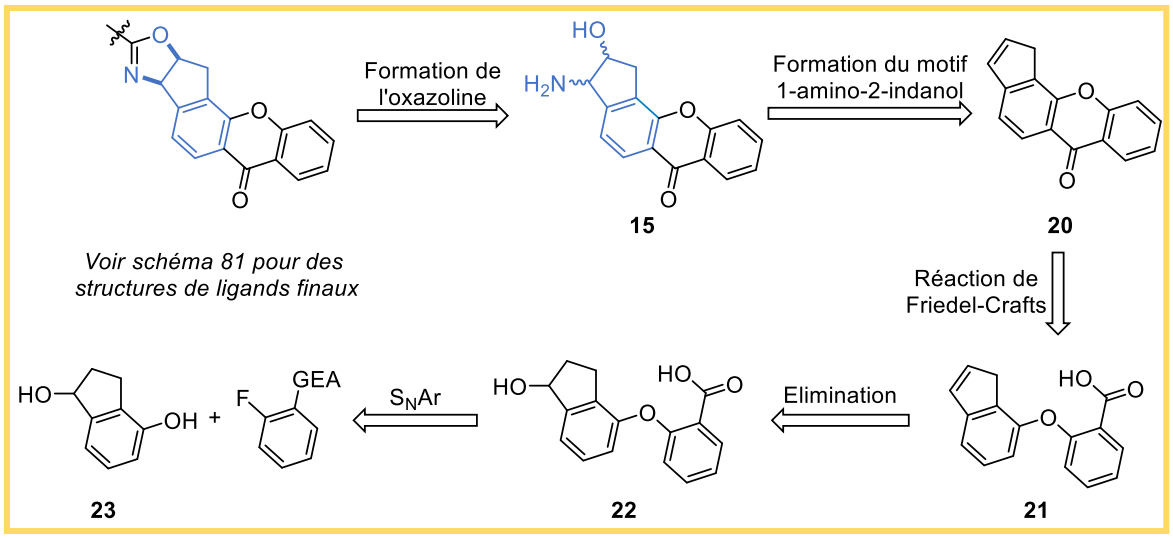


Schéma 83 : Plan rétrosynthétique de la série 4

[87] Mendas, I.; Gastaldi, S.; Suppo, J.-S *Molecules*, **2024**, *29*, 2442-2469

2. Synthèse de l'intermédiaire cyclique **20**

2.1 Formation de la liaison éther *bis*-arylique par S_NAr entre **14** et le 2-fluorobenzonitrile **24**

La première étape envisagée consiste en la formation de la liaison éther *bis*-arylique, représentée en rouge sur le Schéma 84, par une réaction de substitution nucléophile aromatique.[88] Il est important de mentionner que le groupement électroattracteur utilisé doit être facilement converti dans un second temps en acide carboxylique.

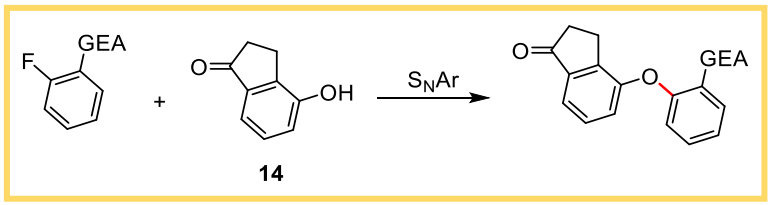


Schéma 84 : Formation de la liaison éther bis-benzylique C(sp^2)-O en série 4

Le 2-fluorobenzonitrile **24** a été sélectionné comme partenaire pour effectuer cette réaction, en effet, de nombreux travaux de la littérature montrent d'une part son utilisation lors de S_NAr et d'autre part la possibilité d'hydrolyser le groupement nitrile aromatique en acide carboxylique.[89] En présence de K_2CO_3 dans le DMF à 100ºC, le composé **25** a été isolé avec un rendement de 57% sur une échelle de l'ordre du gramme (Schéma 85). *(Note : Les conditions pour cette réaction ont été préalablement optimisées pour la série 5. Celles qui ont fournies le meilleur résultat ont directement été appliquées, Cf.* 2.Synthèse de l'intermédiaire cyclique)

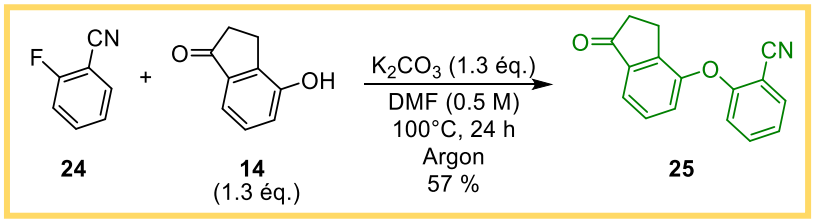


Schéma 85 : S_NAr entre le 2-fluorobenzonitrile **24** et la 4-hydroxyindanone **14**

[88] Chang, X.; Zhang, Q.; Guo, C. *Organic Letters* **2019**, *21*, 10-13.
[89] a) Wang, S.-F.; Cao, X.-P.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13809-13813. b) Wang, B.; Shao, J.; Xu, T.; Chen, L.; Zhao, J.; Shao, Y.; Zhang, H,-L.; Shao, X. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3307-3312.

2.2 Formation de la fonction acide carboxylique par hydrolyse de **25**

Après avoir obtenu **25** en quantité suffisante, une étude de l'hydrolyse de la fonction nitrile en acide carboxylique a été menée (Schéma 86).

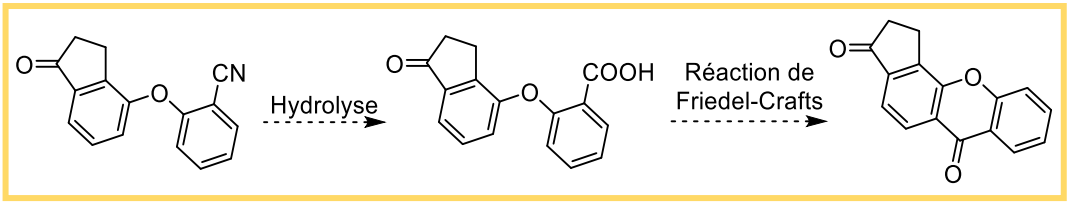


Schéma 86 : Plan synthétique pour accéder à la xanthone

Les essais réalisés sont résumés dans le Tableau 12. Une première tentative d'hydrolyse en milieu acide (TFA : H_2SO_4 (4:1)) à 80 ºC a été effectuée et à conduit à un mélange d'amide primaire et d'acide carboxylique avec un ratio de 1 pour 1 (entrée 1). Le mélange brut réactionnel a été remis à réagir, mais n'a pas permis de poursuivre l'hydrolyse jusqu'à la conversion complète de l'amide. Lorsque la réaction est menée en présence d'acide chlorhydrique 12 M à 55 ºC, aucune conversion n'est observée (entrée 2). Enfin, des conditions basiques d'hydrolyse ont été testées. L'ajout d'un mélange NaOH/ EtOH/ H_2O (1:1 à 0.2 M) a conduit à un mélange complexe dans lequel le substrat, l'amide et l'acide sont présents dans les ratios respectifs de 1:3:3 (entrée 3). Un deuxième essai en condition basique en présence d'un excès de KOH a été essayé mais a conduit à un mélange complexe non exploitable par RMN ^{1}H (entrée 4) (Schéma 87).

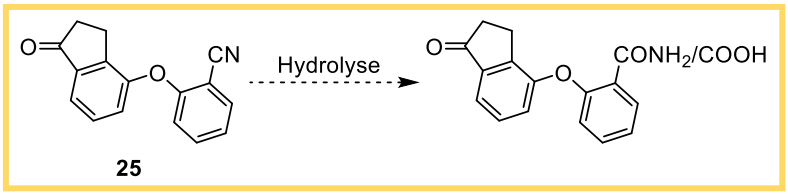


Schéma 87 : Hydrolyse de la fonction nitrile sur **25**

Entrée	Réactifs	T(°C)	Temps (h)	Résultats
1	TFA/ H_2SO_4 (4:1, 0.4 M)	80	16	Mélange de l'amide et de l'acide (1:1)
2	HCl (12 M)	55	16	Aucune conversion du substrat
3	NaOH, EtOH, H_2O (1:1, 0.2 M)	100	16	Mélange complexe entre le substrat, l'amide et l'acide carboxylique (1 :3 :3)
4	KOH (7.5 éq.), EtOH	TA	16	Mélange complexe, spectre ^{1}H RMN non exploitable

Tableau 12 : Conditions expérimentales pour l'hydrolyse de la fonction nitrile sur **25**

Cette voie de synthèse, n'ayant pas fourni les résultats escomptés, n'a pas été poursuivie, ce qui nous a contraint à modifier le partenaire de S_NAr.

2.3 Formation de la liaison éther bis-arylique par S_NAr entre **14** et le 2-fluorobenzaldéhyde **26**

Afin d'éviter cette étape d'hydrolyse délicate, le 2-fluorobenzaldéhyde a été utilisé comme partenaire réactionnel. Cependant, dans les conditions de S_NAr mise en œuvre précédemment, la formation exclusive du produit **28** issu d'une séquence aldolisation puis crotonisation a été observée (Schéma 88).

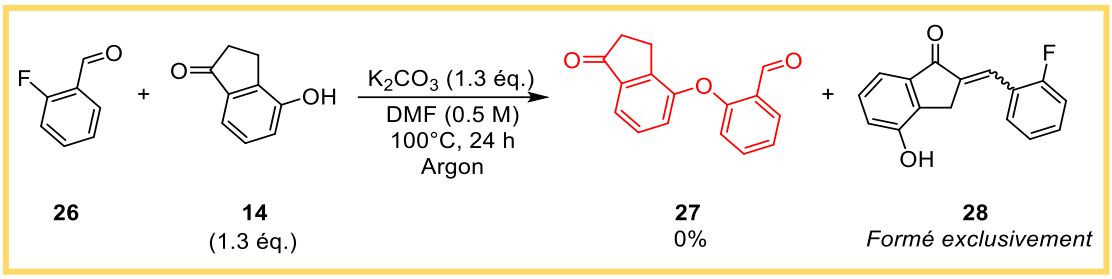


Schéma 88 : S_NAr entre le 2-fluorobenzaldéhyde **26** et la 4-hydroxyindanone **14**

Pour éviter cette réaction liée à la présence du carbonyle, la cétone a été convertie en alcool lors d'une étape préliminaire de réduction, en présence de $NaBH_4$, permettant d'isoler **23** avec un rendement de 89 % (Schéma 89).

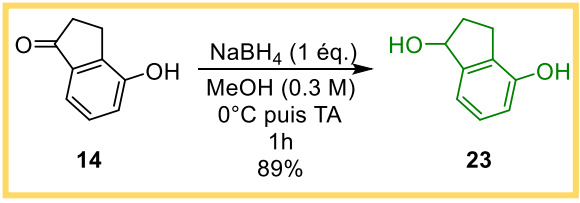


Schéma 89 : Réduction de la 4-hydroxyindanone **14**

Le composé **23** a par la suite été engagé dans une réaction de S_NAr dans les conditions précédemment développées et a conduit à l'éther **29** avec un rendement de 75 % (Schéma 90).

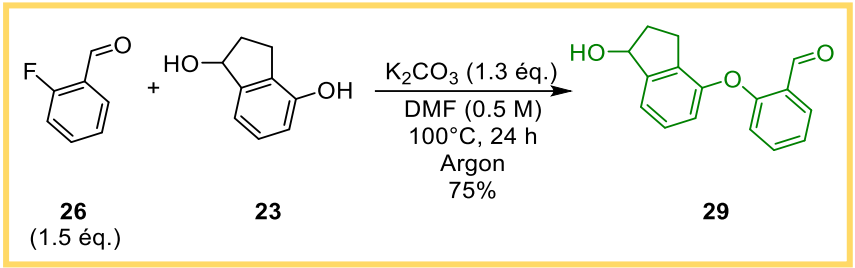


Schéma 90 : S_NAr entre le 2-fluorobenzaldéhyde **26** et le phénol **23**

2.4 Tentatives de formation de la cétone aromatique à partir de l'aldéhyde

En possession de **29**, la formation directe de la cétone aromatique à partir de l'aldéhyde nous a paru attrayante afin de réduire le nombre d'étapes. En 2012, le groupe de Li a développé une méthodologie de synthèse de xanthones à partir d'aldéhyde par réaction de Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis, suivie d'une réaction d'oxydation *in-situ* de l'intermédiaire xanthydrole par le DDQ (Schéma 91 A).[90] En 2019, le groupe de Liu a aussi décrit une réaction de cyclisation à partir de l'aldéhyde par voie radicalaire en employant du cuivre et un oxydant dans un couplage déshydrogénant (Schéma 91 B).[91]

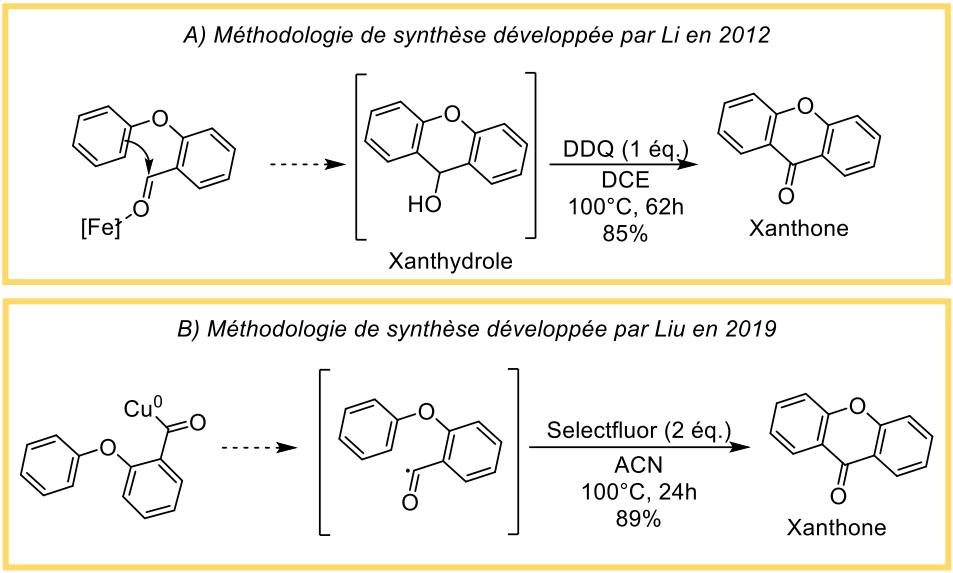


Schéma 91 : Plan synthétique pour accéder à la cétone aromatique par voie ionique (A) et par voie radicalaire (B)

Basés sur les conditions décrites dans la littérature, deux tests ont été réalisés et ont conduit à un résultat similaire (Schéma 92). En présence d'une quantité catalytique de $FeCl_3$ ou de Cu^0 et d'un oxydant (DDQ ou Selectfluor), seul le produit d'oxydation de l'alcool benzylique en cétone **31** a été majoritairement observé, aucune xanthone n'a été détectée.

[90] Yang, J.; Dong, C.; Li, H.; Li, H.; Li, Y. *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2364-2367.
[91] Bao, H.; Hu, X.; Zhang, J.; Liu, Y. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 130533.

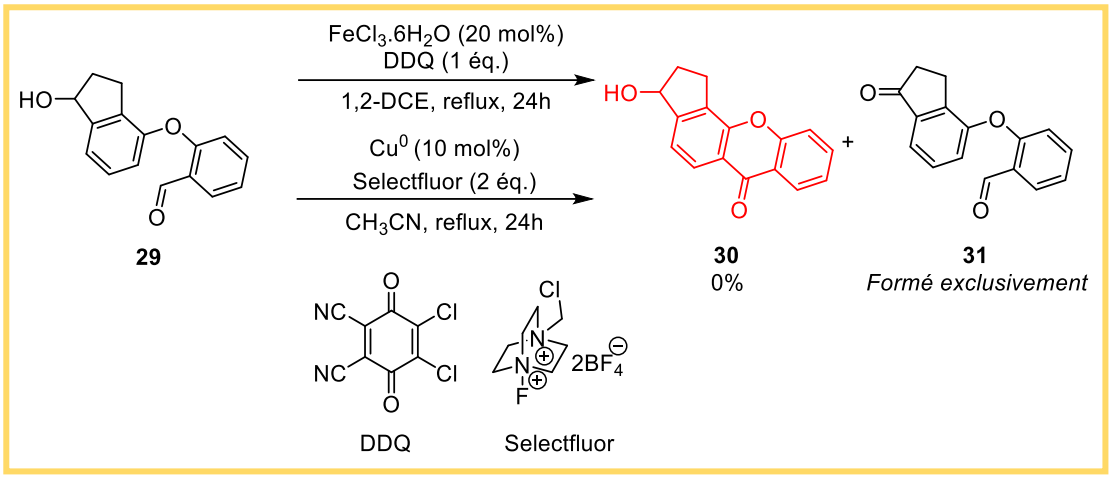


Schéma 92 : Essais de Friedel-Crafts sur **29**

L'hypothèse émise est que la cinétique de d'oxydation de l'alcool secondaire en cétone est plus rapide que la réaction de Friedel-Crafts. La cétone étant un groupement électroattracteur, sa présence inhibe la réactivité du noyau aromatique (Schéma 93).

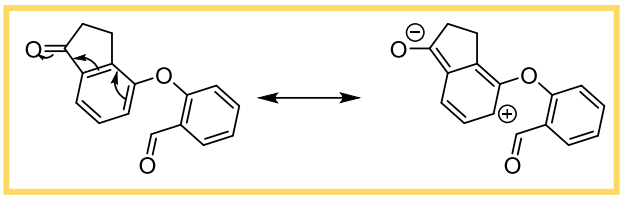


Schéma 93 : Effet désactivant de la cétone située en para

2.5 Oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique

Après ces tentatives infructueuses, il a été décidé d'oxyder sélectivement la fonction aldéhyde en acide carboxylique *via* une réaction de Pinnick.[92] La réaction a lieu dans un mélange eau / DMSO, en présence de chlorite de sodium et d'hydrogénophosphate de potassium et a conduit à l'obtention de l'acide **22** avec un rendement de 90 % (Schéma 94).

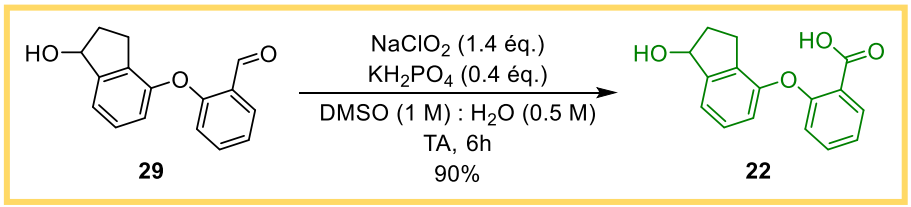


Schéma 94 : Oxydation de Pinnick sur **29**

[92] Bal, B.; Childers, W.E.; Pinnick, H.W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.

2.6 Formation du dérivé indènique **21**

Avant d'engager l'acide carboxylique dans une réaction de cyclisation de Friedel-Crafts, nous avons souhaité dans un premier temps convertir le motif indanol en indène afin d'éviter de potentielles réactions non-désirées liées à la présence de l'alcool benzylique en milieu acide. Pour ce faire, le composé **22** a été porté au reflux du THF en présence d'une quantité catalytique d'APTS, ce qui a permis d'isoler le dérivé d'indène **21** avec un rendement de 87 % (Schéma 95).[93]

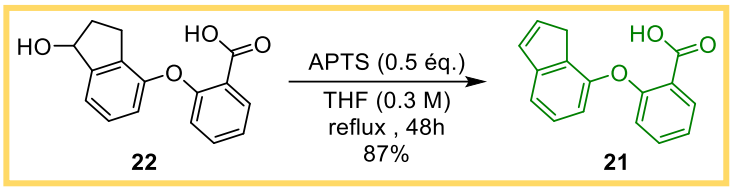


Schéma 95 : Déshydratation de la fonction alcool de **22**

2.7 Synthèse de **20** *via* la réaction de Friedel-Crafts

Basés sur des conditions décrites dans la littérature, le composé **21** a été engagé dans une réaction de Friedel-Crafts en présence d'un mélange d'anhydride trifluoroacétique et d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. Dans ces conditions, le produit a été isolé avec un rendement de 94 % (Schéma 96).[94] *(Note : cette réaction a été optimisée en série 5, les meilleures conditions ont été directement appliquées, Cf.* 2.5 Réaction de Friedel-Crafts pour la synthèse de)

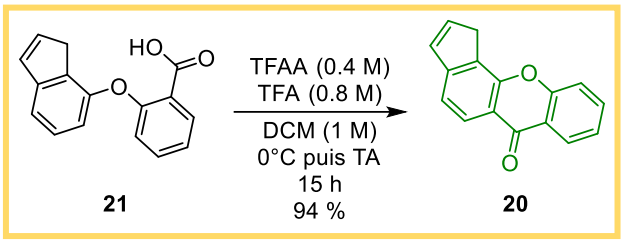


Schéma 96 : Réaction de Friedel-Crafts sur **21**

En possession de **20**, les étapes suivantes visent à introduire le motif amino-alcool sur la double liaison.

[93] Yue, J.-F.; Ran, G.-Y.; Yang, X.-X.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2676-2679.
[94] Liu, G.; Xu, B. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 869-872.

3. Préparation du motif amino-indanol de configuration *cis* **32**

La molécule cible suivante est un dérivé d'amino-indanol avec une configuration *cis* nécessaire à la stratégie la plus couramment utilisée pour accéder aux ligands présentés précédemment.

Le motif oxazoline des ligands est typiquement obtenu par condensation d'un amino-indanol avec un nitrile en présence d'un acide de Lewis ou avec un sel d'imidate (Schéma 97).[95]

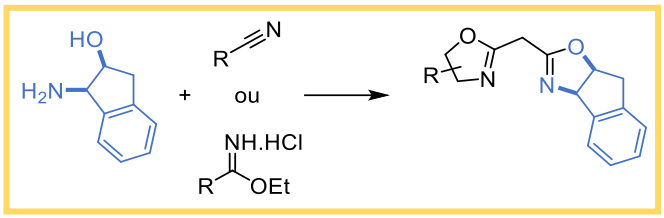


Schéma 97 : Synthèse de ligands bis-oxazoline par condensation du *cis* 1-amino-2-indanol sur un nitrile ou un sel d'imidate

Les voies synthétiques testées pour l'obtention de la molécule d'amino-indanol dérivée de la xanthone **20** ont été diverses et variées. Elles sont énumérées dans le Tableau 13. Ces approches requièrent la préparation de divers précurseurs en fonction de la stratégie utilisée. L'approche la plus décrite dans la littérature, celle de Ritter, requiert un précurseur de type époxyde (entrée 1). Les stratégies des entrées de 2 à 5 sont basées sur des amino-oxygénation de double liaison. Pour celles-là, le dérivé d'indène est requis. L'approche synthétique de l'entrée 6, est l'inversion de la configuration de l'atome de carbone lié à l'alcool à partir du précurseur de type *trans* azido alcool.

[95] Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561-3651.

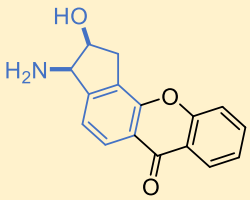
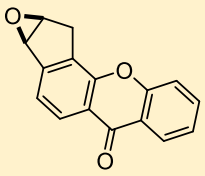
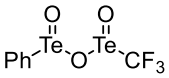
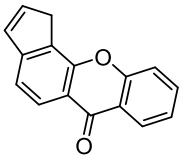
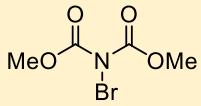
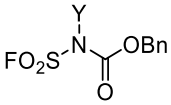
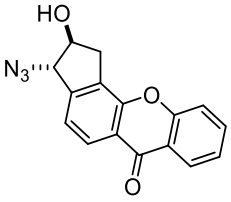
	Molécule cible	Stratégie	Conditions	Précurseur	Partie
1	 **32**	Ritter	1) H^+, RCN 2) H_2O, Δ	 **33**	3.1
2		Amino oxygénation	1)  2) $BF_3.OEt_2$, Δ	 **20**	3.2
3		Amino oxygénation	1)  $BF_3.OEt_2$ 2) Δ		3.3
4		Amino oxygénation	 Y : H, Li 1) $PhI(OAc)_2$ 2) H^+, Δ		3.4
5		Amino oxygénation	1) 1,1-Diéthylurée LiI, Selectfluor 2) H^+, Δ		3.5
6		Mitsunobu	DIAD, PPh_3 pNO_2PhCO_2H	 **48**	3.6

Tableau 13 : Récapitulatif des voies de synthèses pour la préparation de **32**

Ces approches vont être détaillées ci-après.

3.1 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* ouverture d'un époxyde **33**

La première approche testée est celle qui est la plus souvent décrite dans la littérature et classiquement utilisée pour la préparation, notamment à plus large échelle, de *cis*-1-amino-2-indanol.[87,96] Il s'agit d'une réaction de type Ritter consistant en l'ouverture d'un époxyde par un nitrile en milieu acide fort. Dans le cas nous concernant, l'acétonitrile est utilisé en qualité de réactif et de solvant permettant la formation d'une oxazoline dont l'hydrolyse conduit au motif *cis* amino-indanol. Le mécanisme proposé pour cette réaction est représenté sur le Schéma 98. (*Par soucis de clarté, seule la partie de la molécule dérivée d'indane a été représentée*)

La première étape est la protonation de l'époxyde par l'acide, en équilibre avec la forme ouverte conduisant à la formation d'un cation benzylique. Par la suite, l'acétonitrile peut s'additionner sur ce dernier, de façon *cis* ou *trans* par rapport au groupement hydroxyle. Afin de minimiser l'encombrement stérique, celui-ci va s'additionner majoritairement du côté *trans* et minoritairement du côté *cis*. C'est seulement dans cette configuration que la cyclisation intramoléculaire peut avoir lieu, et ainsi conduire à la formation de l'hétérocycle. Lorsque l'addition a lieu du côté *trans*, la réaction de cyclisation est impossible. En revanche, l'ensemble des intermédiaires générés étant en équilibre, le piégeage du nitrilium *cis* va permettre de déplacer l'équilibre vers la formation l'oxazoline. Il est également intéressant de noter que le carbénium benzylique peut se réarranger en dérivé cétonique avant que le piégeage par l'acétonitrile n'ait lieu.

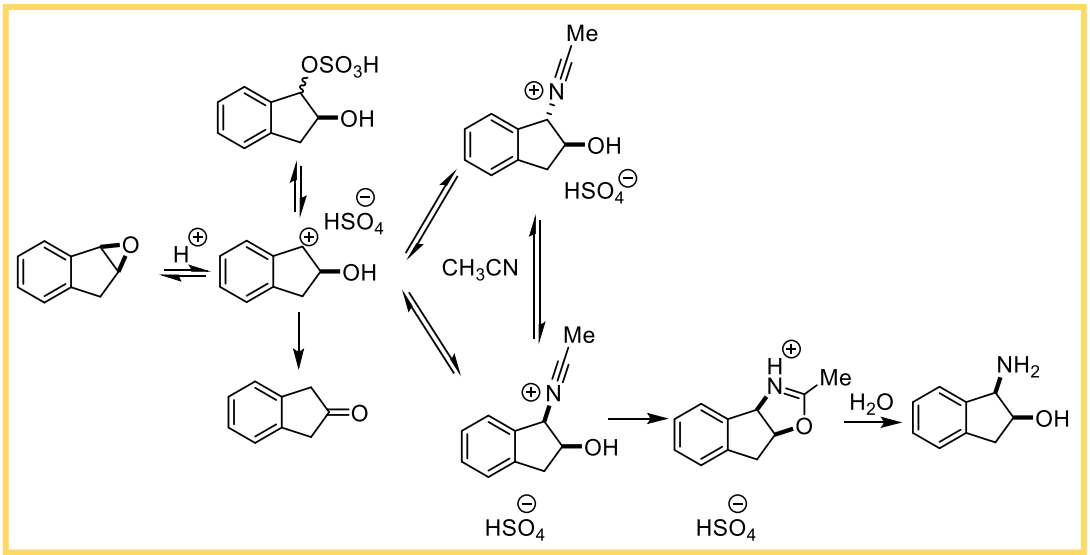


Schéma 98 : Mécanisme de formation de l'amino-indanol par la réaction de Ritter

[96] Gallou, I.; Senanayake, C.H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843-2874.

Afin de mettre en place cette stratégie synthétique, il est nécessaire de former l'époxyde par oxydation de la double liaison. Cette réaction est effectuée en présence d'acide *méta* chloroperbenzoïque et d'un sel de phosphate afin de maintenir un pH basique dans le milieu. Cette précaution est prise afin d'éviter la dégradation de l'époxyde par l'acide benzoïque. Dans ces conditions l'époxyde **33** est obtenu avec un rendement RMN de 85 % (Schéma 99).[97] Cependant, lors de l'étape de purification sur gel de silice, une perte de masse significative est observée probablement liée à l'instabilité du motif époxyde dans les conditions légèrement acides de purification. La neutralisation de l'acidité de la silice avec 1% de triéthylamine ou l'utilisation d'alumine neutre n'a pas permis d'éviter la dégradation de l'époxyde. (*Note : un rendement isolé de 18 % a été obtenu*)

Par conséquent, le mélange brut réactionnel a été directement engagé dans la réaction de Ritter.

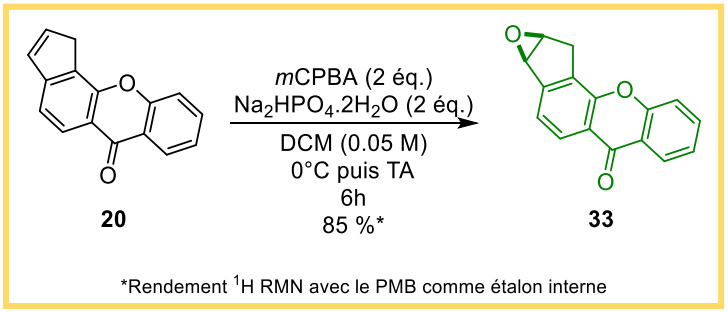


Schéma 99 : Réaction d'époxydation de la double liaison de **20**

Après obtention du dérivé époxyde, un travail d'optimisation de la réaction de Ritter a été effectué. Pour ce faire, de nombreux essais ont été réalisés permettant d'évaluer l'influence des acides utilisés, de la nature du solvant, de la température ainsi que du temps de réaction. Le Tableau 14 rassemblent les conditions testées. La plupart de ces essais ont conduits principalement à la formation de 3 produits : l'oxazoline **34**, le sous-produit cétonique **35**, ainsi qu'un amide *cis* ou *trans* **36** probablement issue de l'hydrolyse d'un intermédiaire nitrilium ou de l'hydrolyse partielle du motif oxazoline (Schéma 100).

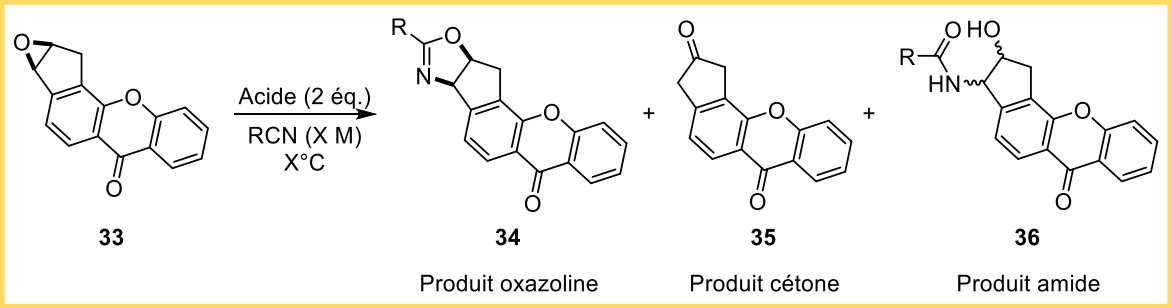


Schéma 100 : Conditions expérimentales et produits obtenus lors de la réaction de Ritter

[97] Kobayashi, Y.; Kurasawa, T.; Kinbara, K.; Saigo, K. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 7436-7441.

Entrée	Conditions	%**34** Oxa[1]	%**35** C=O[1]	%**36** Amide[1]	Bilan
1	H_2SO_4 (30% SO_3) (2 éq.), ACN (0.08 M) 0°C puis TA, 2h	100	-	-	- Oxazoline sous forme protonée - Traitement H_2O uniquement (forme protonée qui a pu aller en phase aqueuse) - Pas de purification car masse faible
2	H_2SO_4 (30% SO_3) (2 éq.), ACN/ DCM 1/1 (0.08 M) 0°C puis TA, 6h	-	-	-	-Brut ^{1}H RMN complexe -Temps de réaction trop long : dégradation observée
3	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) -15°C puis TA, 30 min	72	28	-	-Rendement **34** : 45 % 6 % **35** -Réaction réalisée sur une échelle de 20 mg de substrat
4	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) -15°C puis TA, 45 min	47	25	12	-Présence de l'amide -Pas de purification car masse faible
5	1) TfOH (2 éq.) ACN/ DCM 1/1 (0.2 M) 0°C puis TA, 30 min 2) THF/ HCl 0.1 M 100°C, 2h	61	39	-	-Brut ^{1}H RMN complexe -Pas d'obtention du *cis*-aminoalcool à l'issue des deux étapes successives
6	1) TfOH (2 éq.) ACN/ DCM 1/1 (0.2 M) -15°C puis TA, 30 min 2) HCl 0.1 M, 60°C, 16h	58	42	-	-Brut ^{1}H RMN complexe -Pas d'obtention du *cis*-aminoalcool à l'issue des deux étapes successives
7	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) -50°C puis -30°C, 30 min	46	36	18	-Présence de l'amide -Pas de purification car masse faible
8	TfOH (2 éq.) *n*PrCN (0.4 M) -80°C puis -50°C, overnight	56	24	20	-Présence de l'amide -Pas de purification car masse faible
9	TfOH (2 éq.) *n*PrCN (0.4 M) -80°C, 2 jours	22	8	70	-Forte présence de l'amide
10	TfOH (2 éq.) *n*PrCN (0.4 M) -60°C, 4 jours	20	5	74	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Forte présence de l'amide
11	TfOH (2 éq.) *n*PrCN (0.4 M) -80°C, 3h	63	19	18	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Permet de diminuer la proportion de sous-produits
12	TfOH (2 éq.) *n*PrCN (0.4 M) 0°C, 1h	59	28	13	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Réaction faite en Schlenk, avec 3 cycles vide-Ar
13	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) -15°C, 3h	63	16	21	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Réaction faite en Schlenk, avec 3 cycles vide-Ar
14	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) 0°C puis TA, 2h	63	16	21	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Réaction faite en Schlenk, avec 3 cycles vide-Ar -Rendement expérimental (oxazoline) : 17 %
15	TfOH (2 éq.) ACN (0.4 M) 0°C puis TA, 5h	52	22	26	-Solvant préalablement agité sur CaH_2, puis distillé sur P_4O_{10}, stocké sous Ar -Réaction faite en Schlenk, avec 3 cycles vide-Ar -Rendement expérimental (oxazoline) : 11 % -Rendement ^{1}H RMN avec le PMB comme étalon interne en accord avec le rendement expérimental

[1] Ratios déterminé à partir des spectres ^{1}H RMN des bruts réactionnels

Tableau 14 : Bilan de l'ouverture de l'époxyde **33** dans la réaction de Ritter

Dans un premier temps, le composé **33** a été engagé dans des conditions classiques, à savoir en présence d'acétonitrile et d'acide sulfurique fumant à 0ºC, puis le mélange a été agité à température ambiante pendant deux heures (entrée 1).[98] L'analyse RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel après traitement par ajout d'eau et extraction montre que cette réaction conduit à la formation exclusive de l'oxazoline souhaitée mais la quantité sur laquelle a été effectué la transformation n'a pas permis de faire une colonne de silice.

Dans le but d'améliorer la solubilité du substrat, la réaction a été effectuée dans un mélange acétonitrile/dichlorométhane. Dans ce cas, seule la dégradation du substrat en composés non identifiés par RMN ^{1}H a été constatée (entrée 2).

Lorsque l'acide triflique a été utilisé dans l'acétonitrile à -15ºC suivi d'une agitation à température ambiante pendant 30 minutes, l'oxazoline cible a été obtenue avec un rendement de 45 %. Cependant, le sous-produit cétonique **35** a également été isolé avec un rendement de 30 % (entrée 3). Lorsque le temps de réaction a été augmenté de quinze minutes (entrée 4), une faible proportion d'amide est formée à hauteur de 12 %.

Nous avons aussi tenté d'obtenir directement le *cis*-amino-indanol sans isoler l'intermédiaire oxazoline et d'opter pour des conditions d'hydrolyse en milieu acide à chaud (entrées 5 et 6).

Cependant, l'analyse des spectres RMN ^{1}H les mélanges bruts réactionnels montre la présence d'un mélange complexe pour ces essais.

Nous avons donc reconsidéré l'approche en deux temps dans laquelle l'oxazoline est isolée puis engager dans une étape d'hydrolyse. Afin de réduire la formation de la cétone **35**, la température du milieu a été abaissée à -50°C (entrée 7). Malheureusement la distribution des produits obtenus est sensiblement la même, avec une légère augmentation en faveur de l'amide.

Il a été décidé d'abaisser la température à -80°C. Pour cela l'acétonitrile a été remplacé par le propionitrile. L'essai réalisé a permis d'abaisser la proportion de cétone **35** formée mais n'a pas eu d'effet sur la formation de l'amide (entrée 8).

Lorsque la réaction est effectuée à -80°C pendant deux jours ou à -60°C pendant quatre jours, une très grande majorité d'amide est obtenue (entrées 9 et 10). L'hypothèse de la présence d'eau dans le solvant qui favoriserait l'hydrolyse a été émise. En présence de propionitrile distillé sur pentoxyde de phosphore (entrée 11), une diminution de la proportion d'amide est constatée.

[98] a) Ritter, J.; Minieri, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048. b) Ziarani, G.M.; Hasankiadeh, F.S.; Mohajer, F. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14349-14379.

Lors des essais suivants, les réactions ont été effectuées à plus haute température, dans un réacteur de type Schlenk, connecté à une rampe à vide accompagné d'un séchage au décapeur thermique suivi de trois cycles de dégazage vide-argon (entrées 12 à 15). Le résultat le plus probant est un rendement de 17 % en faveur de l'oxazoline (entrée 14).

En bilan, tous ces essais ont conduit à l'obtention de faibles quantités de produit cible isolé. De plus, les conditions qui ont abouties à un rendement de 17 % (entrée 15) ont été reproduites. Le rendement déterminé à l'aide d'un étalon interne par RMN ^{1}H est en accord avec les rendements en produit isolé. Les faibles masses de produit récupérées nous ont contraint à explorer des voies de synthèse alternatives.

3.2 Activation de l'oléfine avec un anhydride tellurique

Une nouvelle approche faisant appel à la chimie du tellure a été testée. En 1989 Ogura a décrit une synthèse one-pot d'oxazoline sur une série d'hydrocarbures cyclique insaturés.[99]

Cette réaction consiste en la formation dans une première étape d'un anhydride tellurique mixte qui active l'oléfine pour permettre l'addition de l'acétonitrile. Dans un second temps, l'ajout d'un acide de Lewis permet d'initier la cyclisation intramoléculaire pour obtenir l'oxazoline. Avec le cyclopentène comme substrat, le rendement est de 95 % (Schéma 101).

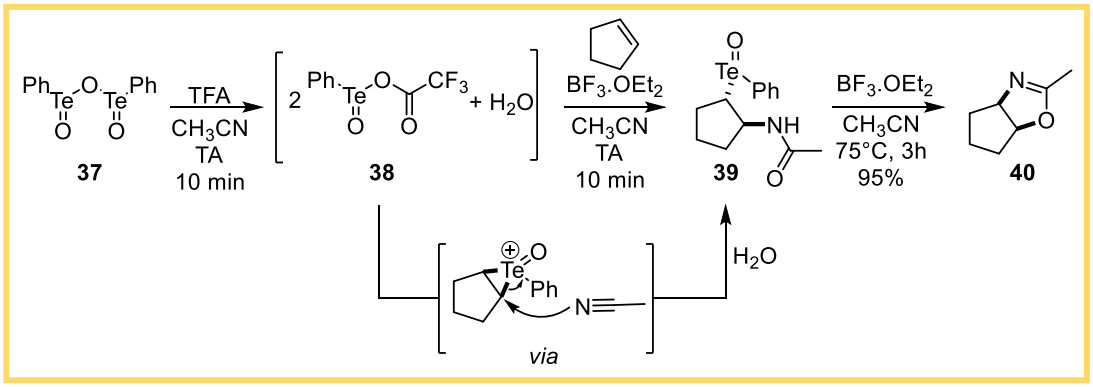


Schéma 101 : Synthèse one-pot d'oxazoline par Ogura

[99] Hu, N.X.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Ogura, F *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1* **1989**, 1775-1780.

- Préparation de l'anhydride tellurique

Dans le but de mettre en place cette voie de synthèse, nous nous sommes tout d'abord attelés à la préparation de l'anhydride tellurique **37** nécessaire à la réaction.[100] Dans la littérature, ce composé est obtenu à partir du ditellure de diphényle, en milieu aqueux basique, en présence d'oxygène et de 2HT-75 (chlorure diméthyldioctadecylammonium, un agent de transfert de phase afin d'assurer l'homogénéité). Malgré plusieurs tentatives, **37** n'a pas pu être isolé, ni caractérisé. L'analyse du solide blanc obtenu par RMN ^{1}H ne montraient la présence d'aucun produit organique. De plus, la publication indiquait un point de fusion à 225°C, hors l'échantillon solide analysé ne répond pas à cette caractéristique (Schéma 102).

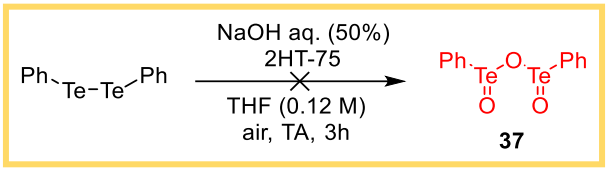


Schéma 102 : Conditions expérimentales pour la synthèse de l'anhydride symétrique

Il a donc été décidé de synthétiser directement l'anhydride mixte **38** et de le caractériser complétement (RMN ^{1}H, ^{13}C,^{19}F, point de fusion, HRMS) avant de l'engager dans une réaction avec une oléfine. La synthèse de l'anhydride mixte **38** est décrite dans la littérature et s'effectue par oxydation du ditellure de diphényle par l'ajout d'un excès de PIFA dans le dichlorométhane (Schéma 103).[101] Dans ces conditions, suivies d'une précipitation par ajout de pentane, nous avons isolé une faible quantité de solide. Les analyses RMN ^{1}H et ^{19}F, étaient encourageantes puisque des signaux compatibles avec les données décrites dans la littérature étaient présents. En effet, nous observons, en spectroscopie RMN ^{1}H, la présence de deux signaux élargis à 7.3 - 7.6 et 7.7 - 8.0 ppm en accord avec la référence fournie par les auteurs de la publication. Concernant l'analyse RMN ^{19}F, un singulet à - 73.4 ppm est observé et pourrait correspondre au signal attendu pour le produit final. (Note : cette valeur n'a pas pu être comparée avec les données de la littérature, les auteurs n'ayant pas fournies *de données spectrales concernant le ^{19}F)*

De plus, la mesure du point de fusion (177ºC) coïncide avec la valeur fournie dans la publication (182ºC). Enfin, l'identification du composé est confirmée par une analyse de spectroscopie de masse haute résolution indiquant la présence d'un composé de masse de 335.9253 Da.

[100] Comasseto, J.V.; Ferreira, J.T.B; Fontanillas Val, J.A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1984**, *277*, 261-266.
[101] Chen, D.W.; Chen, Z.C. *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 1605-1616.

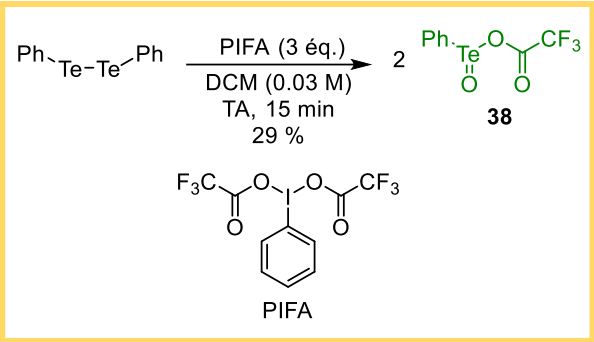


Schéma 103 : Synthèse de l'anhydride mixte

Avec cette faible quantité, un premier test a été effectué sur l'indène dans le but de reproduire les conditions décrites dans la littérature. En présence de l'anhydride mixte **38** et d'un léger excès de BF_3-Et_2O, l'indène a été converti en oxazoline. Cependant, aucune tentative de purification n'a été effectuée, la masse de produit brut étant faible (Schéma 104).

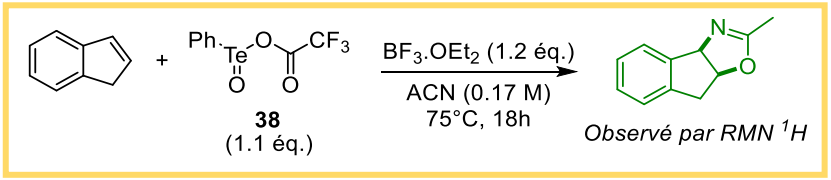


Schéma 104 : Synthèse de l'oxazoline dérivée de l'indène

Suite à ces résultats et dans l'optique d'appliquer ces conditions à la xanthone **20**, nous nous sommes concentrés sur l'obtention d'anhydride **38** en plus grande quantité et à travers une stratégie viable. Pour ce faire, une autre voie de synthèse en deux temps a été tentée (Schéma 105).[102] Tout d'abord, le ditellure de diphényle est oxydé en trichlorure de phényle tellurique par le chlorure de sulfuryle. Ce composé est ensuite engagé dans une étape d'hydrolyse basique en présence d'une solution aqueuse de Na_2CO_3. Lorsque ces conditions ont été appliquées au laboratoire, nous avons obtenus après la première étape un produit dont l'analyse des spectres RMN ^{1}H et ^{125}Te du mélange réactionnel présentaient des signaux pouvant correspondre à ceux du produit chloré (7.5 - 7.6 et 8.2 - 8.3 ppm pour le ^{1}H et 1414.5 ppm pour le ^{125}Te). Ce dernier a été engagé dans l'étape d'hydrolyse basique pour conduire à l'anhydride symétrique. Malheureusement, aucun produit organique n'a été observé par RMN ^{1}H. De plus, la mesure du point de fusion du solide collecté ne correspond pas à la valeur indiquée dans la publication de 225°C.

[102] a) Singh, P.; Chauhan, A.K.S.; Butcher, R.J.; Duthie, A. *Polyhedron* **2013**, *62*, 227-233. b) Barton, D.H.R.; Finet, J-.P.; Thomas, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2319-2324.

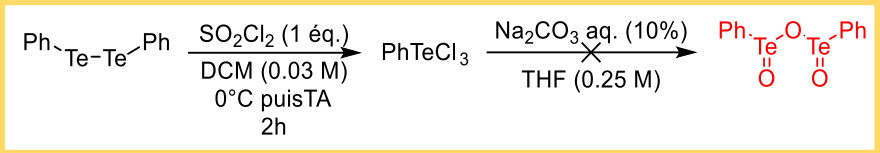


Schéma 105 : Synthèse de l'anhydride symétrique en deux étapes

La difficulté d'obtention des anhydrides tellurinique nous a contraint à abandonner cette approche. Une des principales difficultés rencontrées réside dans la difficulté d'analyse des composés ainsi que la non cohérence des caractéristiques spectrales de ces composés dans la littérature.

3.3 Activation de l'oléfine avec Br-N-(CO_2Me)

Plus récemment, le groupe de Tepe a développé une méthodologie de synthèse permettant l'accès à des oxazolidinones en deux étapes par une réaction d'amino-oxygénation suivie d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 106 A).[103] Cette stratégie requiert l'utilisation du réactif « bis-carbamate bromé » **41** qui réagit dans un premier temps avec la double liaison pour former un pont bromonium dont l'ouverture en position benzylique par l'anion carbamate fournit le composé « *trans*-bromo bis carbamate ». A ce stade, le composé est traité par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis extraite avec du dichlorométhane. Après séchage de la phase organique puis évaporation, le résidu est chauffé à sec pendant trois heures à 75°C. Cette réaction a été appliquée avec succès sur une molécule d'indène avec un rendement de 48 %. De plus, il est intéressant de noter que les auteurs ont développé des conditions d'hydrolyse de l'oxazolidinone dérivée du styrène conduisant à la formation à l'amino-alcool vicinal avec un rendement de 70 % (Schéma 106 B).

[103] Kuszpit, M. R.; Giletto, M. B.; Jones C. L.; Bethel T. K.; Tepe J. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1440-1445.

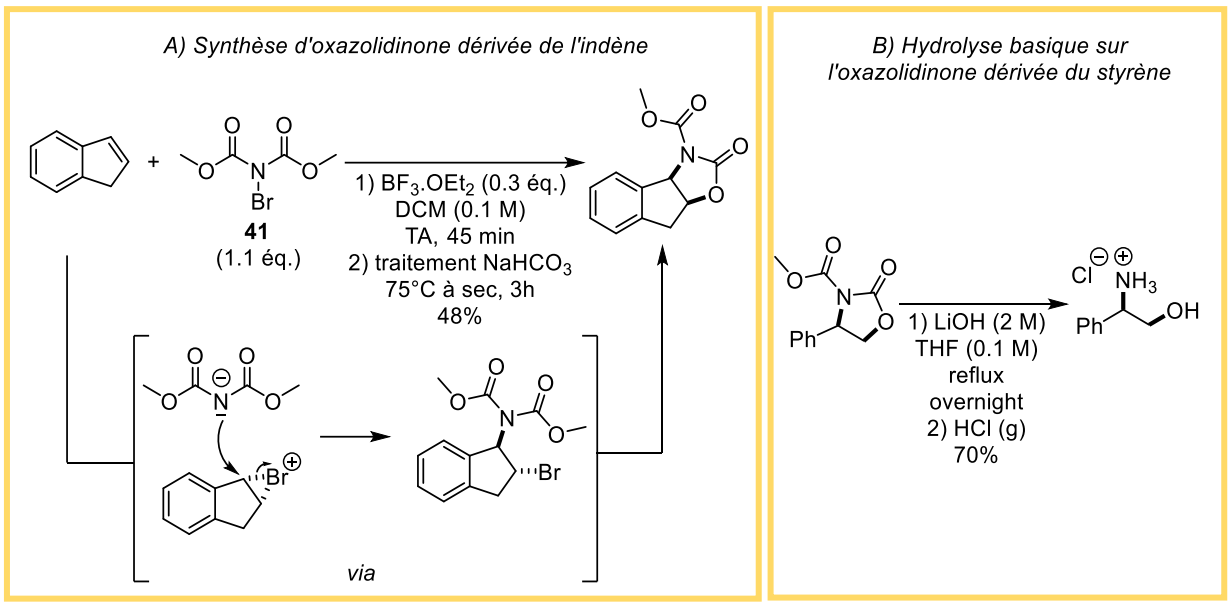


Schéma 106 : Synthèse de l'oxazolidinone à partir de l'indène décrite par Tepe (A) et hydrolyse basique sur l'oxazolidinone dérivée du styrène (B)

- Synthèse du réactif

Sur la base de ces travaux, nous avons voulu mettre en œuvre cette voie en commençant par la synthèse de **41**. Ce dernier est préparé en deux étapes par réaction carbamate de méthyle avec du chlorure d'oxalyle pour générer *in-situ* le carbonisocyanatidate de méthyle. L'ajout de méthanol permet la formation de **42** (Schéma 107 A). La deuxième étape est la substitution de l'atome d'hydrogène par un atome de brome en présence de AcOBr engendré *in situ* avec un sel d'argent et du dibrome. Les auteurs ont obtenu le bromure **41** avec un rendement global de 68 % pour les deux étapes (Schéma 107 B).

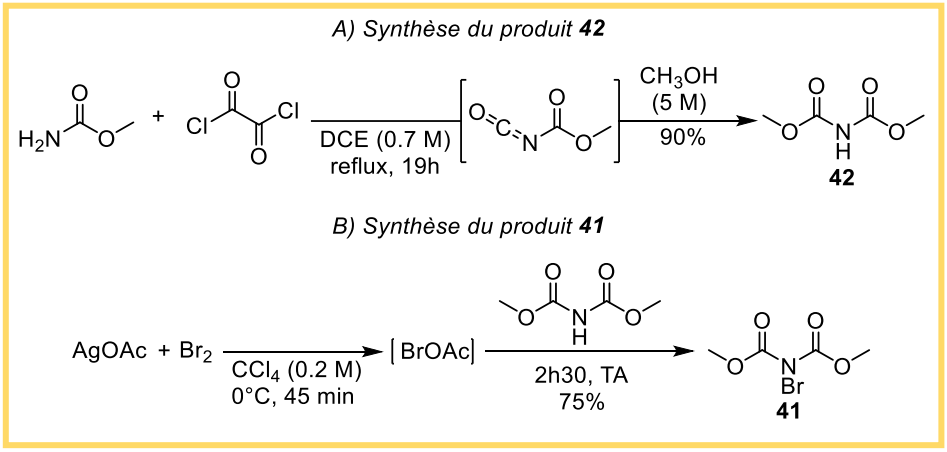


Schéma 107 : Synthèse du « bis-carbamate » **42** (A), synthèse du « bis-carbamate bromé » **41** (B)

La première étape de préparation de **42** a été réalisée avec succès, avec un rendement de 72 % au laboratoire. Cependant, la deuxième étape, de bromation s'est avérée plus laborieuse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15. Le tétrachlorométhane utilisé par les auteurs étant à ce jour interdit à la vente, un screening de solvants a tout d'abord été effectué. Lorsque la réaction est réalisée dans le benzène ou le dichlorométhane, aucune conversion du substrat n'est observée (entrée 1 et 2). L'utilisation de $C_6H_5CO_2Ag$ n'a pas permis une amélioration des résultats (entrée 3).[104] Par la suite, une autre stratégie de synthèse a été appliquée. Elle consiste, dans un premier temps, à introduire une base forte en présence de **42** dans le but de générer l'espèce anionique, puis, d'ajouter un excès d'agent de bromation.[105] Les deux bases qui ont été employées sont KO*t*Bu et NaH (entrées 4 et 5). Malheureusement dans un cas comme dans l'autre le réactif bromé n'a pas pu être synthétisé.

Entrée	Réactifs	Solvant	T(°C)	Résultat
1	AgOAc*, Br_2	Benzène	0 puis TA	Aucune conversion du substrat
2	AgOAc*, Br_2	DCM	0 puis TA	
3	$C_6H_5CO_2Ag$, Br_2	DCM	0 puis TA	
4	1) KO*t*Bu 2) Br_2	DCE	TA	
5	1) NaH 2) Br_2	THF	0 puis TA	

*Réactif apparaissant légèrement gris à la lumière probablement dû à une dégradation

Tableau 15 : Résultats expérimentaux pour la synthèse de **41**

La difficulté d'obtention de **41** nous a contraint d'explorer une autre voie de synthèse.

3.4 Activation de l'oléfine par un iode hypervalent

Nous avons voulu essayer une route synthétique décrite par Hashimoto en 2021, dont le principe est analogue à la précédente.[106] Il s'agit d'une réaction d'amino-oxygénation d'oléfine en présence d'un carbamate nucléophile et d'un agent oxydant, le PIDA. Les auteurs ont décrit cette réaction sur l'indène permettant de fournir le composé oxazolidinone avec un rendement de 67 % (Schéma 108 A). Il est intéressant de noter que les auteurs ont montré la faisabilité d'une hydrolyse acide de l'oxazolidinone dérivée du styrène suivi d'une protection de l'amine. Le rendement de ces 2 étapes est de 69 % (Schéma 108 B).

[104] Candish, L.; Freitag, M.; Gensch, T.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3618-3622.
[105] Gatti, M.; Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Mariz, R.; Drinkel, E.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498-9499.
[106] Wata, C.; Hashimoto, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2021**, *143*, 1745-1751.

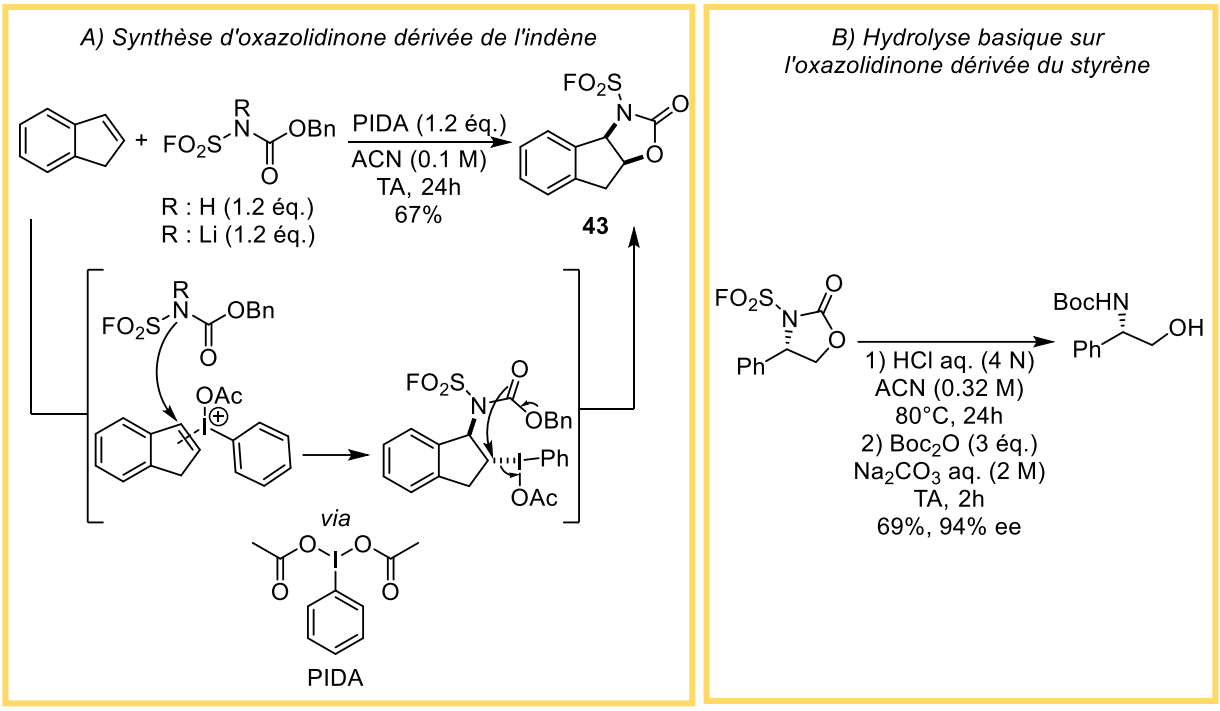


Schéma 108 : Synthèse d'une oxazolidinone à partir de l'indène décrite par Hashimoto (A) et hydrolyse acide suivie d'une protection de l'amine sur l'oxazolidinone dérivée du styrène (B)

- Synthèse des réactifs

Nous avons voulu tester cette approche synthétique en commençant par la préparation des réactifs **44** et **45** nécessaires à la réaction clé. Ces derniers ont été obtenus avec succès par réaction de l'alcool benzylique avec le chlorosulfonyle d'isocyanate dans l'acétonitrile suivie de l'addition de bifluorure de potassium (Schéma 109 A). La deuxième étape est la substitution de l'atome d'hydrogène par un atome de lithium, afin de générer une espèce anionique (Schéma 109 B). Les auteurs ont obtenu les produits **44** et **45** avec un rendement de 95 % pour les deux étapes.

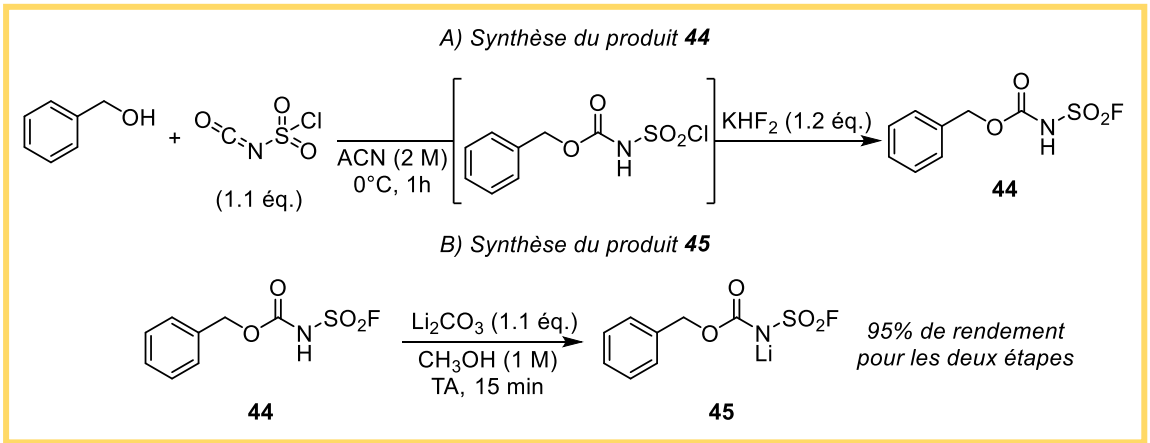


Schéma 109 : Synthèse du carbamate **44** (A) et synthèse du carbamate **45** (B)

Au laboratoire, les deux carbamates **44** et **45** ont été synthétisés avec succès suivant le protocole décrit. Les rendements sont sensiblement similaires avec 81% pour les deux étapes.

En possession des réactifs, un essai sur l'indène dans les mêmes conditions que présenté sur le Schéma 110 a été effectué, le produit attendu **43** a été isolé avec un rendement de 57 %, cohérent avec celui rapporté par les auteurs de 67 %.

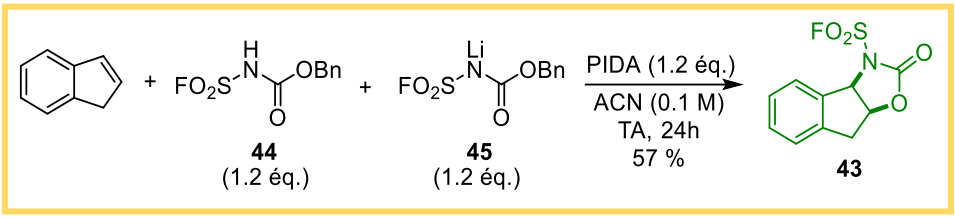


Schéma 110 : Synthèse de l'oxazolidinone sur l'indène dans les conditions de Hashimoto

Après cet essai prometteur, les mêmes conditions ont été appliquées à la xanthone **20**. Les tentatives menées sont regroupées dans le Tableau 16. Les mêmes conditions que celles employées par les auteurs ont été testées, mais aucune conversion du substrat n'a été observée sur le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel (entrée 1). Lorsque le nombre d'équivalents de carbamates **44** et **45** a été doublées et le temps de réaction allongé, le substrat n'est plus visible sur le spectre RMN ^{1}H, seule de la dégradation est constatée (Schéma 111).

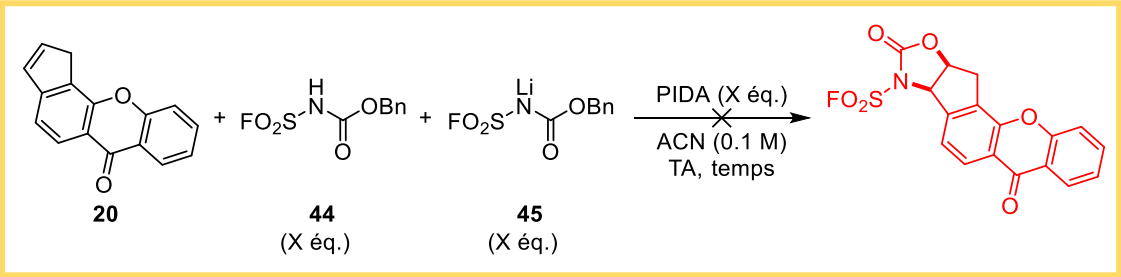


Schéma 111 : Amino-oxygénation one-pot de **20**

Entrée	Nombre d'équivalents			Temps (h)	Résultat
	44	**45**	PIDA		
1	1.2	1.2	1.2	16	Pas de conversion de **20**
2	2.4	2.4	1.5	80	Dégradation, disparition de **20**

Tableau 16 : Résultats expérimentaux de l'amino-oxygénation de **20**

Ces résultats semblent indiquer que la présence du motif xanthone sur l'indène modifie notablement sa réactivité. Nous avons donc continué à rechercher une méthode d'amino-hydroxylation de la double liaison de **20**.

3.5 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison

Dans la continuité des approches précédentes, une amino-oxygénation de la double liaison en employant une urée en qualité de nucléophile, avec un agent oxydant (Selectfluor) et un catalyseur iodé (LiI) a été testée.[107] Dans un premier temps, il y a substitution de l'atome de fluor par l'atome d'iode, ce qui permet la formation d'un pont iodonium avec la double liaison de l'indène. Celui-ci est ouvert par l'urée nucléophile en position benzylique. L'étape suivante est une cyclisation par substitution de l'atome d'iode, qui permet de façon concomitante la régénération du catalyseur iodé. Dans ces conditions, l'oxazoline est obtenue avec un rendement de 61% (Schéma 112).

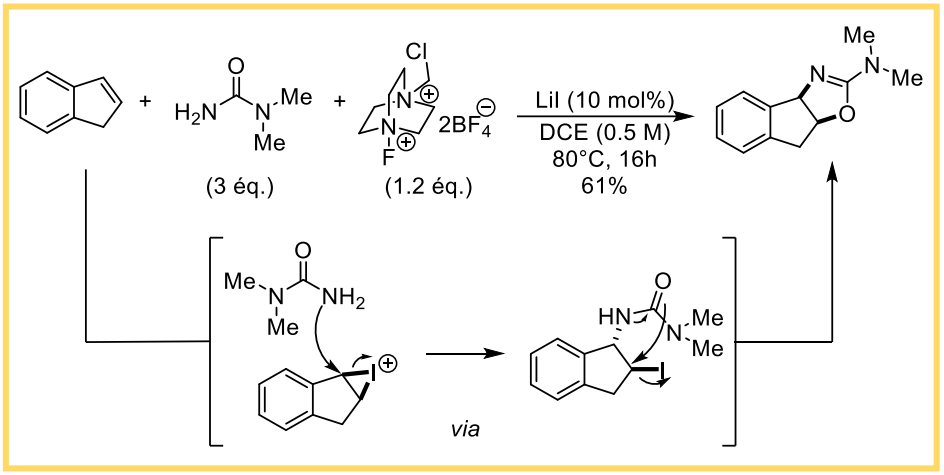


Schéma 112 : Amino-oxygénation de l'indène avec la diméthylurée

- Synthèse du réactif

Bien que le réactif de choix décrit par les auteurs soit la diméthylurée, en raison de disponibilité au laboratoire, nous avons choisi de synthétiser la diéthylurée. Cette dernière est obtenue par réaction de l'urée et de la diéthylamine en présence d'un sel de fer(III) en qualité d'acide de Lewis. Au reflux du toluène pendant 16 heures, le produit **46** a été synthétisé avec un rendement de 76 % (Schéma 113).

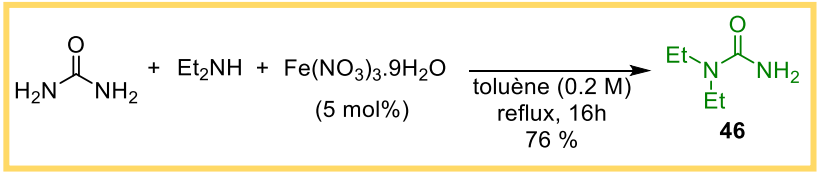


Schéma 113 : Synthèse de la diéthylurée **46**

[107] Wu, F.; Alom, N.-E.; Ariyarathna, J. P.; Naß, J.; Li, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11676-11680.

Un essai sur l'indène a été effectué dans les mêmes conditions et a permis l'obtention du produit désiré **47** avec un rendement de 35 % contre 61 % pour les auteurs. Cependant, une erreur de calcul de la masse molaire a conduit à l'introduction de 1.5 équivalent d'urée **46** (3 équivalents dans la publication). Ce défaut de réactif pourrait être à l'origine de la différence de rendement observée (Schéma 114).

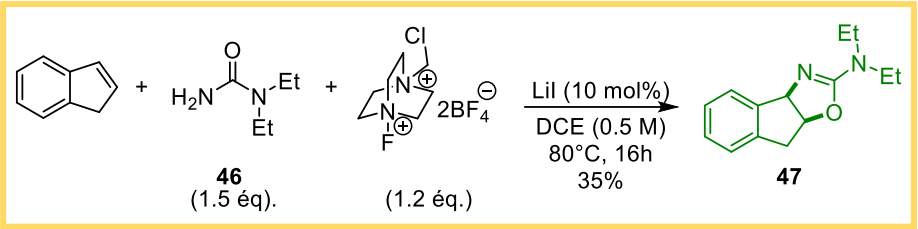


Schéma 114 : Amino-oxygénation one-pot de l'indène

Ce résultat encourageant a été transposé à la xanthone **20.** Dans les conditions équivalentes, aucune conversion du substrat n'a été observée sur le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel (Schéma 115).

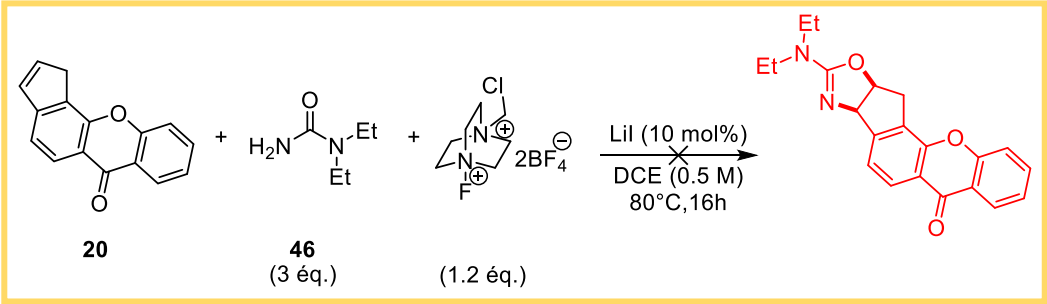


Schéma 115 : Amino-oxygénation one-pot de **20**

Cette nouvelle approche confirme la réactivité particulière de **20** comparativement à l'indène pris pour référence vis-à-vis des réactions d'amino-oxygénation. Il a donc été décidé d'obtenir le motif *cis*-1-amino-2-indanol *via* une stratégie alternative.

3.6 Passage par la réaction de Mitsunobu

Une autre voie de synthèse pour préparer le *cis* amino-indanol **32** a été envisagée. Elle implique l'ouverture de l'époxyde **33** par de l'azoture de sodium pour obtenir le *trans* azido-alcool **48**. Ce dernier est engagé dans une réaction de Mitsunobu permettant l'inversion de configuration de l'atome de carbone portant la fonction hydroxyle. L'ester est par la suite hydrolysé et la fonction azoture hydrogénée en amine primaire conduisant ainsi à l'obtention de l'amino-alcool souhaité (Schéma 116).

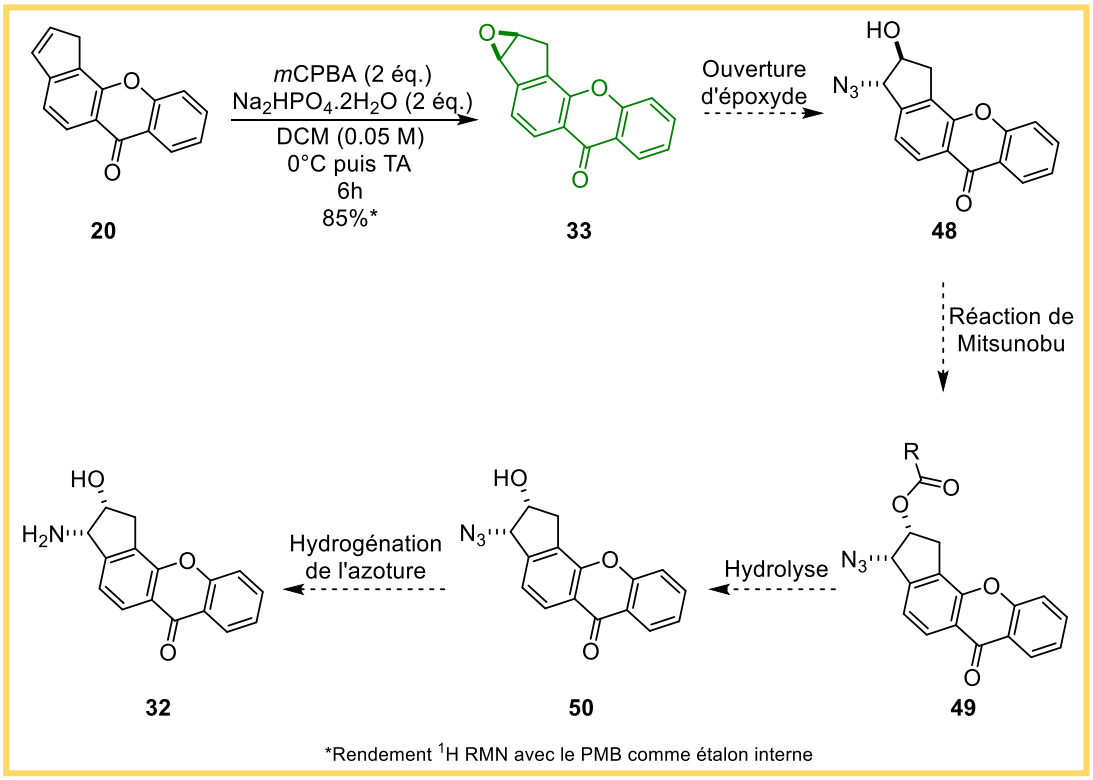


Schéma 116 : Voie de synthèse impliquant la réaction de Mitsunobu

Cette voie synthétique débute par la réaction d'ouverture de l'époxyde **33** en présence d'un excès d'azoture de sodium et de chlorure d'ammonium au reflux d'un mélange EtOH/H_2O. Dans ces conditions, l'azido-alcool **48** est isolé avec un rendement de 63% (Schéma 117).[108]

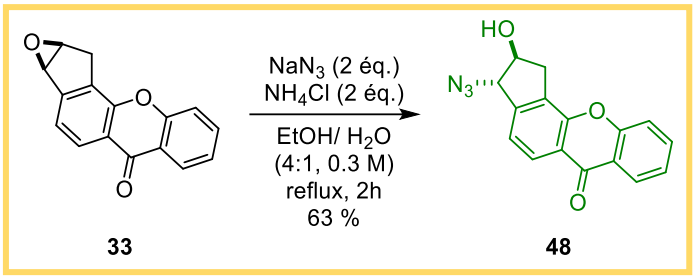


Schéma 117 : Ouverture de l'époxyde **33** par l'azoture de sodium

Après avoir obtenu le motif azido indanol, la réaction de Mitsunobu a été testée. Nous nous sommes dans un premier temps inspiré de conditions décrites dans la littérature.[108] Le composé **48** a été engagé dans les conditions expérimentales présentées sur le Schéma 118. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 17.

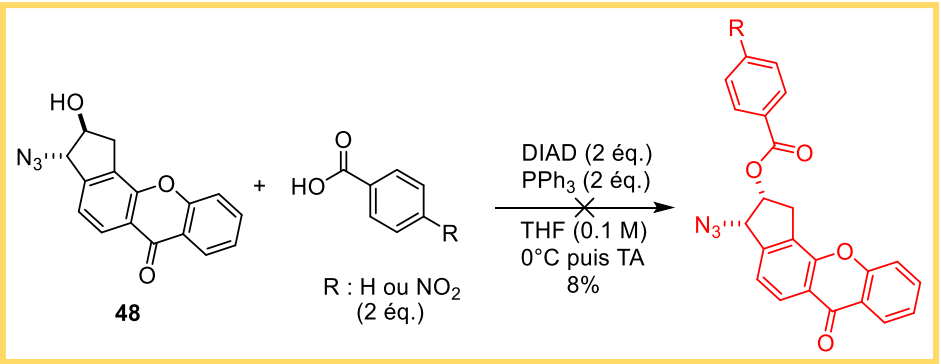


Schéma 118 : Réaction de Mitsunobu sur **48**

Entrée	Nature de R	Résultat
1	NO_2	Produit attendu observé en ^1H, faibles quantités isolées avec des sous-produits non identifiable
2	H	

Tableau 17 : Résultats expérimentaux de la réaction de Mitsunobu sur **48**

Malheureusement, malgré les essais effectués, que ce soit avec l'acide benzoïque ou l'acide *para*-nitro benzoïque, il n'a pas été possible d'isoler le produit souhaité pur avec des rendements satisfaisants excédent 8 %. Pour cette raison cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie.

[108] Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **1996**, *8*, 954-958.

3.7 Changement des propriétés électroniques de la cétone aromatique

L'ensemble de ces résultats sur le dérivé xanthone ainsi que leur comparaison avec ceux obtenus avec l'indène nous a conduit à une réflexion sur l'influence de la nature des propriétés électroniques sur la réactivité. Il semblerait que dans cette série, l'effet attracteur de la cétone aromatique située en para de la double liaison ait un effet inhibiteur (Schéma 119).

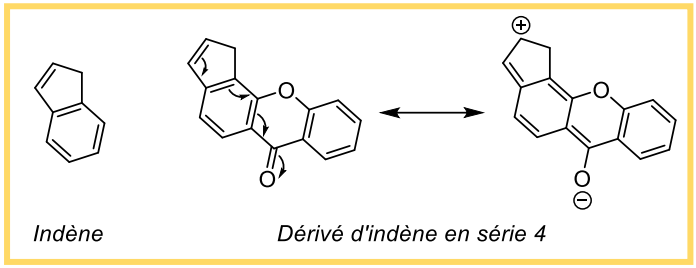


Schéma 119 : Effet électronique de la cétone aromatique sur le dérivé d'indène en série 4

Dans le but de répondre à ces interrogations et poursuivre la synthèse de la molécule cible, il a été envisagé de modifier **20** afin de supprimer les effets électroniques de la cétone aromatique soit en passant par une étape de réduction en alcool **51** soit par une protection sous la forme d'un cétal **52** (Schéma 120).

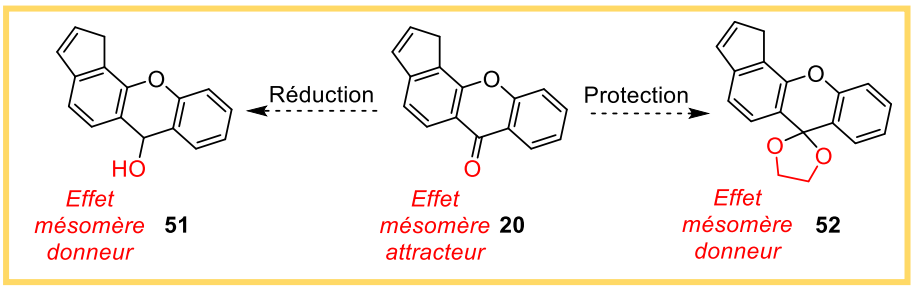


Schéma 120 : Stratégies pour supprimer les effets électroniques de la fonction carbonyle

Les essais de réductions effectués sont rassemblés dans le Tableau 18. Dans un premier temps, une tentative de réduction par le $NaBH_4$ a été menée, dans un mélange EtOH / DCM à 0°C puis à TA mais aucune conversion du substrat n'a été observée (entrée 1). Lorsque la même réaction est effectuée au reflux du mélange de solvants, le même résultat est obtenu (entrée 2). Le recours à un réducteur plus fort, le $LiAlH_4$, à 0 ºC dans le THF n'a pas permis la conversion du substrat. Lorsque le mélange est porté au reflux, la formation d'un mélange complexe est observée sur le spectre RMN ^1H du mélange brut réactionnel (entrée 3) (Schéma 121).

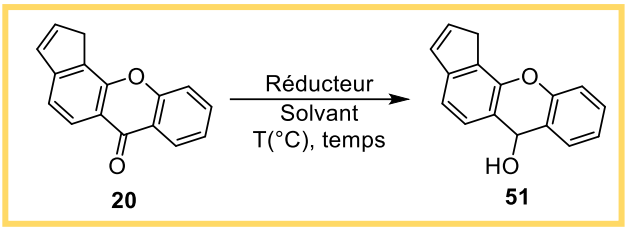


Schéma 121 : Réduction de la cétone aromatique

Entrée	Réactif	Solvant	T (°C)	Résultats
1	$NaBH_4$	EtOH/ DCM	0 puis TA	Aucune conversion du substrat
2	$NaBH_4$	EtOH/ DCM	reflux	
3	$LiAlH_4$	THF	0 puis reflux	Mélange complexe et dégradation observée

Tableau 18 : Résultats expérimentaux pour l'étape de réduction de **20**

En parallèle, la protection de la fonction cétone en cétal a été effectuée suivant les conditions réactionnelles présentées sur le Schéma 122.[109] La réaction est conduite dans l'éthylène glycol en qualité de réactif et de solvant accompagné d'orthoformiate d'éthyle afin de piéger les molécules d'eau formées au cours de la réaction. Après 48 heures de réaction à température ambiante l'analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel montre que le produit **52** est formé. Cependant, lors de la purification sur gel de silice, le groupement carbonyle est déprotégé régénérant ainsi le substrat **20**. L'instabilité de **20** vis-à-vis d'un environnement faiblement acide ne nous a pas incité à poursuivre dans cette voie. Pour cette raison, une nouvelle voie de synthèse a été explorée.

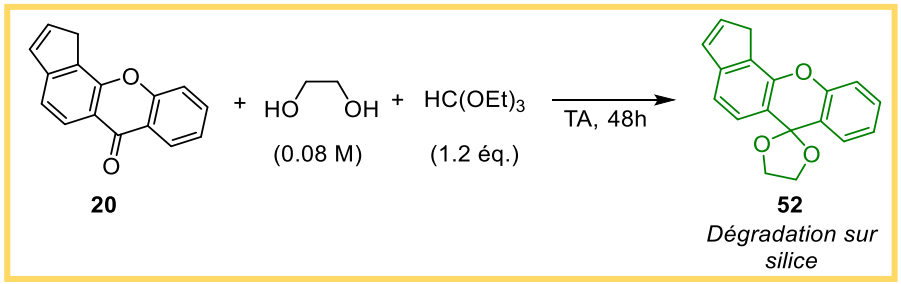


Schéma 122 : Protection de la fonction cétone par un groupement cétal

[109] Dong, J.-L.; Yu, L.-S.-H.; Xie, J.-W. *ACS Omega* **2018**, *3*, 4974-4985.

4. Préparation du motif dérivé d'amino-indanol en configuration *trans* **53**

Les difficultés de synthèse rencontrées lors de la préparation du *cis* amino-indanol **32** nous ont incitées à explorer une voie de préparation de l'oxazoline passant par le *trans* amino-indanol **53**. La stratégie est décrite sur le Schéma 123. Cette approche permet d'obtenir soit le *cis* amino-indanol **32** soit l'oxazoline **55** en fonction de la substitution de l'amide. Cette dernière est alors obtenue par une réaction d'amidation du *trans* amino-indanol. La réaction de cyclisation par l'atome d'oxygène de l'amide permet la formation de l'oxazoline concomitante à l'inversion de configuration de l'alcool. L'oxazoline peut alors être hydrolysée pour libérer le *cis* amino-indanol **32** ou être directement utilisée comme ligand en fonction de la nature du groupement R (cas de **54**).

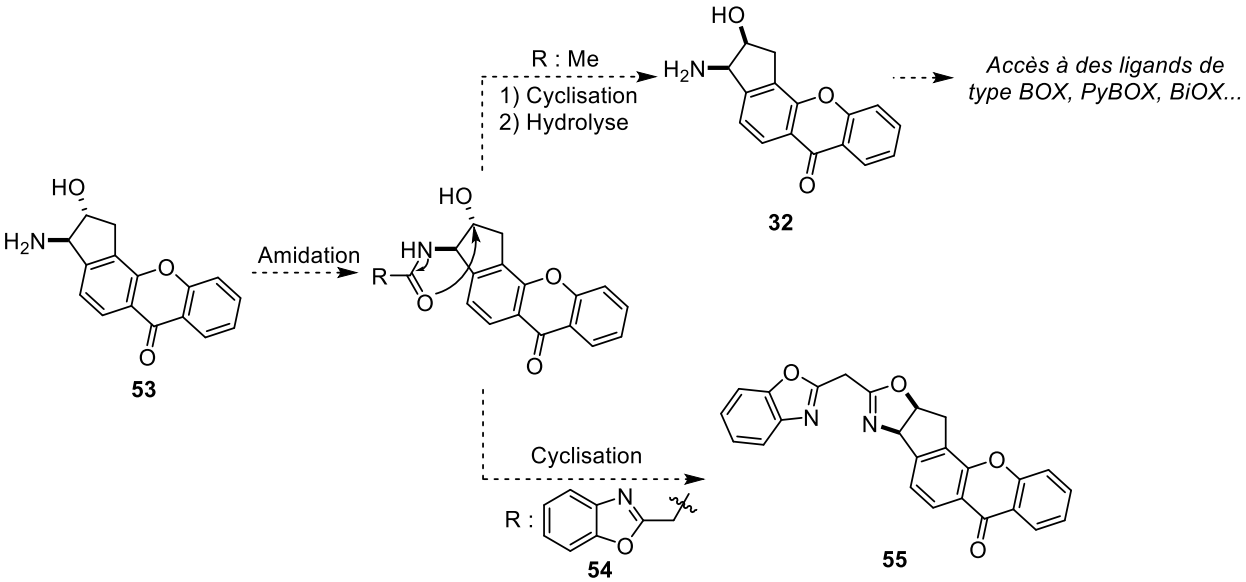


Schéma 123 : Synthèse d'oxazoline à partir d'un dérivé de *trans* amino-indanol **53**

4.1 Synthèse du *trans* amino-indanol **53**

La voie de synthèse présentée ci-dessus, nécessite la préparation du *trans* amino-indanol **53**. L'hydrogénation de l'azoture **48** dans un autoclave sous pression d'hydrogène catalysée par du palladium sur charbon a permis l'obtention de **53** avec un rendement de 90 % (Schéma 124).[110]

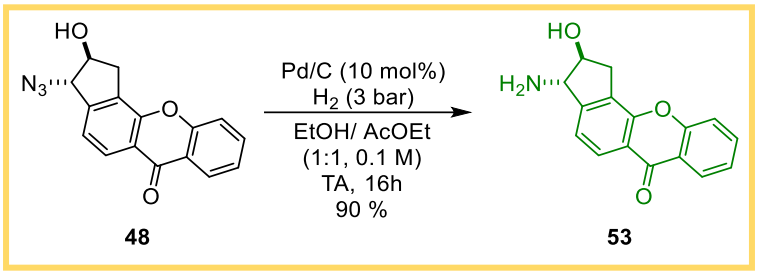


Schéma 124 : Hydrogénation de **48**

4.2 Amidation de l'amine primaire **53**

Nous avons mis en œuvre cette stratégie de synthèse en commençant par l'acétylation de **53** (Schéma 125).

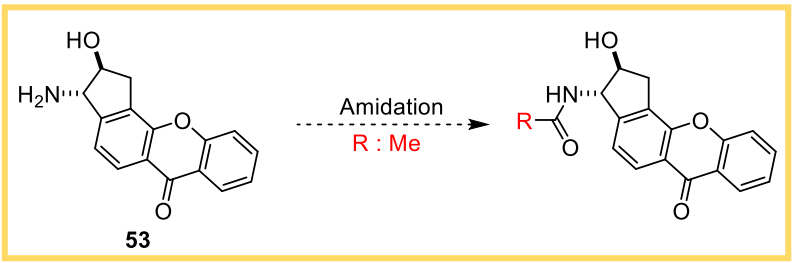


Schéma 125 : Réaction d'amidation de **53**

Afin d'effectuer des tests pour cette réaction, nous avons utilisé comme substrat modèle d'amino-indanol le (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol pour s'affranchir des longues et nombreuses étapes de synthèse pour parvenir à **53**. Dans la littérature des réactions d'amidations dans des conditions douces ont été décrites avec de l'acide thioacétique en présence de dioxygène à température ambiante.[111] Ces conditions ont été testées sur le substrat modèle, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 60 % (Schéma 126).

[110] Ghosh, A.K.; Kincaid, J.F.; Haske, M.G. *Synthesis* **1997**, *5*, 541-544.
[111] Tang, L.; Matuska, J.H.; Huang, Y-H.; He, Y-H.; Guan, Z. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2570-2572.

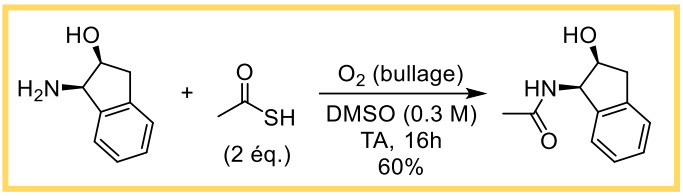


Schéma 126 : Amidation du (1*R*, 2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol par l'acide thioacétique

Cet essai encourageant a été transposé au substrat d'intérêt **53**. Cependant, un mélange complexe non exploitable a été observé sur le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel (Schéma 127).

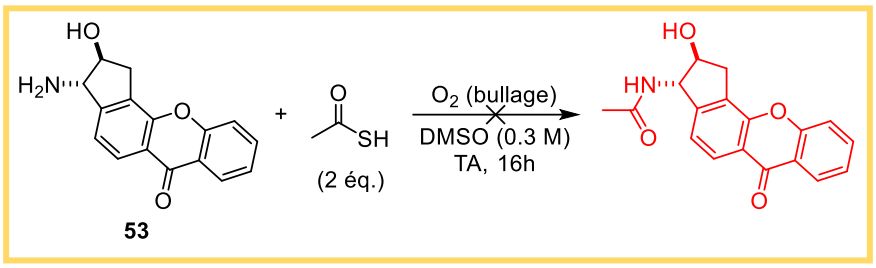


Schéma 127 : Amidation de **53** par l'acide thioacétique

Après cet échec, nous avons décidé d'explorer le deuxième axe, dans lequel R est un dérivé du benzoxazole (Schéma 128).

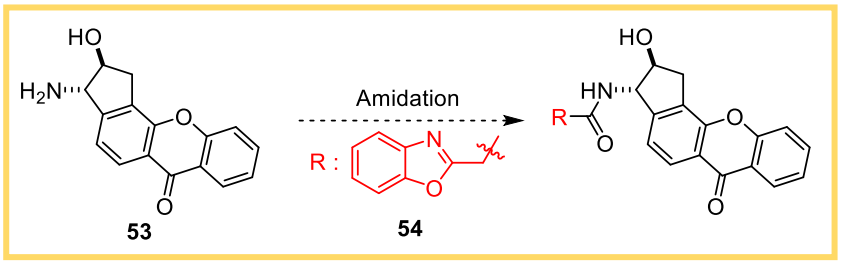


Schéma 128 : Réaction d'amidation de **53**

Pour mettre en place cette stratégie d'amidation directe, le substrat modèle choisi est le 2-amino-3-phényl-1-propanol **56** (Schéma 129 A), l'agent acylant est le sel de carboxylate **57** (Schéma 129 B), une large gamme d'agents de couplage ont été sélectionnés (Schéma 129 C).

Nous avons choisi de synthétiser l'amide dérivé du benzoxazole **54** afin de conduire après cyclisation au ligand BOX dissymétrique **55** afin d'obtenir le système le plus simplifié possible. C'est-à-dire une seule cétone aromatique et une structure relativement plane. Tout cela dans le but de réaliser une preuve de concept.

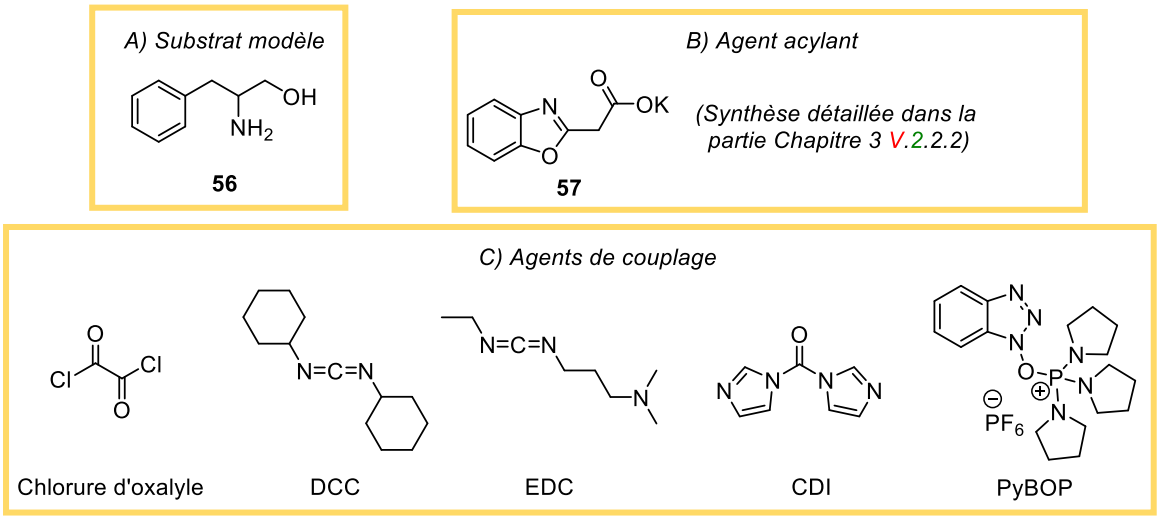


Schéma 129 : Substrat modèle étudié (A), Agent acylant (B), Agents de couplage (C)

Plusieurs essais de couplage ont été réalisés entre l'amino-alcool modèle **56** et le carboxylate de potassium **57** (Schéma 130) dont les résultats figurent dans le Tableau 18.

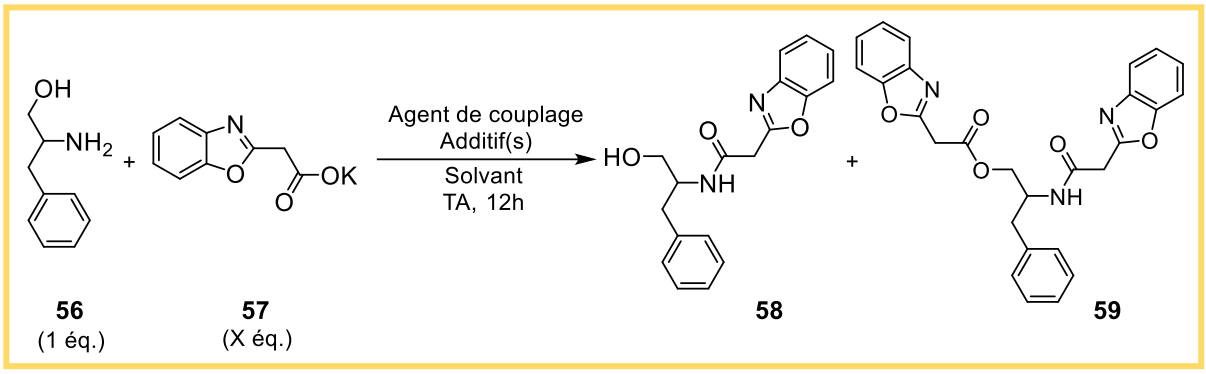


Schéma 130 : Optimisation de la réaction de couplage avec **56**

Entrée	Agent de couplage	Solvant	Additif(s)	Rendement (%)	
				58	**59**
1	Chlorure d'oxalyle (1.3 éq.)	DCM	DMF (0,1 éq.)	-	
2	DCC (1.2 éq.)	DCM	Acide pivalique (1 éq.) NEt_3 (1.2 éq.)	-	
3	EDC (1 éq.)	MeCN	CSA (1.2 éq.) DMAP (1 éq.) DIPEA (5 éq.) HOBt (0.1 éq.)	36	23
4	EDC (1 éq.)	DMF	CSA (1.2 éq.) DMAP (1 éq.) DIPEA (5 éq.) HOBt (0.1 éq.)	31	-
5	EDC (1 éq.)	MeCN	DMAP (1 éq.) HOBt (0.1 éq.)	17	
6	EDC (1 éq.)	DMF	DMAP (1 éq.) HOBt (0.1 éq.)	21	
7	CDI (1 éq.)	THF	-	-	
8	PyBOP (3 éq.)	DCM	DIPEA (6 éq.)	41	

Tableau 18 : Résultats expérimentaux de la réaction d'amidation de **56**

La réaction entre le chlorure d'oxalyle et le carboxylate de potassium **57** n'a pas permis de former le chlorure d'acyle correspondant (entrée 1). Avec le DCC comme agent de couplage (entrée 2), aucun produit n'a été formé, la dégradation du substrat a été constatée. Par la suite, c'est l'agent de couplage EDC qui a été testé (entrées 3 à 6). Il a été possible de mettre en évidence (l'entrée 3) la formation du produit d'amidation **58** et du produit résultant de l'amidation et de l'estérification **59** avec des rendements non négligeables. Dans l'entrée 4, le solvant a été remplacé par du DMF permettant uniquement l'obtention du produit d'amidation. Les essais des entrées 5 et 6 ont été réalisés afin de confirmer la nécessité de la présence de certains additifs dans la réaction. La suppression de CSA et de DIPEA a entrainé une baisse du rendement. De plus, d'après l'analyse RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel, une grande partie du substrat n'a pas réagi. Le CDI a aussi été employé en tant qu'agent de couplage (entrée 7). Les résultats montrent que le substrat n'a pas réagi. Cette réaction n'a pas été approfondie davantage. Le PyBOP a été utilisé dans la réaction de couplage (entrée 8). Le produit d'amidation **58** a été isolé avec un rendement de 41 %.

Les conditions de l'entrée 8 ont été appliquées au substrat d'intérêt **53** mais n'ont pas permis de réaliser la transformation souhaitée puisque le spectre RMN ^{1}H permet d'identifier le produit d'estérification (Schéma 131).

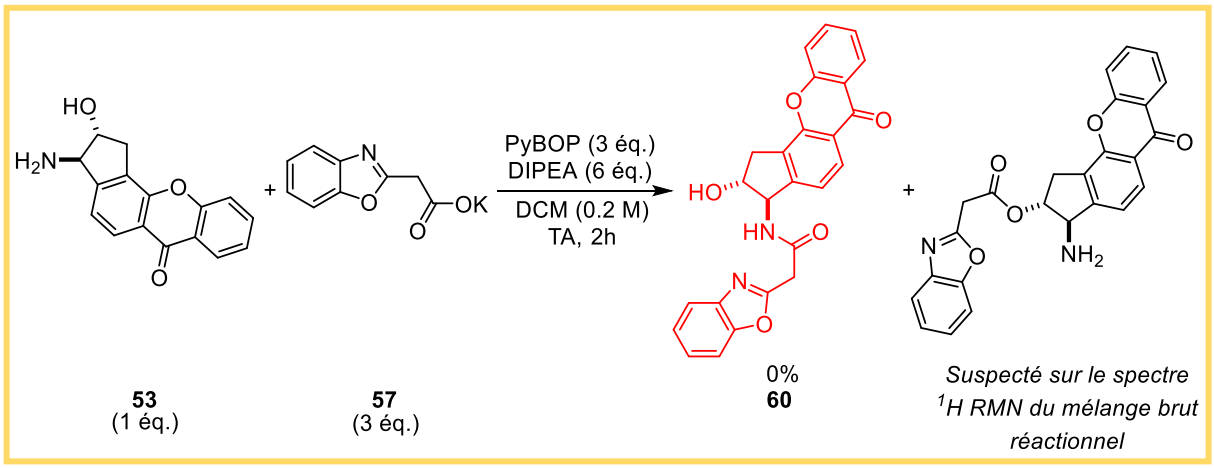


Schéma 131 : Réaction de couplage entre **53** et **57**

Il semble que dans ce cas l'amidation en présence de l'alcool ne soit pas possible. Pour contourner cet écueil, une étape de protection de l'alcool **53** avec un groupement *tert*butyldiméthylsilane (TBDMS) a été effectuée puis la fonction azido a été hydrogénée. Cette séquence a conduit à l'obtention du produit **62** avec un rendement global de 42 % pour les deux étapes (Schéma 132).[112]

[112] Yu, M.; Wang, F.; Yao, S.; Zang, Y.; Dai, C.; Liang, Y.; Zhang, M.; Gu, L.; Zhu, H.; Zhang, Y. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2219-2225.

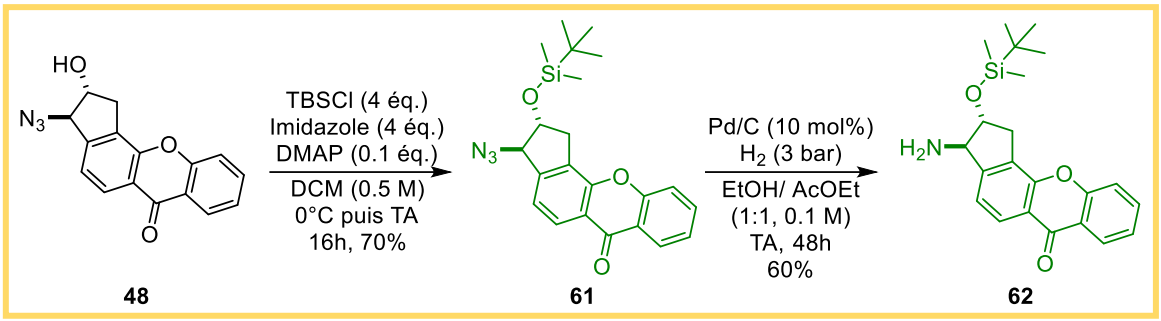


Schéma 132 : Synthèse de l'amine **62**

Un nouvel essai d'amidation sur **62** a été effectué dans les conditions précédentes et a abouti à l'obtention de **63** avec un rendement de 76 % (Schéma 133).

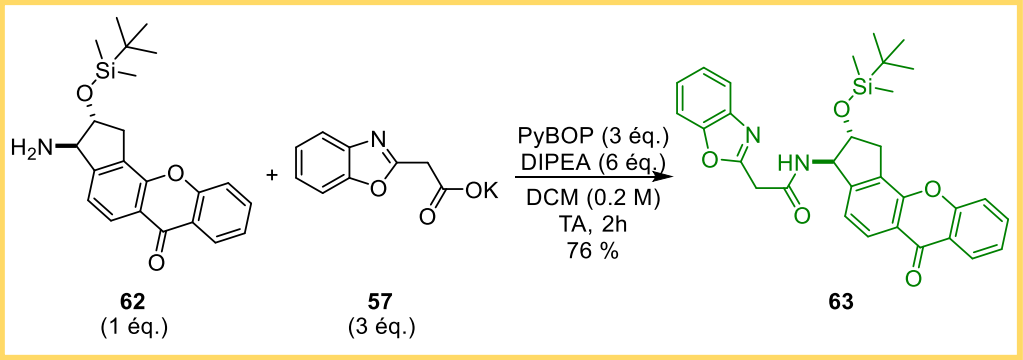


Schéma 133 : Réaction de couplage entre **62** et **57**

Faute de temps, il n'a pas été possible de terminer cette synthèse. Pour arriver à son terme, il est nécessaire d'effectuer la déprotection de l'alcool puis d'initier la cyclisation pour former l'oxazoline.

5. Bilan de la synthèse en série 4

Un résumé de la synthèse multi-étapes en série 4 est représenté sur le Schéma 134.

Cette voie de synthèse commence par la réduction de la 4-hydroxyindanone par $NaBH_4$, le produit correspondant a été obtenu avec un rendement de 89 %. Puis, le diol **23** a été engagé dans une réaction de S_NAr avec le 2-fluorobenzaldéhyde en présence d'une base carbonatée pour former **30** avec un rendement de 75 % après purification. La fonction aldéhyde a été oxydée sélectivement par la réaction de Pinnick en acide carboxylique. **22** a été isolé avec un rendement de 90 %. L'alcool benzylique a été déshydraté en présence d'une quantité catalytique d'APTS pour former le dérivé d'indènique **21** avec un rendement de 87 %. La cétone aromatique **20** a été obtenue par réaction de Friedel-Crafts sur **21** dans un mélange TFA/ TFAA/ DCM. La double liaison a été oxydée par le *m*CPBA pour former le produit **33**. L'époxyde est ouvert par de l'azoture de sodium, le *trans* azido-alcool **48** a été isolé avec un rendement de 63 %. La fonction alcool est protégée avec un groupement silylé avec un rendement de 70 %. Le motif azoture est par la suite hydrogéné sous pression en amine primaire en présence d'un catalyseur palladié. L'amine primaire **53** a été formée et isolée avec un rendement de 60 %. L'acylation de cette dernière en présence du sel de carboxylate **57**, de l'agent de couplage PyBOP et de la base de Hünig permet d'obtenir le produit d'amidation **63** avec un rendement de 76 %.

Sur ces dix étapes, le rendement global est de 8 %, applicable à l'échelle du gramme.

Dans les perspectives liées à cette synthèse, il sera nécessaire d'effectuer la déprotection de la fonction alcool puis d'initier la cyclisation pour former l'oxazoline afin d'obtenir le ligand final.

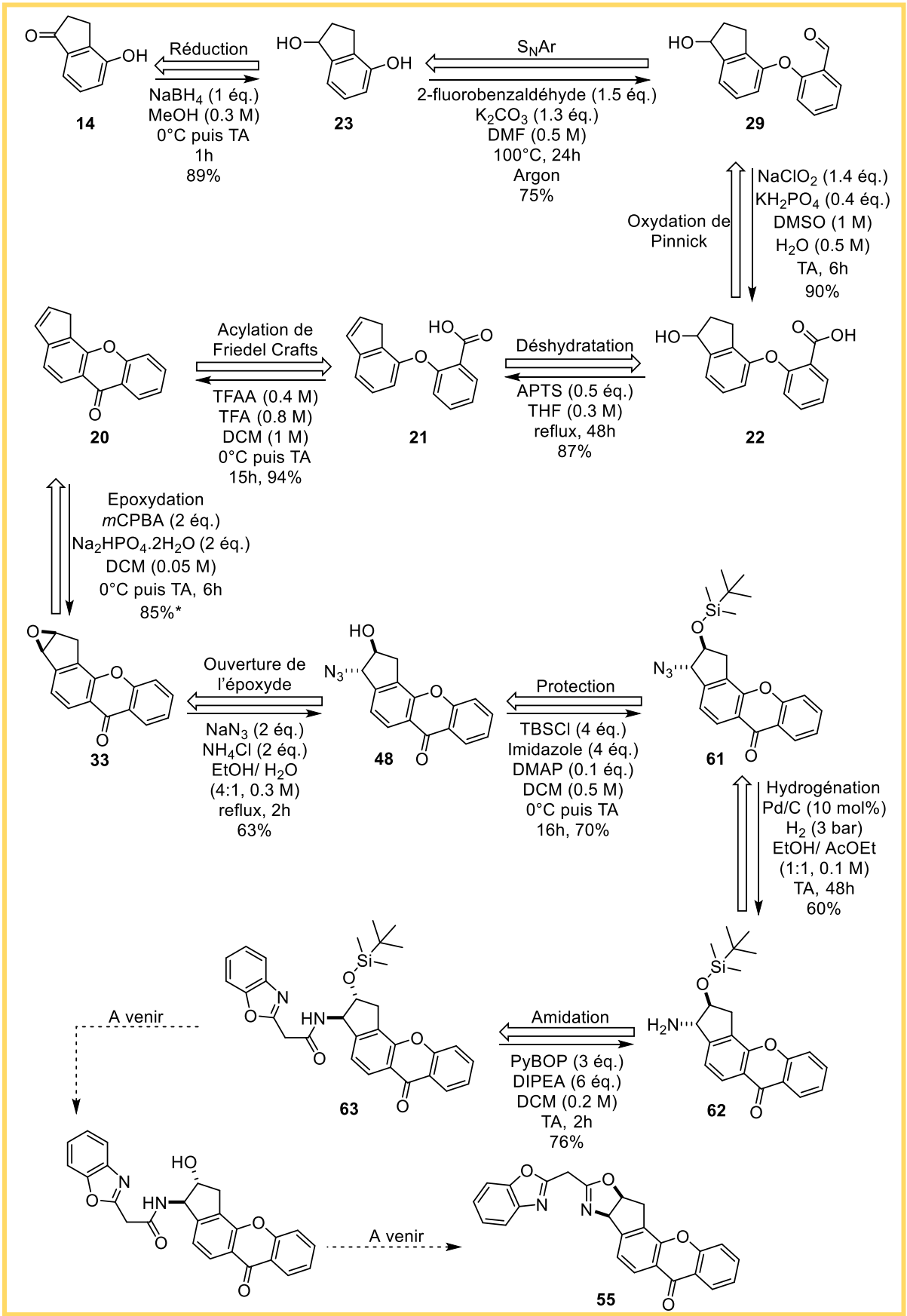


Schéma 134 : Bilan de la stratégie de synthèse pour accéder à la bis-oxazoline **55**

III. Synthèse de la série 5

1. Plan rétrosynthétique

Comme pour la série 4, le ligand cible, présenté sur le Schéma 135, peut provenir du 1-amino-2-indanol **17**. Le précurseur commun aux différentes stratégies d'obtention de ces dérivés amino-alcool *cis* ou *trans* est le composé indènique **64**. Ce dernier peut être obtenu à partir de la cétone **65** par réaction de réduction de la cétone puis d'élimination de l'alcool. La cétone aromatique résulte d'une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire de **66**. La liaison éther bis-arylique de **66** est le produit d'une substitution nucléophile aromatique entre **16** et un dérivé aromatique fluoré porteur d'un groupement électroattracteur en position *ortho*.

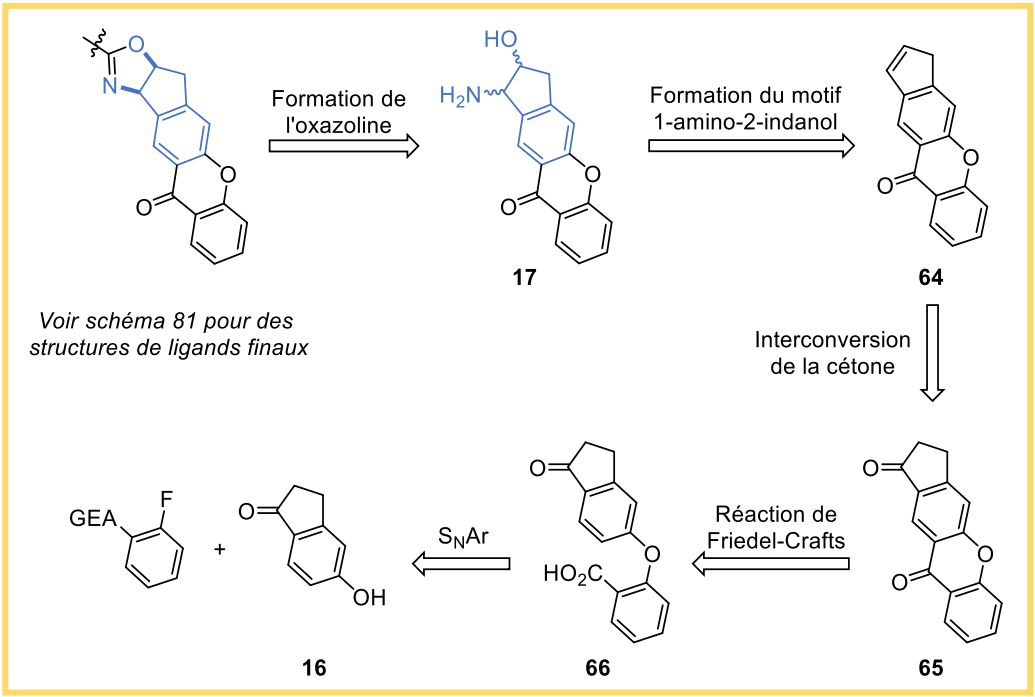


Schéma 135 : Plan rétrosynthétique de la série 5

2. Synthèse de l'intermédiaire cyclique **64**

2.1 Formation de la liaison éther *bis*-arylique par S_NAr sur **16**

La première étape est la formation de la liaison éther bis-arylique représentée en rouge sur le Schéma 136 lors d'une réaction de S_NAr.

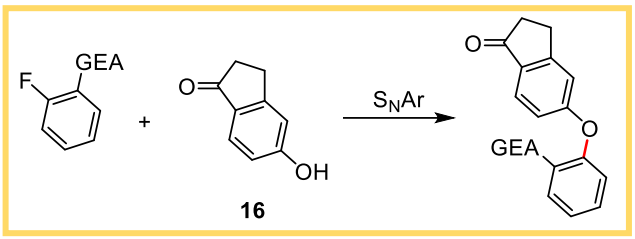


Schéma 136 : Formation de la liaison éther bis-benzylique C(sp^2)-O en série 5

Le 2-fluoromethylbenzoate **67** a été choisi comme partenaire réactionnel pour effectuer un travail d'optimisation pour la réaction de S_NAr. Dans un premier temps, la réaction a été effectuée dans le DMF à 150ºC, en présence de K_2CO_3 (entrée 1). Ces conditions ont conduit à la formation majoritaire de l'éther méthylique **69** avec un rendement de 75 % et du composé cible **68** avec un rendement de 22 %. L'hypothèse de la formation du sous-produit est qu'une hydrolyse partielle de l'ester a permis de générer un équivalent de méthylate de potassium, capable de réagir sur l'éther arylique **68** par une réaction de S_NAr. Par conséquent, cette réaction a été reproduite en présence de tamis moléculaire 4 Å dans le DMF anhydre, mais aucune amélioration n'a été constatée. L'abaissement de la température de la réaction à 120 ºC permet une diminution de la formation du sous-produit et une augmentation de la formation de **68** avec un ratio de 1.35/1. Enfin, lorsque la réaction est effectuée à 100 ºC, aucune réaction n'a lieu (entrée 3) (Schéma 137).

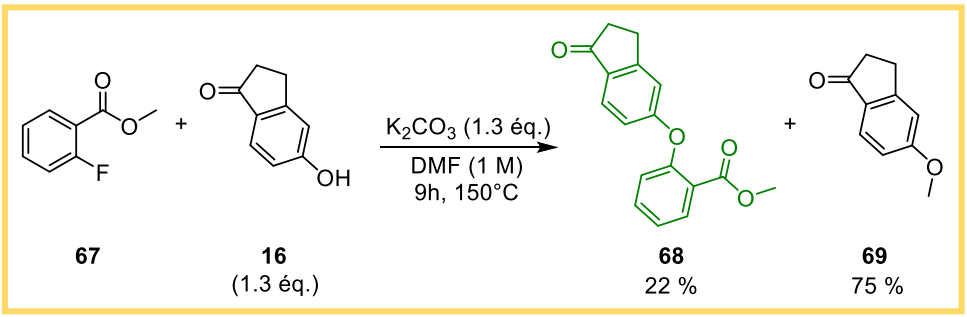


Schéma 137 : Réaction entre le 2-fluorobenzoate **67** de méthyle et la 5-hydroxyindanone **16**

Entrée	T(°C)	Rendement (%)	
		68	**69**
1	150	22	75
2[1]	120	57	43
3	100	0	0

[1] Essai réalisé dans le DMF anhydre avec du tamis moléculaire

Tableau 19 : Résultats expérimentaux de l'effet de la température sur la proportion de produits obtenus

D'après ces résultats, et avec l'objectif de limiter la formation de **69**, deux stratégies synthétiques ont été imaginées. La première est de convertir la 5-hydroxyindanone en un produit moins réactif afin d'éviter des réactions parasites de type S_NAr. La seconde est de modifier le dérivé aromatique fluoré pour limiter la formation d'alcoolate dans le milieu.

2.2 Modification de la 5-hydroxyindanone

La première approche consiste à convertir la 5-hydroxyindanone (**16**) en 5-hydroxyindène par réduction puis élimination de l'alcool (Schéma 138).

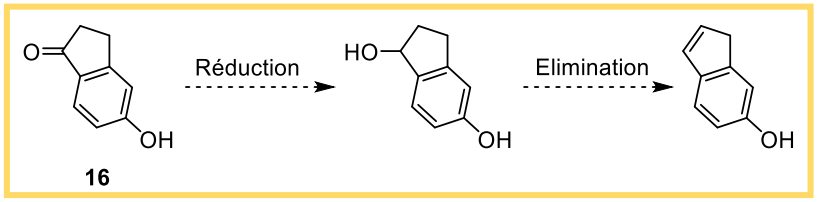


Schéma 138 : Conversion de la 5-hydroxyindanone (**16**) en 5-hydroxyindène en deux étapes

La première étape a été mise en œuvre avec deux réducteurs ($NaBH_4$ et DIBAL-H), cependant au travers de ces deux essais aucune conversion de la 5-hydroxyindanone **16** n'a été observée (Schéma 139 et Tableau 20).

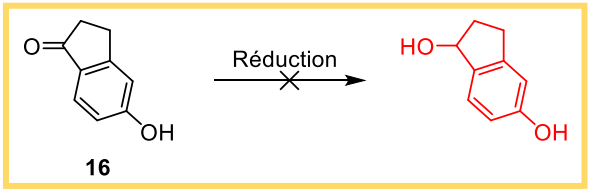


Schéma 139 : Essai de réduction de la 5-hydroxyindanone **16**

Entrée	Réducteur	Conditions	Résultats
1	$NaBH_4$ (2 éq.)	MeOH (0.1 M), 0°C puis TA	Aucune conversion de **16**
2	DIBAL-H (2 éq.)	THF (0.1 M), -78°C puis TA	

Tableau 20 : Résultats expérimentaux de la réduction de la 5-hydroxyindanone

La réactivité particulière de ce dérivé, peut s'expliquer par la délocalisation du phénate vers le carbonyle situé en position *para*, ce qui a un effet désactivant de vis-à-vis du réducteur (Schéma 140).

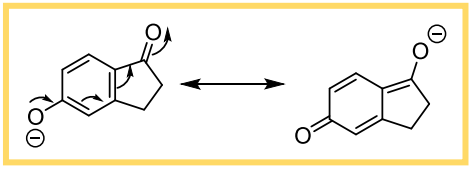


Schéma 140 : Forme mésomère du phénate

Afin d'atténuer cet effet, la fonction alcool a été protégée par un groupement *tert*butyldiméthylsilane (TBDMS) avec un rendement quantitatif.[113] L'addition d'un équivalent de $LiAlH_4$ sur l'indanone protégée dans le THF à -78 ºC a conduit à l'obtention de l'indanol correspondant **71** avec un rendement de 68 %. Cependant, la déprotection du groupement TBDMS avec le TBAF n'a pas permis de libérer le phénol. En parallèle, il a été essayé de former sans succès la double liaison par élimination de l'alcool *via* la formation d'un intermédiaire mésylate. Lors de ces deux essais, les spectres RMN ^1H des mélanges bruts réactionnels étaient complexes avec plusieurs produits non identifiés accompagnés de produits de dégradation (Schéma 141).

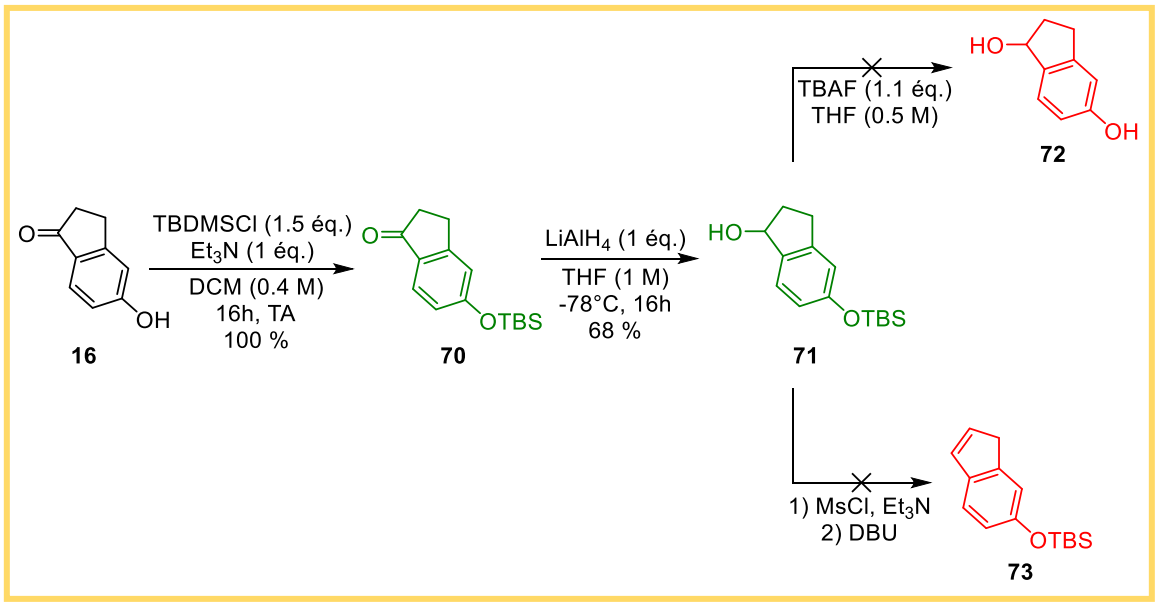


Schéma 141 : Stratégie de modification **16**

Parallèlement, des tentatives de protection de la fonction cétone sous forme de cétal ont été effectuées suivant les conditions présentées sur le Schéma 142. Malheureusement, ces deux essais n'ont pas permis de réaliser la transformation souhaitée, le substrat reste inchangé.

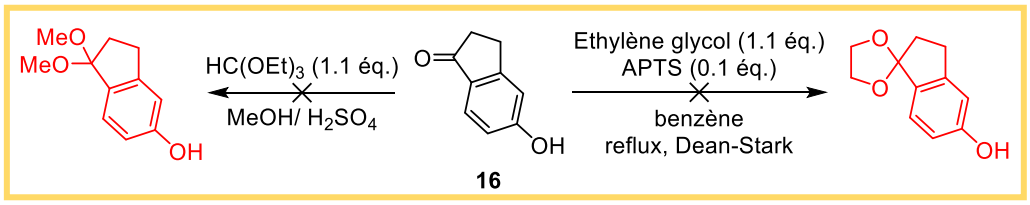


Schéma 142 : Essais de protection de la fonction cétone de la 5-hydroxyindanone

[113] Bauer, R.; Wenderski, T.; Tan, D. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21-29.

L'ensemble de ces résultats montre la difficulté d'appréhender la réactivité de la 5-hydroxyindanone. Par conséquent, nos efforts se sont concentrés sur le second partenaire de la S_NAr.

2.3 Modification du dérivé aromatique fluoré

Le deuxième axe envisagé consiste en la modification du dérivé aromatique fluoré. Dans un premier temps, nous avons souhaité modifier la nature de l'ester mis en jeu, en remplaçant l'ester méthylique par un ester isopropylique. En effet, ce dernier étant plus encombré et moins nucléofuge, il est moins susceptible de former de l'alcoolate dans le milieu. L'ester **74** est obtenu avec un rendement de 67 % par transestérification de **67** dans un mélange *i*PrOH : acétone en présence d'un excès de $NaBH_4$ (Schéma 143).

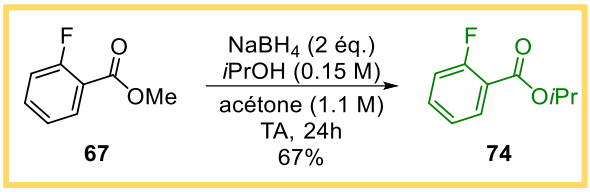


Schéma 143 : Transestérification du 2-fluorobenzoate de méthyle

L'ester **74** a été engagé dans une première réaction de S_NAr dans le DMF porté à 150 °C en présence d'un excès de K_2CO_3 (Schéma 144). Dans ces conditions, le produit **75** a été isolé avec un rendement de 40 % (entrée 1). L'abaissement de la température à 120°C conduit à un rendement similaire (entrée 2). Encouragés par ces résultats, une montée en échelle (entrée 3) a été effectuée, mais une chute du rendement à 11 % a été constatée. Le suivi par RMN ^1H de cette réaction met en évidence une dégradation de la 5-hydroxyindanone après quelques heures. Une expérience de contrôle a montré que lorsque la 5-hydroxyindanone est portée à 150°C dans du DMF pendant 12 heures, elle disparait pour laisser la place à un produit de dégradation non identifié.

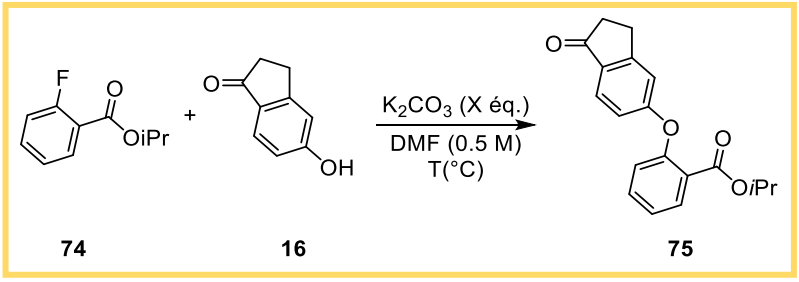


Schéma 144 : Réaction de S_NAr entre **74** et **16**

Entrée	Nombre d'équivalents			Échelle **16** (mg)	T (°C)	Rendement (%)
	74	**16**	K_2CO_3			
1	1	1.3	1.3	200	150	40
2	1	1.3	1.3	200	120	46
3	1	1.3	1.3	1000	120	11

Tableau 21 : Résultats expérimentaux de la réaction de S_NAr entre le 2-fluoro benzoate d'isopropyle et la 5-hydroxyindanone

Afin de contourner cette limitation, il a été décidé d'augmenter la réactivité du réactif fluoré en utilisant le 2-fluorobenzonitrile **24**. Ce choix a été fait car la fonction nitrile est plus électroattractrice que la fonction ester ce qui permettra d'abaisser la température du milieu réactionnel et donc d'augmenter la durée de vie de l'indanone **16**. Par ailleurs, l'hydrolyse de la fonction nitrile permettra d'accéder à la fonction acide carboxylique. Plusieurs tests ont été effectués dans des conditions similaires et sont résumés dans le Tableau 22 (Schéma 145).

Le premier essai a été effectué en présence de K_2CO_3 dans le DMF à 90°C, **76** a été obtenu avec un rendement de 50 % (entrée 1). Lorsque la température a été baissée de 10°C une baisse de rendement est observée (entrée 2). Une augmentation de la température à 100°C permet d'isoler le produit avec un rendement de 94 % (entrée 3).

Lors de ce travail d'optimisation, plusieurs bases ont été testées. L'utilisation de NaH, à 80°C dans le DMF a conduit à l'isolation du produit avec un rendement de 50 % (entrée 4). Cependant, avec *t*BuOK aucune réaction n'est observée (entrée 5). Les conditions de l'entrée 3 ont été reproduite à plus grande échelle et un rendement de 70 % a été obtenu (entrée 6). Pour éviter une trop grande chute de rendement, une synthèse par batchs de 1.20 g de 5-hydroxyindanone a été mise en œuvre pour la préparation d'une grande quantité de **76**.

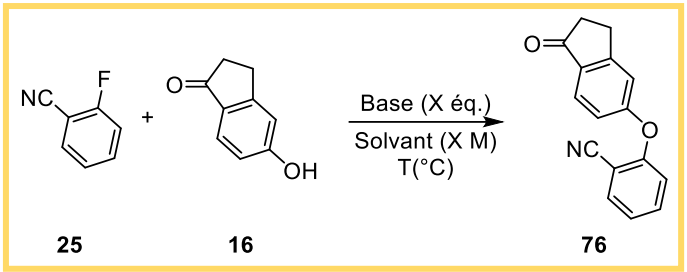


Schéma 145 : Réaction de S_NAr entre **25** et **16**

Entrée	Nombre d'équivalents			Échelle **16** (mg)	Base	Solvant	T (°C)	Rendement (%)
	24	**16**	Base					
1	1	1.6	1.6	90	K_2CO_3	DMF	90	50
2	1	1.6	1.6	90	K_2CO_3	DMF	80	31
3	1	1.6	1.6	90	K_2CO_3	DMF	100	94
4	1	1.6	1.6	90	NaH	DMF	90	44
5	1	1.6	1.6	90	*t*BuOK	THF	80	-
6	1	1.6	1.6	1200	K_2CO_3	DMF	100	70

Tableau 22 : Optimisation de la réaction de S_NAr entre le 2-fluorobenzonitrile **24** et la 5-hydroxyindanone **16**

2.4 Hydrolyse de la fonction nitrile de **76**

Une fois la S_NAr maîtrisée, l'étape suivante est l'hydrolyse de la fonction nitrile en acide carboxylique.

Les premiers essais d'hydrolyse ont été réalisés en milieu basique. Ces conditions se sont avérées infructueuses car bien que l'acide carboxylique ait été obtenu, il y a eu rupture de la liaison éther *bis*-arylique, probablement par une attaque nucléophile de l'anion hydroxyde analogue à celle précédemment observée avec le méthylate (Schéma 146).

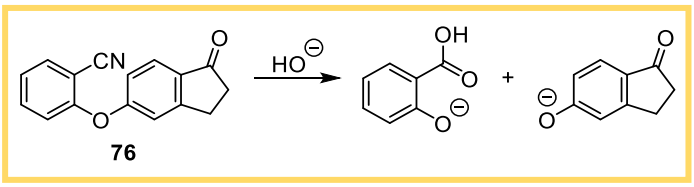


Schéma 146 : Rupture de la liaison éther bis-arylique par l'anion hydroxyde

Pour cette raison, les conditions basiques ont été écartées. En milieu acide, dans un mélange acide trifluoroacétique : acide sulfurique à chaud, la fonction nitrile a été exclusivement hydrolysée en amide avec un rendement de 83 %. Cependant, il n'a pas été possible de poursuivre l'hydrolyse au-delà de la fonction amide (Schéma 147).

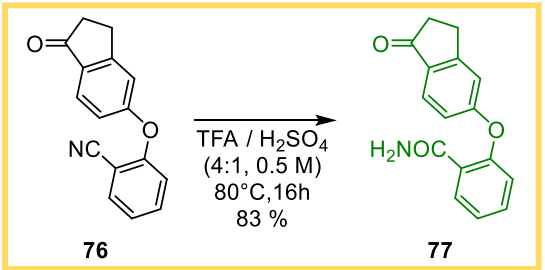


Schéma 147 : Hydrolyse de la fonction nitrile de **76**

Afin de poursuivre cette hydrolyse jusqu'à l'acide carboxylique, la labilité du groupement NH_2 a été drastiquement améliorée en le transformant en diazonium en présence de nitrite (Schéma 148).[114] Pour ce faire, plusieurs couples nitrite/ acide ont été essayés et les résultats sont présentés dans le Tableau 23. Pour l'entrée 1, le nitrite de sodium dans un mélange H_2O/H_2SO_4 s'est avéré prometteur puisque l'acide représente 50 % du mélange brut réactionnel sur le spectre RMN ^1H. Cependant, cette analyse a révélé la présence de deux sous-produits non identifiés, de plus l'acide **66** n'a pas pu être isolé. La réaction avec le nitrite d'isoamyle dans le THF en présence d'une quantité catalytique de TFA a montré une conversion nulle de l'amide (entrée 2). Lorsque 4 équivalents de nitrite de *t*butyle sont utilisés dans l'acide acétique (entrée 3) ou TFA (entrée 4) à 80 ºC, l'acide carboxylique correspondant a été isolé avec des rendements respectifs de 78 % et 85 %.

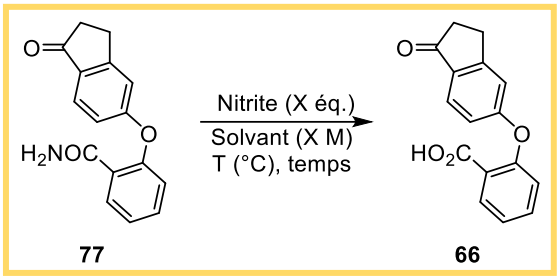


Schéma 148 : Hydrolyse de la fonction amide de **77** *via* la formation d'un diazonium

Entrée	Réactif	Nombre d'équivalent	Solvant(s)	T (°C)	Rendement (%)
1	Nitrite de sodium	8	H_2SO_4/ H_2O	0 puis TA	-
2	Nitrite d'isoamyle TFA (cat.)	1.8	THF	0 puis TA	-
3	Nitrite de *t*butyle	4	AcOH	80	78
4	Nitrite de *t*butyle	4	TFA	80	85

Tableau 23 : Conditions expérimentales de la réaction d'hydrolyse de la fonction amide

Pour conclure, la conversion du nitrile en son équivalent acide carboxylique a été développée *via* une séquence en deux étapes avec un rendement global de 70 %. La possibilité d'effectuer cette séquence en version « one-pot » a été envisagée et testée. Pour ce faire, après disparition en CCM du nitrile **76** lors de la première hydrolyse, le nitrite de *t*butyle a été directement ajouté au milieu réactionnel. Cependant, après traitement, le mélange réactionnel s'est révélé complexe et l'acide carboxylique n'a pas été détecté. L'hydrolyse en deux étapes distinctes a été conservée (Schéma 149).

Note : il est surprenant de noter que malgré la formation d'un sel de diazonium, la réaction de Friedel-Crafts conduisant à la xanthone n'ait pas été observée.

[114] Chaudhary, P.; Gupta, S.; Muniyappan, N.; Sabiah, S.; Kandasamy, J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2323-2330.

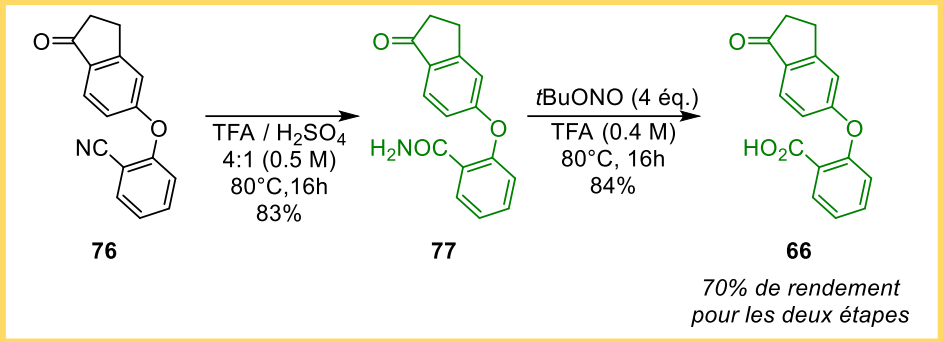


Schéma 149 : Hydrolyse de **76** jusqu'à l'acide carboxylique **66** en deux étapes

2.5 Réaction de Friedel-Crafts pour la synthèse de **65**

Après l'obtention de l'acide carboxylique **66**, la mise au point des conditions de la réaction de Friedel-Crafts a été réalisé. Dans cette série, un mélange de régioisomères résultant d'une réaction sur les positions *ortho* et *ortho*' du noyau aromatique peut être obtenu (Schéma 150 A). Le régioisomère conduisant à la molécule cible est le composé **65**. Cependant, l'obtention du régioisomère **78** est intéressant pour accéder à un ligand final présentant une substitution différente.

Un travail d'optimisation de la réaction, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 24 a été effectué en commençant par l'agitation de l'acide carboxylique **66** dans un mélange acide trifluoroacétique : anhydride trifluoroacétique : dichlorométhane à 0ºC puis à température ambiante pendant 15 heures (entrée 1). Dans ces conditions, l'analyse du mélange brut réactionnel a montré la présence des deux régioisomères dans des proportions de 85 % pour **65** et 15 % pour **78**. Cependant, ces derniers ont été obtenus sous forme d'éther d'énol (Schéma 150 B). Par conséquent, la réaction a été répétée dans les mêmes conditions mais elle a été suivie d'une étape d'hydrolyse par ajout d'eau dans le milieu. Après 30 minutes, un mélange de quatre produits est obtenu : les deux cétones **65** et **78** ainsi que leur analogues éther d'énol (entrée 2). Lorsque le temps réactionnel est porté à 2 heures, l'analyse du mélange brut par RMN ^{1}H montre que les éthers d'énols sont totalement hydrolysés. En revanche, les produits **65** et **78** sont isolés avec des rendements respectifs de 16 % et 24 % alors que **65** est largement majoritaire dans le mélange réactionnel brut (entrée 3). Cette incohérence s'explique par des difficultés de purification sur gel de silice. En effet, la xanthone cible **65** est beaucoup plus polaire, après élution du premier composé **78**, une augmentation drastique de la polarité du solvant de chromatographie est indispensable pour éviter la perte du produit. Cette procédure a permis d'isoler les produits **65** et **78** avec des rendements respectifs de 54 % et 19 %, cohérents avec le ratio obtenu dans le mélange brut de 72 % et 28% (entrée 4). Par analogie avec les conditions des entrées 1 à 4, un mélange anhydride

triflique : acide triflique : dichlorométhane a été testé (entrée 5). De manière surprenante, aucune conversion du substrat n'a été observée lors de l'analyse du spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel. Une approche impliquant un intermédiaire chlorure d'acyle a été envisagée. Un premier essai a été effectué en utilisant du chlorure d'oxalyle et du DMF en quantité catalytique dans le dichlorométhane suivi de l'ajout d'hexafluoropropan-2-ol, en qualité de donneur de liaison hydrogène afin de favoriser la substitution nucléophile (entrée 6).[115] Cependant, ces conditions n'ont pas permis l'observation du produit désiré. Enfin, un résultat similaire a été obtenu lorsque l'agent de chloration employé est le trichlorure de phosphoryle (entrée 7).[116]

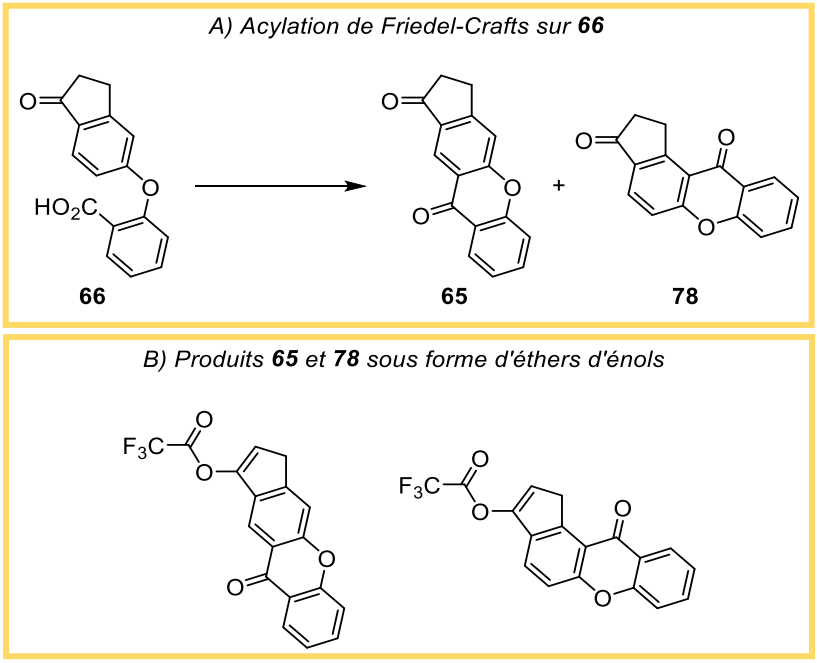


Schéma 150 : Produits de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts sur **66**

[115] Motiwala, H. F.; Vekariya, R.H.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5484-5487.
[116] Shen, R.; Chen, Y.; Li, Z.; Qi, H.; Wang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 619-626.

Entrée	Réactif(s)	T (°C)	Temps	Rendement (%)	
				65	**78**
1	TFA (0.8 M) TFAA (0.4 M) DCM (1 M)	0 puis TA	15 h	- forme éther d'énol (Ratio : 85%)	- forme éther d'énol (Ratio : 15%)
2	TFA (0.8 M) TFAA (0.4 M) DCM (1 M)	0 puis TA	20 h puis 0.5 h hydrolyse	5 + forme éther d'énol	20 + forme éther d'énol
3	TFA (0.8 M) TFAA (0.4 M) DCM (1 M)	0 puis TA	24 h puis 2 h d'hydrolyse	16	24
4	TFA (0.8 M) TFAA (0.4 M) DCM (1 M)	0 puis TA	24 h puis 2 h d'hydrolyse	54	19
5	TfOH (0.8 M) Tf_2O (0.4 M) DCM (1 M)	0 puis TA	24 h	-	-
6	$(COCl)_2$, DMF (1 goutte), DCM puis HFIP (0.6M)	0 puis TA	1 h puis 48 h	-	-
7	$POCl_3$	reflux	48 h	-	-

Tableau 24 : Résultats expérimentaux de l'acylation de Friedel-Crafts sur **66**

Après avoir formé le motif xanthone, nous nous sommes tournés vers le développement de réactions permettant l'accès au dérivé indènique. La stratégie initialement envisagée fait appel à une réaction de réduction sélective du motif indanone suivi d'une réaction d'élimination (Schéma 151 A). Cependant, l'observation d'éther d'énol issu de la réaction de Friedel-Crafts a attiré notre attention et notre intérêt sur le développement d'une réaction de réduction directe de l'éther d'énol pallado-catalysée en présence d'un donneur d'hydrure (Schéma 151 B).

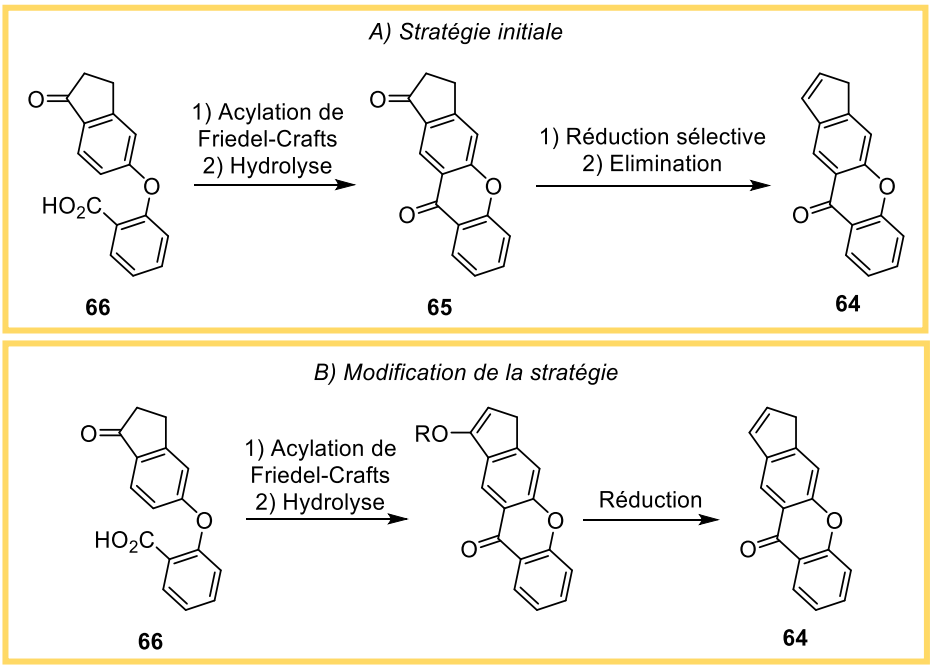


Schéma 151 : Conversion de la cétone en oléfine suivant deux stratégies de synthèse

Avant toute tentative sur le mélange réactionnel brut issu de la réaction de Friedel et Crafts, et pour des raisons de simplicité, la réaction a été optimisée sur l'éther d'énol **79** préparé en une étape à partir de l'indanone **65** en présence de NaH suivi de l'addition l'anhydride triflique permettant d'isoler le composé souhaité avec un rendement de 78% (Schéma 152). [117]

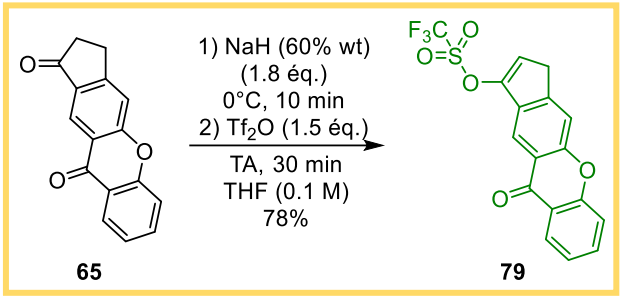


Schéma 152 : Synthèse de l'éther d'énol triflé **79**

Inspiré par des conditions décrites dans la littérature, l'énol **79** a été engagé dans plusieurs réactions de réduction dont les conditions figurent dans le Tableau 25 (Schéma 153).[118] Lorsque le couple $Pd(OAc)_2$/ PPh_3 est utilisé dans le DMF à 60 ºC (entrée 1) ou 70 ºC (entrée 2) en présence d'acide formique jouant le rôle de donneur d'hydrure, la réaction ne conduit qu'à l'hydrolyse de l'éther d'énol **79**. Le dégazage du solvant par des cycles « freeze-pump-thaw » conduit au même résultat (entrée 3). La modification du couple Pd/ligand, de la température et du solvant ne permet pas d'éviter la réaction d'hydrolyse (entrées 4 et 5). [119] La nature du donneur d'hydrure a aussi été changée. En présence de Et_3SiH dans le DMF à température ambiante, aucune conversion n'est observée avec le couple $PdCl_2(PPh_3)_2/PPh_3$ (entrée 6).[120] Enfin, la réaction de réduction a lieu lorsque la réaction est catalysée par le $Pd(PPh_3)_4$ en présence de LiCl et de Bu_3Sn-H en qualité de donneur d'hydrure.[121] Cependant, le mélange réactionnel montre la présence d'un mélange 1:1 entre l'indène cible **64** et l'indène isomére (entrée 7).

[117] Zhang, Z.; Wang, J.; Li, J.; Yang, F.; Liu, G.; Tang, W.; He, W.; Fu, J.-J.; Shen, Y.-H.; Li, A.; Zhang, W.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5558-5567.
[118] Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Org. Synth.* **2011**, *28*, 260-290.
[119] a) Ito, S.; Yokoyama, R.; Okujima, T.; Terazono, T.; Kubo, T.; Tajiri, A.; Watanabe, M.; Morita, N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1947-1952. b) Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Hayakawa, H.; Suenaga, H. *Synthesis* **1995**, *11*, 1348-1350.
[120] Horinouchi, R.; Kamei, K.; Watanabe, R.; Hieda, N.; Tatsumi, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *20*, 4457-4463.
[121] Scott, W.J.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.

L'ensemble de ces résultats nous a conduit à abandonner cette stratégie de synthèse.

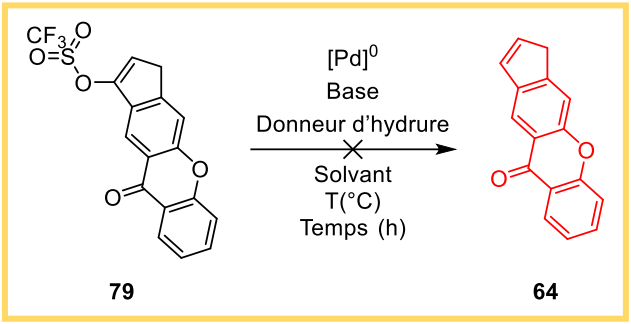


Schéma 153 : Réduction du motif vinyl triflate sur **79**

Entrée	Source de $[Pd]^0$	Base	Donneur d'hydrure	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Résultat
1	$Pd(OAc)_2$ (2 mol%) PPh_3 (10 mol%)	nBu_3N (3 éq.)	HCOOH (1.2 éq.)	DMF	70	1	Hydrolyse du groupement -OTf
2	$Pd(OAc)_2$ (2 mol%) PPh_3 (10 mol%)	nBu_3N (3 éq.)	HCOOH (1.2 éq.)	DMF	60	1	
3*	$Pd(OAc)_2$ (2 mol%) PPh_3 (10 mol%)	nBu_3N (3 éq.)	HCOOH (1.2 éq.)	DMF	70	1	
4	$Pd_2(dba)_3$ (2 mol%) PPh_3 (10 mol%)	nBu_3N (10 éq.)	HCOOH (10 éq.)	1,4-dioxane	100	1	
5	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) PPh_3 (0.5 éq.)	nBu_3N (3 éq.)	HCOOH (1.2 éq.)	DMF	80	16	
6	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) PPh_3 (0.5 éq.)	nEt_3N (3 éq.)	Et_3SiH (1.1 éq.)	DMF	TA	16	Aucune conversion de **79**
7*	$Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) LiCl (7.5 éq.)	-	Bu_3SnH (1.2 éq.)	THF	TA	16	Signaux du produit désiré mais isomérisation de l'alcène

*Le milieu a été dégazé avec 3 cycles vide/ froid (azote liquide)

Tableau 25 : Conditions expérimentales testées pour la réduction du groupement vinyle triflate de **79**

Nous nous sommes intéressés à la voie planifiée initialement impliquant une séquence réduction sélective de l'indanone en alcool suivie de son élimination (Schéma 154). La réduction sélective de **65** a été développée dans un mélange MeOH/ DCM en utilisant une faible quantité de $NaBH_4$ (0.4 éq.) dans le but d'éviter la réduction de la cétone aromatique. Dans ces conditions, seul le motif indanone est réduit avec un rendement de 98 %. L'addition d'une quantité catalytique d'APTS sur l'alcool **80** dans le toluène porté au reflux permet l'élimination de l'alcool et l'obtention du motif indène **64** avec un rendement de 90 %.

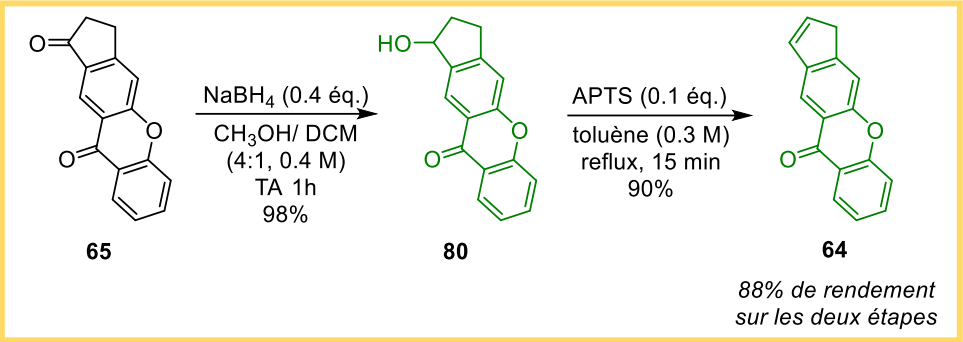


Schéma 154 : Réduction du motif indanone sur **65** suivie de la déshydratation du motif indanol sur **80**

3. Formation du motif amino-alcool en configuration *cis*

3.1 Formation d'un intermédiaire de type oxazoline *via* l'ouverture d'un époxyde

En possession du dérivé indènique, l'étape suivante consiste en l'introduction du motif amino-alcool. De la même manière que pour la série 4, la première approche a été la stratégie passant par une réaction de Ritter. Pour ce faire, l'époxyde **81** a été préparé dans les conditions classique d'époxydation précédemment décrites dans la série 4 (Schéma 155). Il est intéressant de noter une différence notable de réactivité entre les deux séries. Tout d'abord, dans cette série, l'époxydation est plus rapide, puisqu'au bout de quatre heures la totalité de la double liaison est consommée. De plus, la stabilité relative de **81** ne permet pas sa purification *via* des méthodes chromatographiques. Les tentatives de purification sur colonne de silice ont conduit à un rendement de 6 % en époxyde **81** et des produits de dégradation. Une purification avec de la silice neutralisée avec de la triéthylamine ou de l'alumine neutre n'a pas permis d'amélioration. Cependant, la pureté de ce dernier dans le mélange réactionnel brut étant acceptable, il a été engagé directement dans les étapes suivantes.

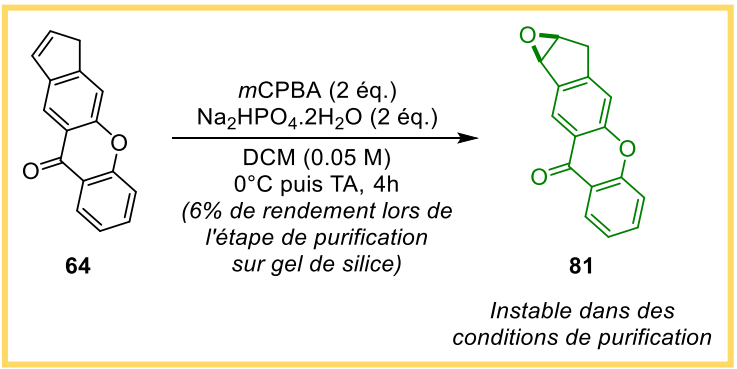


Schéma 155 : Epoxydation de la double liaison sur **64**

- Rationalisation de la réactivité de l'indène et instabilité de l'époxyde :

La différence de réactivité de l'indène en série 5 peut être expliquée par la présence de l'atome d'oxygène situé en position para de la double liaison. L'effet mésomère donneur enrichit cette dernière la rendant plus nucléophile (Schéma 156 A). De la même manière, cet effet peut conduire au développement d'une charge positive en position benzylique propice aux réactions de dégradation (Schéma 156 B). Sa présence augmente la réactivité de cette molécule comme l'illustre le faible rendement de 6 % obtenu après purification sur gel de silice.

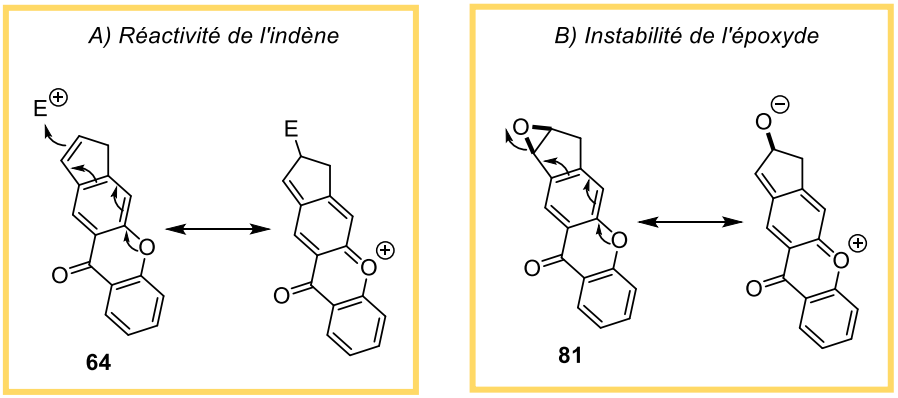


Schéma 156 : Forme mésomère de **64** (A) et **81** (B)

Lorsque l'époxyde brut **81** a été engagé dans une réaction de Ritter dans les conditions présentées sur le Schéma 157, seuls des produits de dégradation ont été observés.

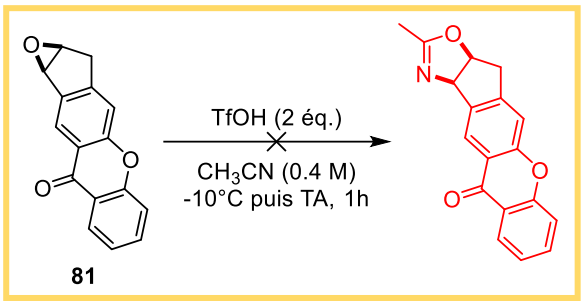


Schéma 157 : Essai de réaction de type Ritter sur **81**

La sensibilité de cet époxyde a orienté notre réflexion vers le développement de réactions dans des conditions plus douces telles que la réaction de Mitsunobu.

3.2 Passage par la réaction de Mitsunobu

La stratégie envisagée est analogue à celle de la série 4. Elle consiste en l'ouverture de l'époxyde par de l'azoture de sodium suivie de l'inversion de configuration de l'alcool par une réaction de Mitsunobu fournissant l'intermédiaire réactionnel **84**, précurseur de l'amine correspondante **85** (Schéma 158).

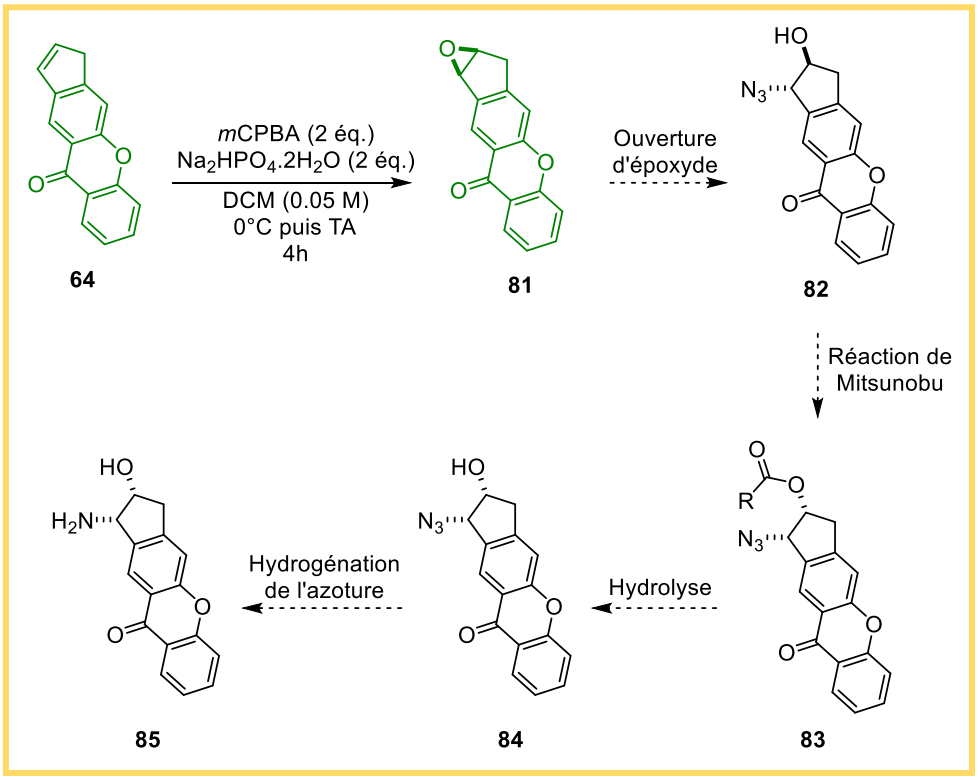


Schéma 158 : Voie de synthèse alternative impliquant la réaction de Mitsunobu

- Préparation de l'azoture **84**

Le mélange brut réactionnel contenant l'époxyde **81** a été mis à réagir avec de l'azoture de sodium et du chlorure d'ammonium dans les mêmes conditions que pour la série 4 et a conduit à l'obtention du *trans* azido-alcool **84** avec un rendement de 65 % (Schéma 159).

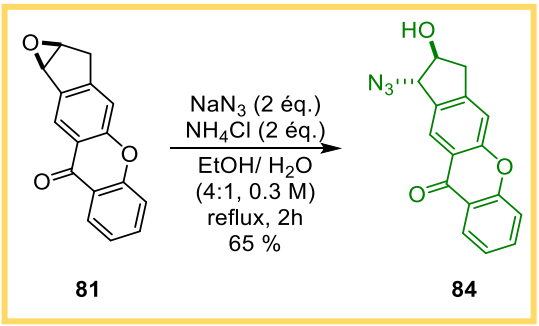


Schéma 159 : Ouverture de l'époxyde **84** par l'azoture de sodium

Après avoir obtenu l'azido-alcool **84** dans des quantités raisonnables, des essais de réactions de Mitsunobu ont été effectués suivant les conditions présentées sur le Schéma 160.[108]

Cependant, aucun produit provenant de la substitution de l'alcool n'a été identifié.

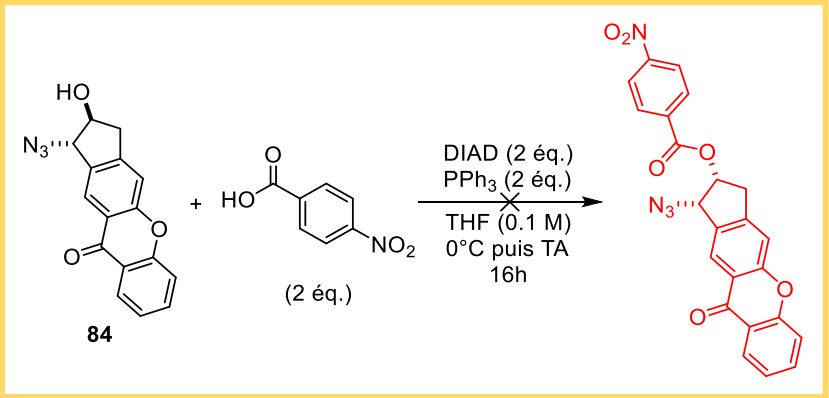


Schéma 160 : Réaction de Mitsunobu sur **84**

De manière analogue, il a été envisagé de réaliser une inversion de la configuration en convertissant la fonction alcool en un groupement mésylate, suivie d'une réaction de substitution nucléophile présentée sur le Schéma 161.[108] Le *trans* azido indanol **84** a été converti en son dérivé mésylate avec un rendement de 87 %. Cependant l'étape d'inversion de la configuration en présence d'acétate de césium dans le DMF n'a pas permis de convertir le substrat **86**.

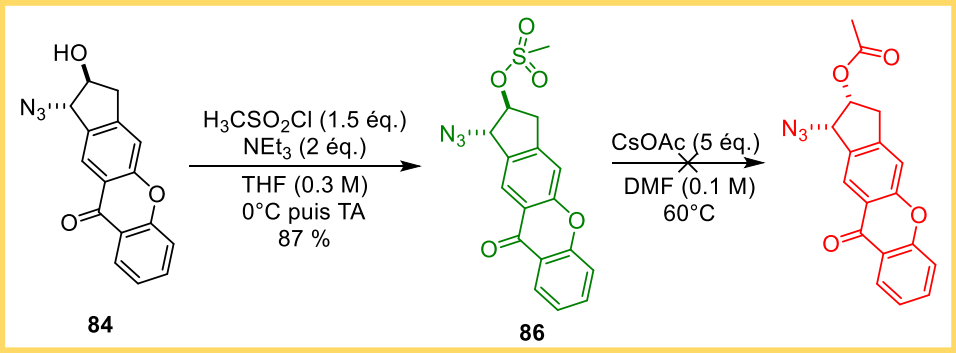


Schéma 161 : Synthèse de **86** et essai d'inversion de configuration

Le manque de réactivité observé pour ces deux exemples pourtant décrits dans la littérature sur des motifs azido indanols non substitués semble être attribuable à la présence du motif xanthone. Ce résultat nous a conduit à explorer une autre voie de synthèse.

3.3 Formation d'un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison

Dans le même esprit que pour la série 4, nous avons voulu essayer l'amino-oxygénation one-pot de la double liaison en présence d'une urée nucléophile, de selectfluor et d'iodure de lithium.[107] La diéthylurée **46** a été préparé puis engagée dans les mêmes conditions que celles décrites par la publication. Cette fois-ci l'oxazoline **87** a été isolée avec un modeste rendement de 16 % (Schéma 162).

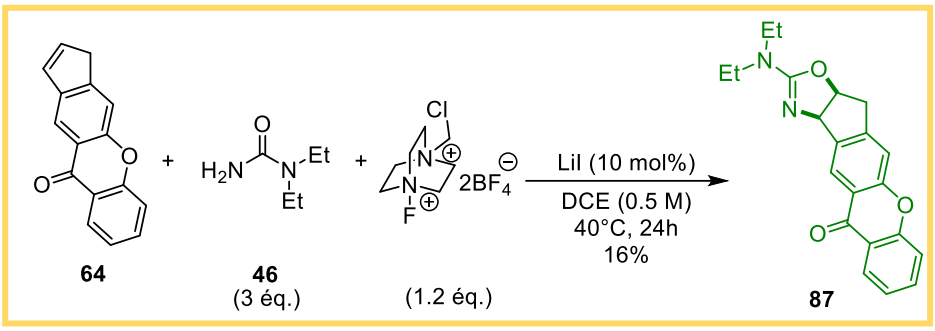


Schéma 162 : Amino-oxygénation one-pot de **64**

Il faut souligner que lors de la purification sur silice, la dégradation de l'oxazoline a été constaté. En effet, des signaux pouvant correspondre à l'amide ont été identifiés dans une fraction de la purification alors qu'il était absent du mélange brut réactionnel. De façon analogue au cas de l'époxyde **81**, le brut réactionnel RMN ^{1}H de **87** étant satisfaisant, des essais d'hydrolyse ont été effectués sans purification (Schéma 163).

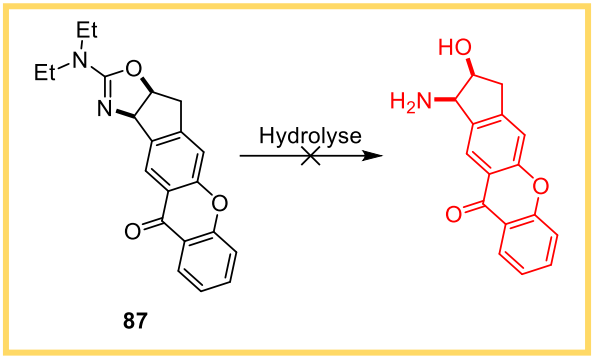


Schéma 163 : Réaction d'hydrolyse du motif oxazoline sur **87**

Comme évoqué précédemment, la liaison éther bis-arylique étant très sensible aux conditions basiques, les tentatives d'hydrolyse se sont faites principalement en milieu acide. Les conditions sont détaillées dans le Tableau 26. Concernant les 4 premières entrées, les températures d'hydrolyse sont comprises entre 50 et 100°C en présence d'acides forts. Dans ces conditions, aucune hydrolyse ne s'est produite, le motif oxazoline a été retrouvé intact sous sa forme protonée sur le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel. La purification sur gel de silice de **87** a conduit à une hydrolyse partielle de l'oxazoline, le substrat a donc été mis en présence de silice et de triéthylamine. Aucune hydrolyse ne s'est produite dans ces conditions. Enfin, des conditions basiques ont finalement était testées (entrée 6). Elles ont conduit à un mélange complexe de produits non identifiables.

Entrée	Réactif(s)	T (°C)	Temps (h)	Résultat
1	HCl (12 M), MeOH	50	14	**87** sous forme protonée
2	HCl (0.2 M)	100	24	
3	HCl (12 M), H_2SO_4 (18 M)	100	12	
4	TFA/ H_2SO_4 (4:1, 0.5 M)	90	24	
5	SiO_2/ Et_3N	TA	24	Aucune hydrolyse
6	LiOH, THF/ EtOH	Reflux	16	Dégradation, mélange complexe

Tableau 26 : Résultats expérimentaux de l'hydrolyse du motif oxazoline de **87**

Cette voie de synthèse n'a donc pas été poursuivie.

4. Formation du motif amino-alcool en configuration *trans*

Les difficultés rencontrées pour l'obtention du *cis* amino-indanol **85** nous ont contraintes à imaginer une voie de synthèse passant par le *trans* amino-indanol **88** (Schéma 164). D'après les données la littérature, il est possible d'accéder soit au *cis* amino-alcool **85** en utilisant un groupement sur l'amide propice à une réaction subséquente d'hydrolyse, soit à la bis-oxazoline asymétrique **89** si l'amide est pré-fonctionnalisée par le substituant **54**.

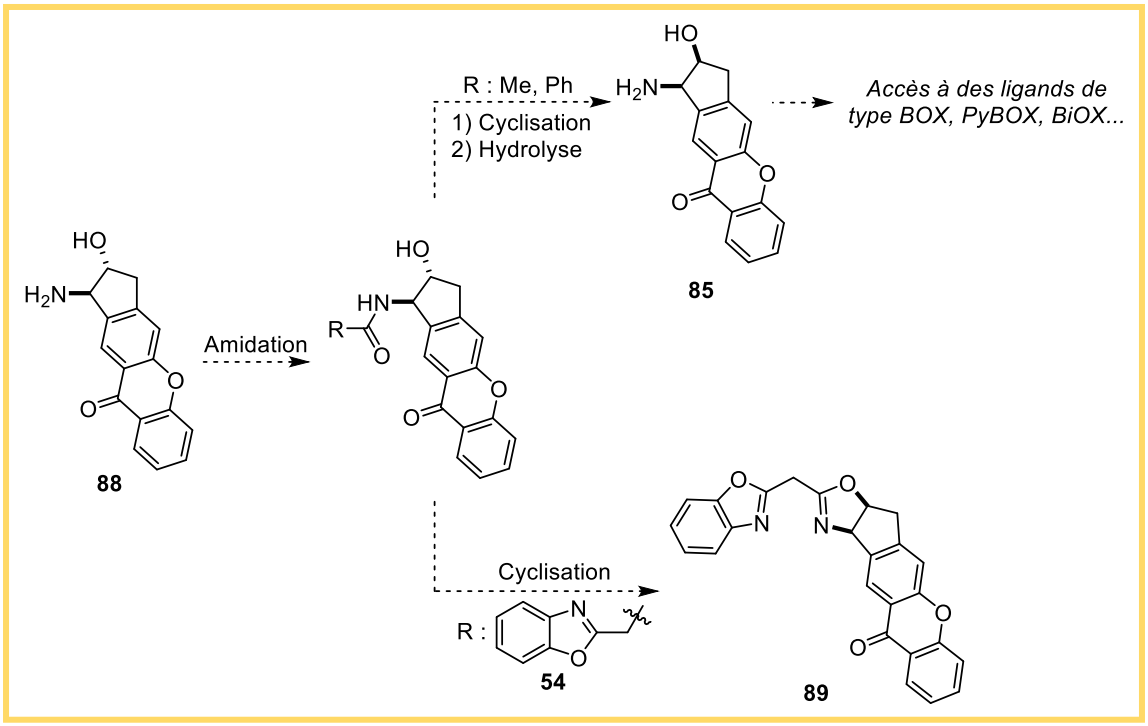


Schéma 164 : Synthèse d'oxazoline à partir d'un dérivé de *trans* amino-indanol **88**

4.1 Synthèse du *trans* amino-indanol

Comme précédemment, la première étape de cette synthèse nécessite la préparation du *trans* amino-indanol **88** pouvant résulter de la réduction du groupement azoture de **84** (Schéma 165). Cependant, lorsque des conditions identiques à celles mises en œuvre pour la série 4 ont été appliquées (H_2 (3 bar), Pd/C (10 mol%) pendant 1 heure), la réaction conduit à la formation d'un mélange de produits non identifiés (entrée 1). La réduction effectuée par un simple bullage de H_2 à pression atmosphérique dans le mélange réactionnel pendant 15 minutes permet la conversion totale du substrat mais ne conduit qu'à des produits de dégradation. Enfin, une méthode de réduction avec du chlorure d'étain ($SnCl_2$) a été tentée (entrée 3) dans un mélange 1,4 dioxane/ H_2O.[122] Le résultat est le même que pour les deux hydrogénations (Tableau 27).

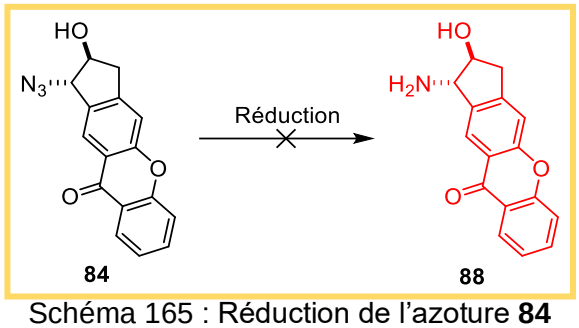


Schéma 165 : Réduction de l'azoture **84**

Entrée	Réactif(s)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Résultat
1	H_2 (3 bar) Pd/C (10 mol%)	EtOH/ AcOEt	TA	1	Dégradation, mélange complexe de produits non identifiables
2	H_2 (bullage) Pd/C (10 mol%)	EtOH/ AcOEt	TA	0.25	
3	$SnCl_2.2H_2O$	Dioxane/ H_2O	0 puis TA	3	

Tableau 27 : Résultats expérimentaux de la réduction de la fonction azoture de **84**

Les difficultés rencontrées lors de la mise au point de cette synthèse ont été nombreuses. Quelle que soit l'étape, la réactivité de cette famille de substrats diffère de celle décrite dans la littérature pour des transformations analogues. Cette constatation nous a contraint de suspendre la synthèse à cette étape afin de consacrer tous nos efforts sur un seul ligand.

[122] Palmer, M.J.; Kenny, J.A.; Walsgrove, T.; Kawamoto, A.M.; Willls, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 416-427.

5. Voie de synthèse générale de la série 5

Un résumé de la synthèse multi-étapes en série 5 est représenté sur le Schéma 166.

Cette voie de synthèse débute par une réaction de substitution nucléophile aromatique entre le 2-fluorobenzonitrile et la 5-hydroxyindanone en présence d'une base carbonatée dans le DMF pendant 75 heures afin d'obtenir **76** avec un rendement de 70 %. Les deux étapes suivantes sont deux hydrolyses. La première pour convertir la fonction nitrile **76** en amide **77** avec un rendement de 83 % dans un mélange d'acides. La deuxième pour convertir la fonction amide **77** en acide carboxylique **66** avec un rendement de 84 %, en présence de *t*butyle nitrite en milieu acide. Les deux cétones aromatiques **65** et **78** sont obtenues avec des rendements respectifs de 54 et 19 % par l'acylation de Friedel-Crafts sur **66** dans un mélange TFA : TFAA : DCM. Le motif indène résulte d'une séquence réduction et élimination de l'indanone sur le régioisomère linéaire **65**. La double liaison nouvellement créée est oxydée par le *m*CPBA pour conduire à l'époxyde **84**. Le cycle oxygéné est ouvert par de l'azoture de sodium afin de former le motif *trans* azido-indanol **84** avec un rendement de 65 %. La voie de synthèse est suspendue à cette étape, pour la mener jusqu'à son terme, la réaction de Staudinger a été évoquée afin de réduire la fonction azoture dans des conditions douces pour former le *trans* amino-indanol **88**.

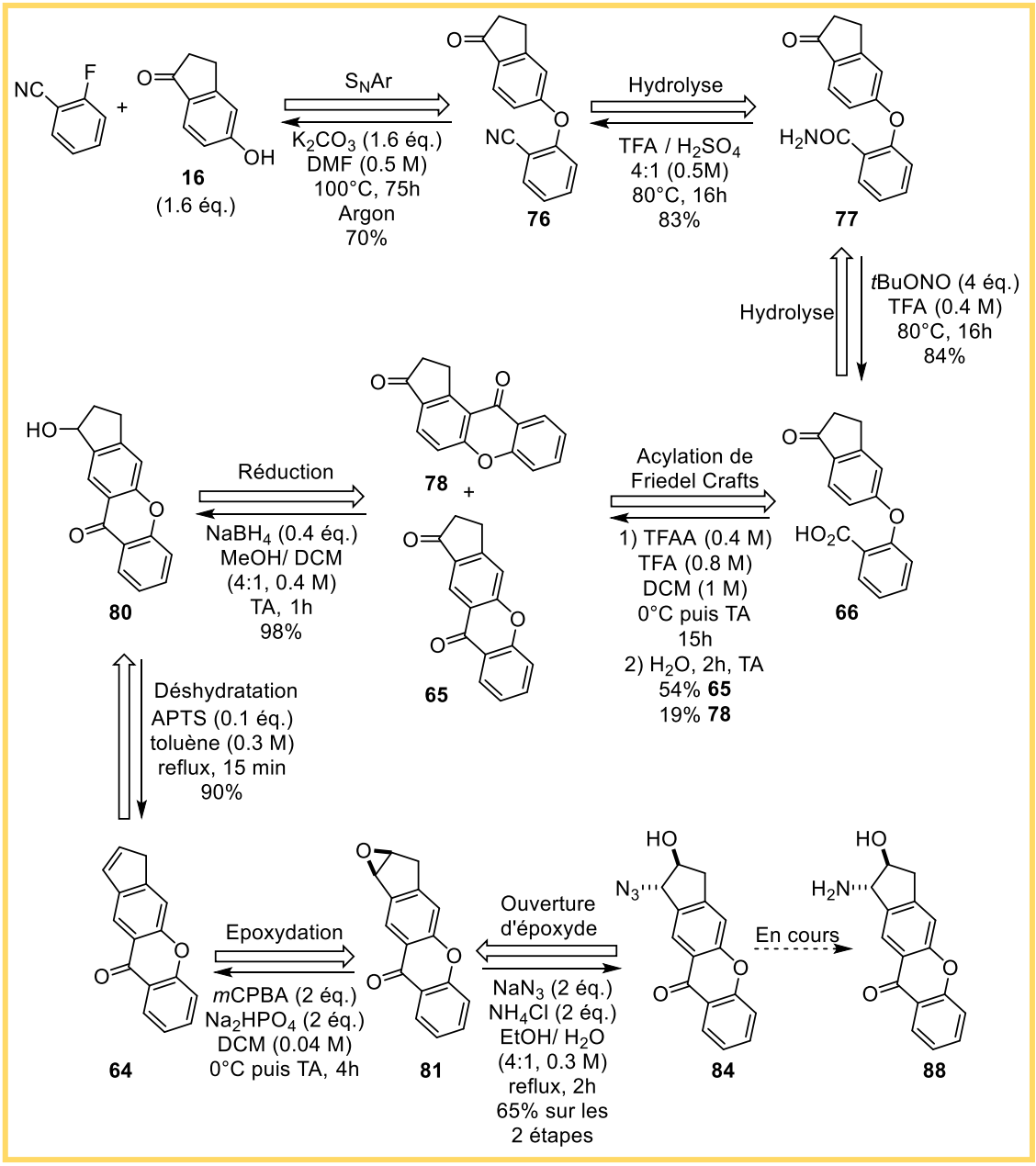


Schéma 166 : Voie de synthèse générale pour la synthèse de **88** en série 5

6. Conclusion

Les écueils rencontrés lors de la synthèse des ligands dans les séries 4 et 5 montrent clairement que le motif xanthone confère au motif indènique, qui lui a été associé, une réactivité particulière qui a un impact direct aussi bien sur la réactivité des intermédiaires de synthèse que sur leur stabilité.

IV. Synthèse de la série 6

La troisième molécule, sur laquelle mes travaux de thèse ont porté, possède un motif benzophénone afin d'évaluer l'influence de la rigidité du système comparativement aux motifs cycliques rigides des xanthones.

1. Plan rétrosynthétique

Un plan rétrosynthétique de la série 6 est présenté sur le Schéma 167. Tout comme dans les cas précédents, le ligand cible peut être obtenu à partir du 1-amino-2-indanol **19**, *cis* ou *trans*, en fonction de la voie synthétique utilisée. Ce dernier est accessible à partir du motif indènique **90** qui provient d'une réaction d'élimination de l'alcool benzylique correspondant **91.** Le motif benzophénone est incorporé par la condensation d'un composé aromatique bromé **92** sur l'amide de Weinreb **93**.

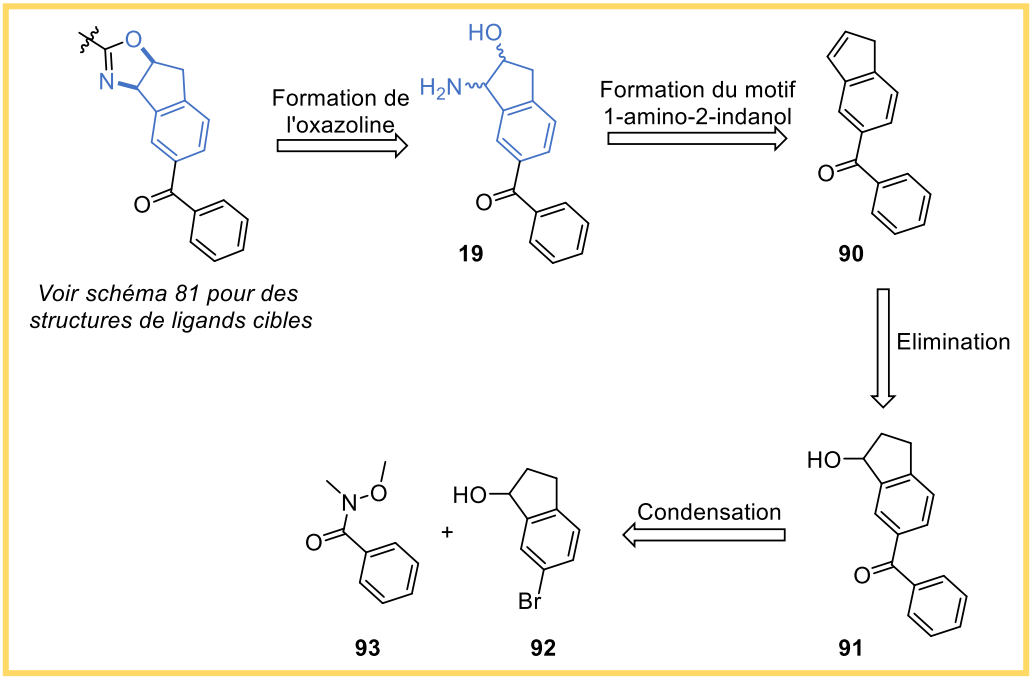


Schéma 167 : Plan rétrosynthétique pour la série 6

2. Formation de l'intermédiaire **90**

2.1 Formation de la cétone aromatique **91**

Le premier objectif de cette stratégie de synthèse est l'obtention du motif benzophénone par addition d'une espèce organométallique dérivée de **92** sur l'amide de Weinreb **93** (Schéma 168)

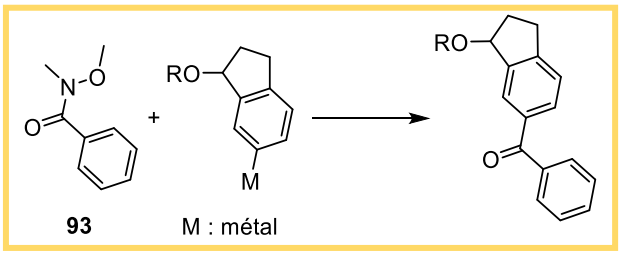


Schéma 168 : Synthèse du motif de benzophénone

- Préparation des substrats

Pour étudier cette réaction, il a été nécessaire de préparer dans un premiers temps les substrats mis en jeu. L'amide de Weinreb **93** est obtenu avec un rendement de 81 % par addition de chlorhydrate de *N,O*-diméthyle hydroxylamine sur le chlorure d'acyle correspondant en présence de trois équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 169 A).[123] Parallèlement, le dérivé indanol **94** sous sa forme protégée par un groupement TBDMS, est obtenu en deux étapes avec un rendement global de 83 % après réduction de la cétone en alcool en présence de $NaBH_4$ suivi d'une réaction de protection avec du TBDMSCl (Schéma 169 B).

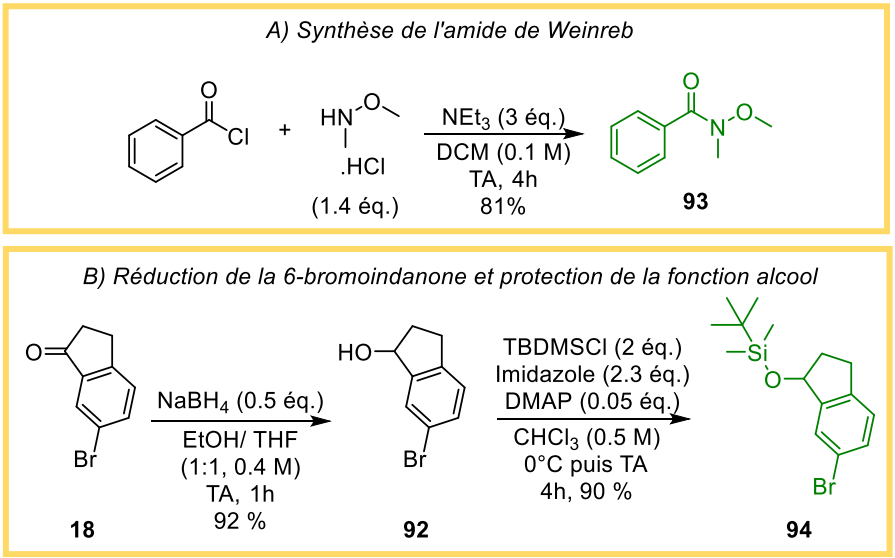


Schéma 169 : Synthèse des partenaires réactionnels **93** et **94**

[123] Friel, D. K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942-9951.

- Optimisation de la réaction de condensation :

Afin de générer une espèce organométallique capable de s'additionner sur l'amide de Weinreb **93**, nous nous sommes intéressés à la réaction d'échange métal - halogène avec un dérivé lithié. Une première réaction a été effectuée par addition de 1.5 équivalents de *n*BuLi sur le dérivé bromé **94** suivi, après contrôle de sa disparition par CCM, de l'addition du partenaire réactionnel **93**. Cependant, ces conditions ont conduit à la formation des sous-produits **95**, **96** et **96'** issus de la réduction du dérivé bromé (*via* protodémétallation) et de réactions d'élimination de l'alcool silylé (entrée 1). L'utilisation de *t*BuLi, base plus forte que le *n*BuLi, a conduit à des résultats similaires indépendamment du nombre d'équivalents utilisés (entrée 2 et 3) (Schéma 170, Tableau 28).

Note : L'obtention du produit isomérisé est également intéressant puisqu'il conduit à l'obtention d'un ligand final présentant une substitution différente de la benzophénone.

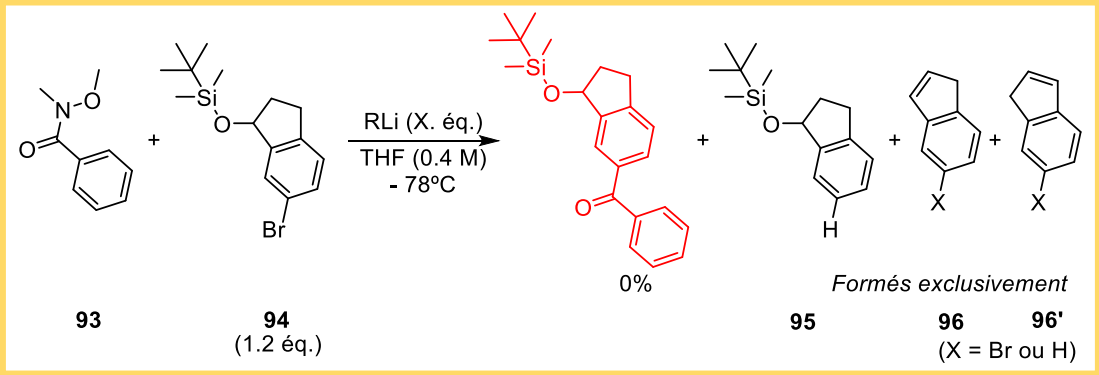


Schéma 170 : Condensation du 6-bromoindanol silylé **94** sur l'amide de Weinreb **93**

Entrée	Base forte	Nombre d'équivalent	Résultat
1	*n*BuLi	1.5	Formation des sous-produits non désirés **95, 96, 96'**
2	*t*BuLi	2	
3	*t*BuLi	3	

Tableau 28 : Conditions testées pour l'échange métal-halogène

La formation des produits d'élimination nous a incité à directement utiliser l'indène **97** pour effectuer cet échange (Schéma 171 A). Ce dernier est obtenu avec un rendement de 70 % après une réaction d'élimination dans des conditions acides. Cependant, la tentative de réaction de condensation a conduit à un mélange de produits résultant de l'isomérisation de l'indène concomitante à la perte partielle de l'atome de brome (Schéma 171 B).

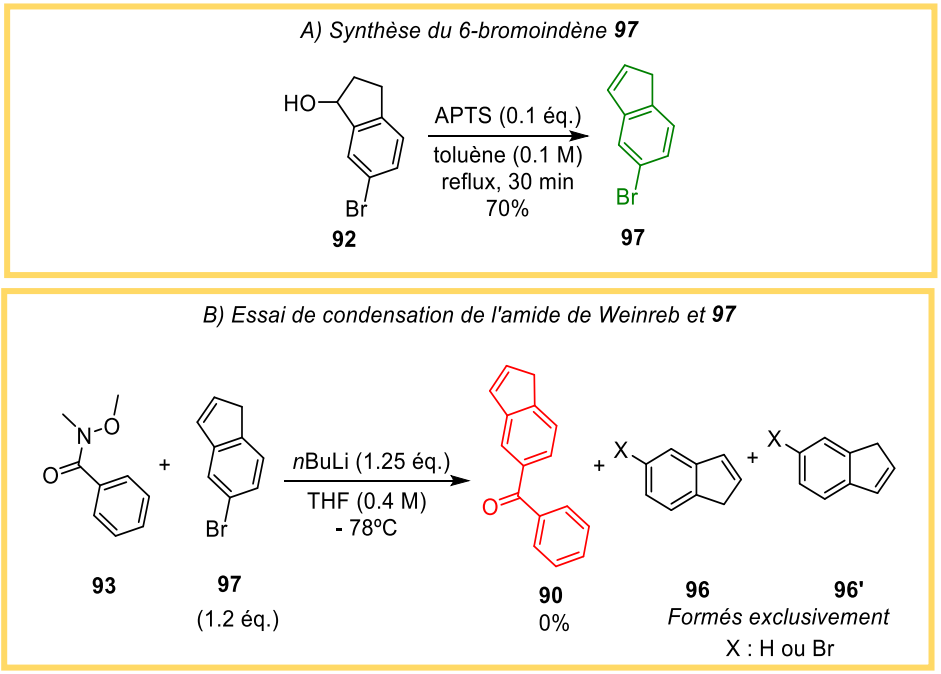


Schéma 171 : Synthèse du 6-bromoindène **97** (A) et condensation de **96** sur l'amide de Weinreb **93** (B)

Afin de supprimer la réaction d'élimination, l'utilisation de l'alcool non protégé a été envisagé (Schéma 172, Tableau 29). Dans ce cas, un second équivalent du dérivé lithié doit être utilisé pour former, dans un premier temps, l'alcoolate de lithium, groupement moins nucléofuge que l'alcool protégé. Pour ce faire, un premier essai mettant en jeu l'ajout de 2.5 équivalents de *n*BuLi sur **92** suivi de l'addition de **93** a conduit à l'obtention du dérivé benzophénone avec un rendement de 32 % (entrée 1). Il est intéressant de noter que cette stratégie a permis d'éviter la réaction d'élimination, en effet, aucun dérivé indènique n'a été détecté. Cette réaction initialement effectuée sur une échelle de 100 mg a été reproduite sur une échelle de 500 mg et a conduit à un rendement de 54 %. Cette différence de rendement peut être expliquée par une minimisation des sources d'erreurs sur une plus grande échelle. La diminution du nombre d'équivalents de *n*BuLi a conduit à l'obtention du produit désiré avec un rendement similaire (entrée 3). A ce stade, une montée en échelle progressive a été effectuée permettant de développer cette réaction de condensation sur une échelle de cinq grammes avec un rendement de 66 % (entrées 4, 5 et 6). Il est intéressant de noter que l'utilisation de *t*BuLi n'a pas permis d'observer la condensation des 2 partenaires mais l'élimination de la fonction alcool suivie de l'isomérisation partielle de la double liaison (entrée 7).

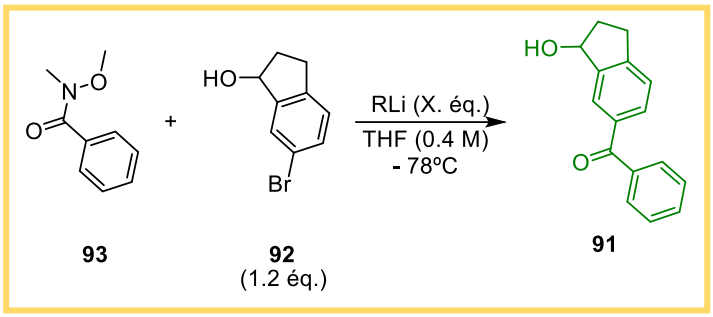


Schéma 172 : Condensation du 6-bromoindanol **92** sur l'amide de Weinreb **93**

Entrée	Nombre d'équivalents				Échelle (Bromo-indanol, g) **92**	T (°C)	Rendement (%)
	Amide de Weinreb **93**	6-Bromoindanol **92**	Base forte				
			*n*BuLi	*t*BuLi			
1	1	1.2	2.5	-	0.100	-78	32
2	1	1.2	2.5	-	0.500	-78	54
3	1	1.2	2.1	-	0.500	-78	50
4	1	1.2	2.1	-	2.30	-78	49
5	1	1.2	2.1	-	4.30	-78	47
6	1	1.2	2.1	-	5.30	-78	66
7	1	1.2	-	2.1	0.100	-78	-

Tableau 29 : Optimisation de la condensation du bromoindanol sur l'amide de Weinreb avec une base lithié

2.2 Déshydratation de l'alcool **91**

Une fois le motif benzophénone obtenu dans des quantités suffisantes, **91** a été engagé dans une réaction de déshydratation en présence d'une quantité catalytique d'APTS au reflux du toluène pendant une heure ayant permis la formation du motif indène **90** avec un rendement de 95 % (Schéma 173).

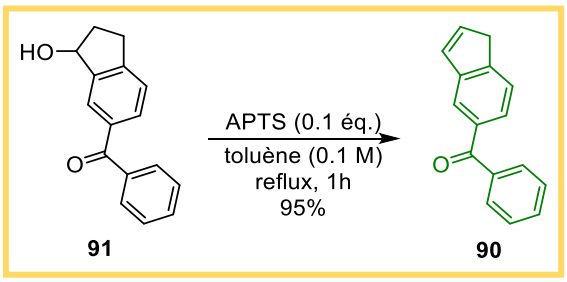


Schéma 173 : Déshydratation de la fonction alcool de **91**

3. Formation du motif *cis* amino-indanol

3.1 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* une amino-oxygénation de la double liaison

Bien qu'il s'agisse de la stratégie la plus décrite dans la littérature, les échecs répétés dans les séries 4 et 5 pour la formation du *cis* amino-alcool par l'ouverture de l'époxyde par une réaction de Ritter, nous ont incités à tester dans un premier temps des approches alternatives.

Basés sur le résultat encourageant obtenu en série 5 pour la formation de l'oxazoline par la réaction d'amino-oxygénation one-pot sur la double liaison *via* la stratégie développée par Li faisant intervenir la diéthylurée **46**, le selectfluor et l'iodure de lithium, un premier essai a été effectué. Cependant, dans les conditions décrites sur le Schéma 174, l'oxazoline cible n'a pas été détectée, le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel montre la présence du substrat **90** et de son isomère **90'** dans un ratio de 0.65 : 0.35.

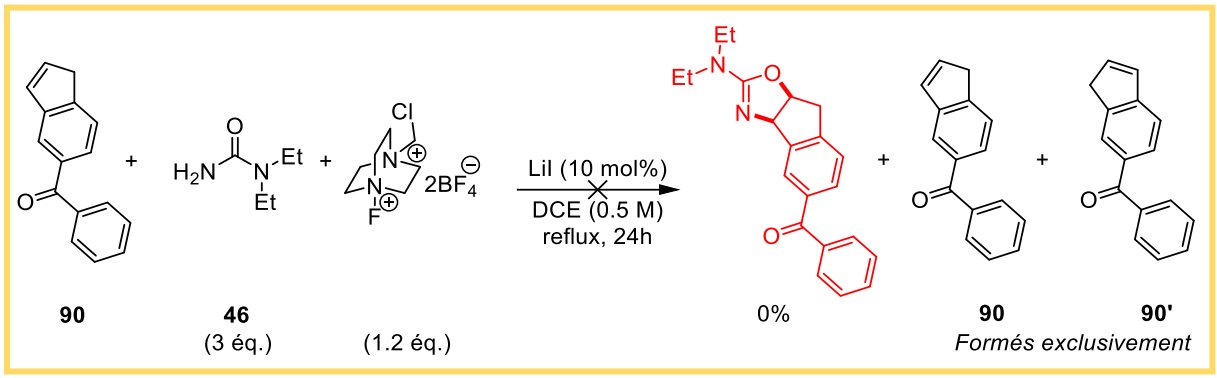


Schéma 174 : Amino-oxygénation one-pot de **90**

Note : Ici encore, une différence de réactivité entre les diverses séries étudiées est à noter. L'hypothèse émise pour expliquer la différence de réactivité avec la série 5 se base sur l'effet attracteur du groupement carbonyle de la benzophénone conduisant à un appauvrissement électronique de l'indène.

Basés sur cette hypothèse et dans le but de moduler les propriétés électroniques de l'indène, le motif benzophénone a été réduit en alcool, en présence de $NaBH_4$, avec un rendement de 85 % (Schéma 175).

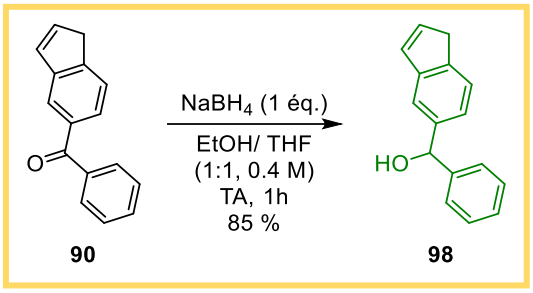


Schéma 175 : Réduction de **90**

L'hypothèse émise a été confortée par l'obtention de l'oxazoline **99** dans les conditions précédemment décrites (Schéma 176). Cependant, afin d'éviter d'éventuels problèmes de dégradation au cours de l'étape de purification, le dérivé **99** a été utilisé directement dans les étapes suivantes.

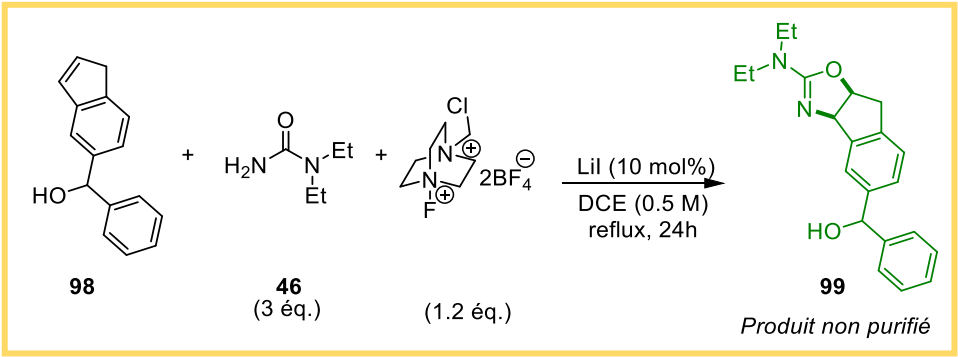


Schéma 176 : Amino-oxygénation one-pot de **98** en série 6

En possession de **99**, deux chemins synthétiques ont été envisagés pour accéder au *cis* amino-indanol. Le premier consiste en l'oxydation de l'alcool bis-benzylique en cétone suivie de l'hydrolyse de l'oxazoline. Dans la seconde approche, l'ordre des deux étapes est inversé (Schéma 177).

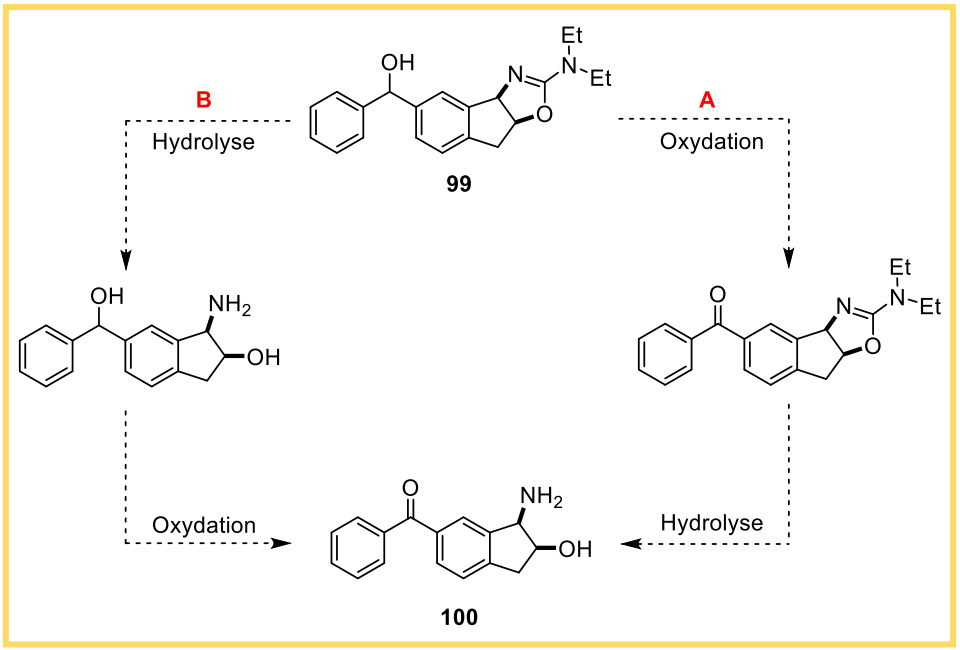


Schéma 177 : Chemins synthétiques possibles pour accéder au *cis* amino-indanol **100** à partir de **99**

La voie **A** a été explorée avec tout d'abord l'oxydation de l'alcool par la réaction de Swern qui a conduit à la benzophénone **101** avec un rendement de 43 % (Schéma 178).[124]

L'hydrolyse basique de **101** en présence de LiOH n'a pas permis de former l'amino-alcool, l'oxazoline est restée intacte.

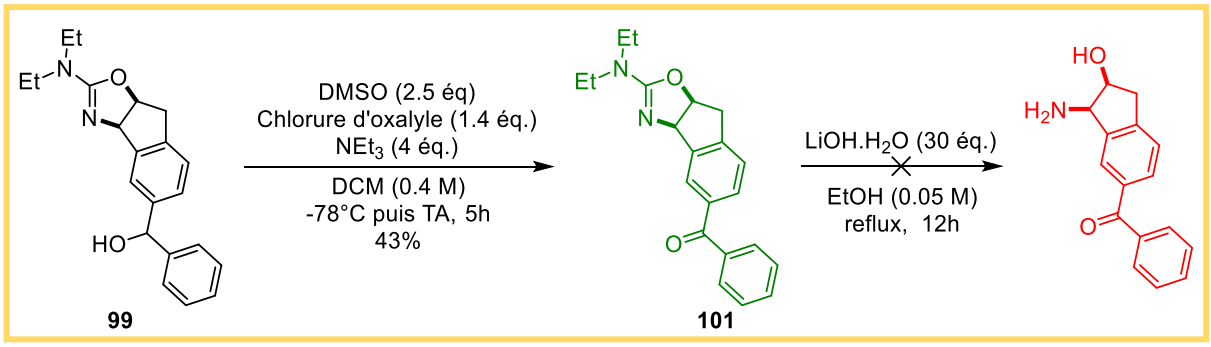


Schéma 178 : Oxydation de Swern sur **99** puis tentative d'hydrolyse basique sur **101**

La voie **B** a été mise en œuvre avec une hydrolyse basique en présence de LiOH au reflux de l'éthanol pendant 24 heures.[125] Cependant, le substrat reste inerte sous ces conditions (Schéma 179).

[124] Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
[125] Duthion, B.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Organic Letters* **2010**, *12*, 4620-4623.

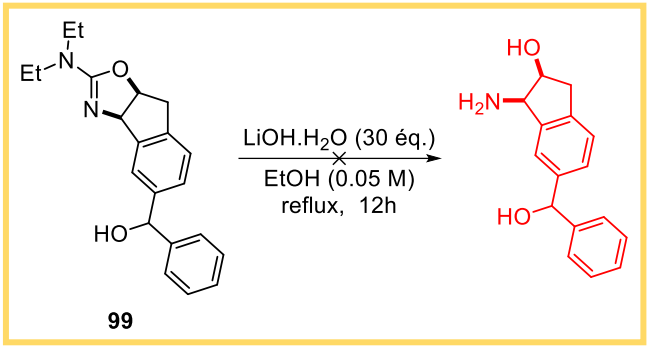


Schéma 179 : Tentative d'hydrolyse basique de l'oxazoline **99**

3.2 Passage par un intermédiaire de type oxazoline *via* l'ouverture d'époxyde

Malgré les résultats décevants dans les séries 4 et 5, l'ouverture de l'époxyde par la réaction de Ritter a été étudiée. La première étape est l'époxydation de la double liaison de **90**, dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites précédemment. L'époxyde **102** a pu être obtenu et purifié sur gel de silice avec un rendement de 85 % (Schéma 180).

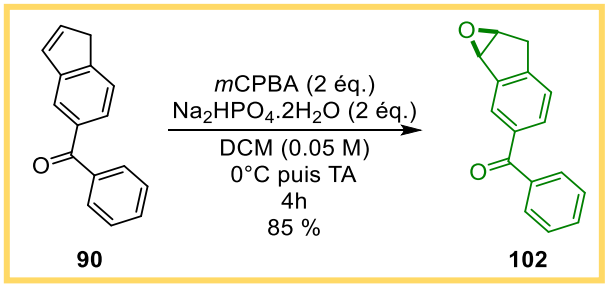


Schéma 180 : Epoxydation de la double liaison sur **90**

L'époxyde **102** a été engagé dans la réaction de Ritter dans les mêmes conditions que celles mise en œuvre pour les xanthones **33** et **81**. La disparition de l'époxyde a été suivie par CCM et par RMN ^{1}H ayant permi de constater, sur un aliquot, la formation de l'oxazoline. Le mélange réactionnel étant raisonnablement propre, l'étape d'hydrolyse a été directement effectuée sur le produit brut. Ainsi, après évaporation de l'acétonitrile, le composé brut a été porté au reflux de l'eau pendant trois heures conduisant à la formation de l'amino-indanol **100** avec un rendement de 45 % sur les deux étapes (Schéma 181).

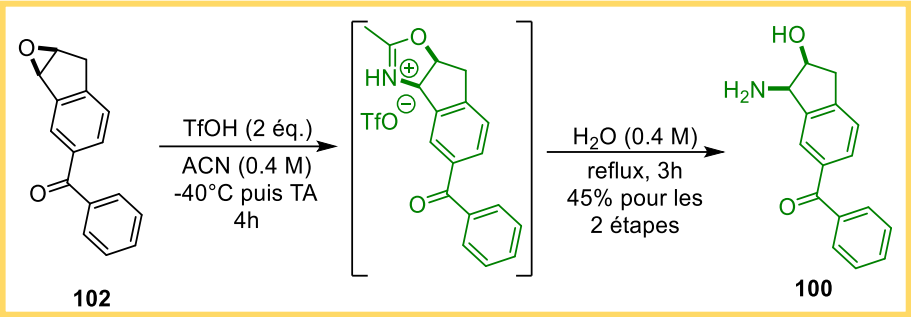


Schéma 181 : Ouverture de l'époxyde **102** par la réaction de Ritter suivie d'une hydrolyse acide

Ce résultat, en accord avec les synthèses d'oxazolines en série indènique décrites dans la littérature, confirme la réactivité particulière des dérivés de type xanthone due aux effets synergiques des motifs carbonyle et éther.

V. Synthèse des ligands **103** et **104**

1. Synthèse du ligand **103** *via* le *cis* amino-indanol

La dernière étape est la formation du ligand **103** dont la structure est présentée sur le Schéma 182. Cette structure, non symmétrique, a été choisie afin d'avoir le système le plus simplifié possible : c'est-à-dire une seule cétone aromatique et une structure relativement plane. Dans le but de réaliser une preuve de concept. De plus, le dérivé **100** ayant été obtenu de façon racémique, aucuns problèmes de formation de diastéréomères et ainsi de purification ne sera rencontré pour la synthèse d'un ligand non symmétrique.

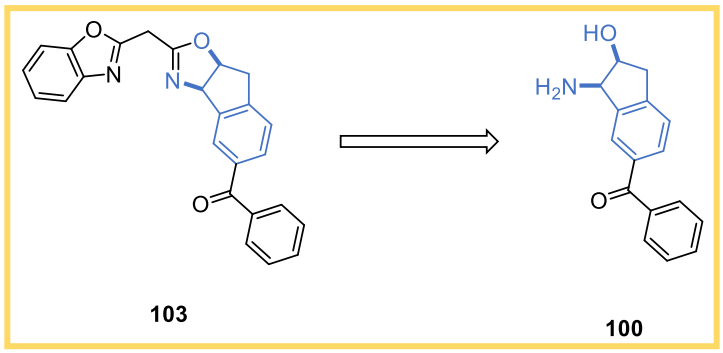


Schéma 182 : Structure du ligand **103** obtenu à partir de **100**

- Rappel bibliographique :

Classiquement, une oxazoline peut être préparée à partir d'un *cis*-amino alcool et d'un imidate ou d'un nitrile, ce sont les approches qui sont majoritairement mises en œuvre pour la préparation des ligands BOX dans la littérature (Schéma 97 qui est rappelé ci-dessous).[95] Pour cette raison, nous nous sommes dans un premier temps orienté vers ces stratégies.

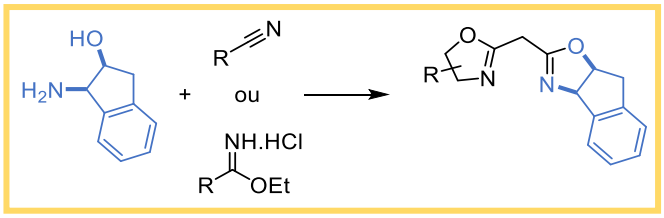


Schéma 97 : Synthèse de ligands bis-oxazoline par condensation du *cis* 1-amino-2-indanol sur un nitrile ou un sel d'imidate

Pour ce faire, le partenaire réactionnel du *cis* amino-indanol **100** a été préparé en deux étapes. La première est la formation d'un mono-sel d'imidate à partir du malononitrile dans un mélange EtOH : TMSCl. Ce dernier est obtenu avec un rendement de 82 %. La seconde étape est sa condensation sur le 2-aminophénol au reflux du DCM. Le nitrile **106** a été isolé avec un rendement de 96 % (Schéma *183*).

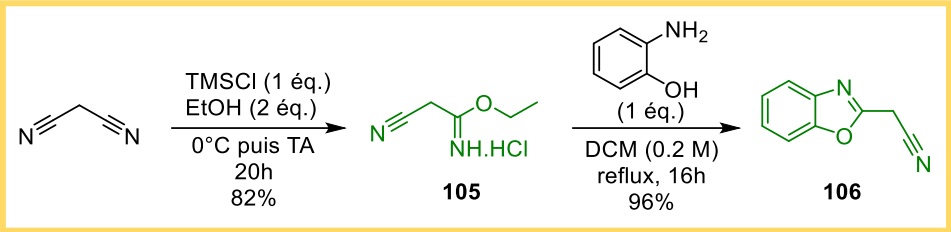


Schéma 183 : Synthèse de **106** en deux étapes

Dans un premier temps, **100** est mis à réagir avec le nitrile **106** dans un solvant avec un haut point d'ébullition en présence d'un acide de Lewis (Schéma 184). Les essais réalisés sont résumés dans le Tableau 30. Le premier test a été réalisé au reflux du chlorobenzène avec une quantité catalytique de $Zn(OTf)_2$ (0.2 éq.) puis ajout d'un équivalent après 48 heures. Dans ces conditions, le ligand **104** a été isolé mais avec un faible rendement de 12 % (entrée 1). Afin d'améliorer celui-ci, les essais suivants ont été conduits à plus basse température, au reflux du toluène, avec le $Zn(OTf)_2$ en quantité stœchiométrique (entrée 2 à 4). Ces 3 essais ont principalement entrainé la conversion quasi nulle du substrat avec la formation d'une quantité négligeable de produit.

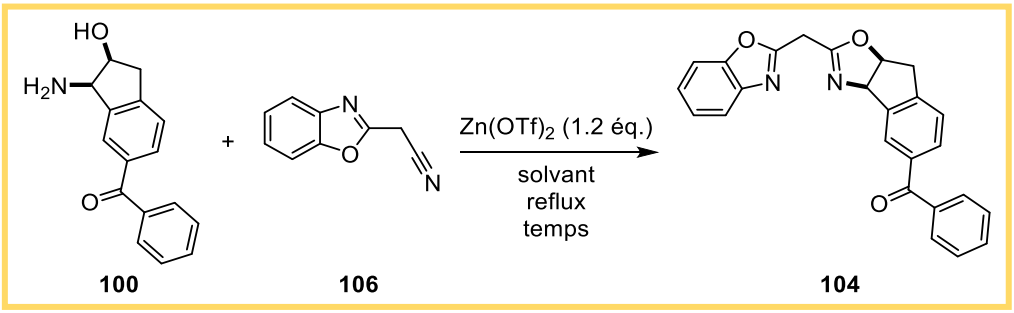


Schéma 184 : Condensation de **100** sur **106** en présence d'un acide de Lewis

Entrée	Nombre d'équivalents			Solvant	T (°C)	Temps (jour(s))	Résultat
	100	**106**	$Zn(OTf)_2$				
1	1	1.2	15 mol% Puis 1 au bout de 48h	PhCl	131	3	Rendement : 12%
2	1	1.1	1	Toluène	110	7	Rendement : 5 % Accompagné de dégradation
3	1	1	1.5			4	Majorité de **100** et dégradation
4	1	1	1			3	

Tableau 30 : Résultats expérimentaux de l'addition de **100** sur **106**

Afin d'optimiser cette étape de formation du ligand, il a été décidé d'effectuer cette réaction dans des conditions plus douces *via* l'utilisation d'un sel d'imidate ce qui permet classiquement un abaissement de la température du milieu réactionnel. La formation du sel d'imidate s'est avérée plus ardu qu'escomptée, les résultats sont présentés dans le Tableau 31 (Schéma 185).

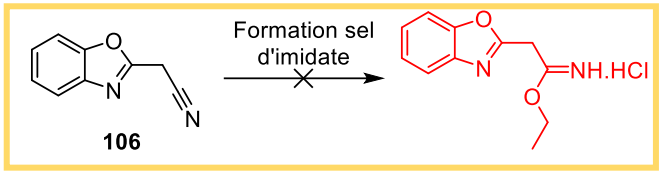


Schéma 185 : Formation d'un sel d'imidate sur **106**

Les deux stratégies de synthèse sont semblables avec la génération d'acide chlorhydrique *in situ*. Malheureusement, ces essais se sont montrés peu concluants car un mélange complexe est obtenu dans les deux cas. Les tentatives de précipitation dans l'éther éthylique ont été infructueuses. En considérant que l'analyse des spectres RMN ^{1}H ne permet pas d'identifier avec certitude la présence du produit cible, cette voie de synthèse a été écartée.

Entrée	Réactifs	T(°C)	Temps (h)	Résultat
1	EtOH, $SOCl_2$, H_2O, Et_2O	0°C puis TA	24	Mélange complexe
2	EtOH, TMSCl	0°C puis TA	16	

Tableau 31 : Conditions expérimentées pour la synthèse du sel d'imidate

2. Synthèse du ligand **103** *via* le *trans* amino-indanol

Une nouvelle approche a été imaginée pour accéder au ligand **103**. A partir du dérivé trans amino-indanol (**107**), l'amide (**107**') serait obtenu par une réaction d'amidation. Ce composé en main, la dernière étape serait la cyclisation intramoléculaire pour conduire à l'oxazoline (Schéma 186).

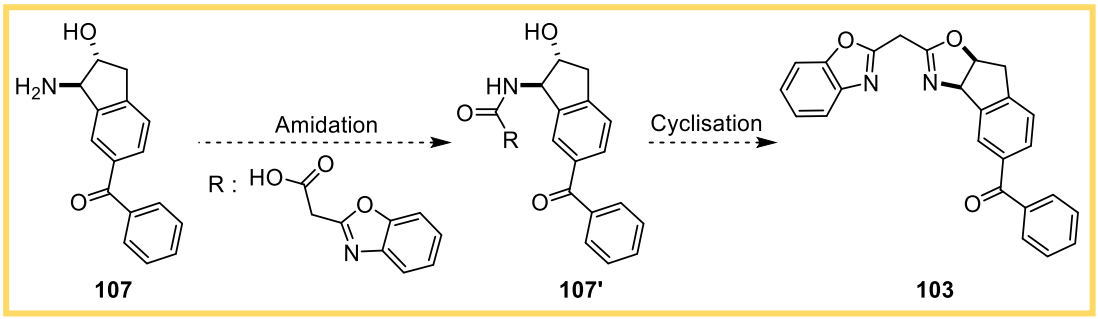


Schéma 186 : Stratégies de synthèse à partir du *trans* amino-indanol **107**

2.1 Synthèse du *trans* amino-indanol **107**

La synthèse du *trans* amino-indanol **107** a été effectuée deux voies de synthèse. La première, la plus directe, est l'ouverture de l'époxyde avec de l'ammoniaque, utilisé comme solvant et réactif. L'amino-alcool **107** est formé après 5 heures à 50°C mais avec un faible rendement de 35 %. La seconde voie comporte deux étapes. La première est l'ouverture de l'époxyde par l'azoture de sodium, qui conduit au *trans* azido-alcool **108**. Puis, la fonction azoture est réduite lors d'une hydrogénation sous pression d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de Pd/C. Le rendement global pour ces deux étapes est de 61 % (Schéma 187).

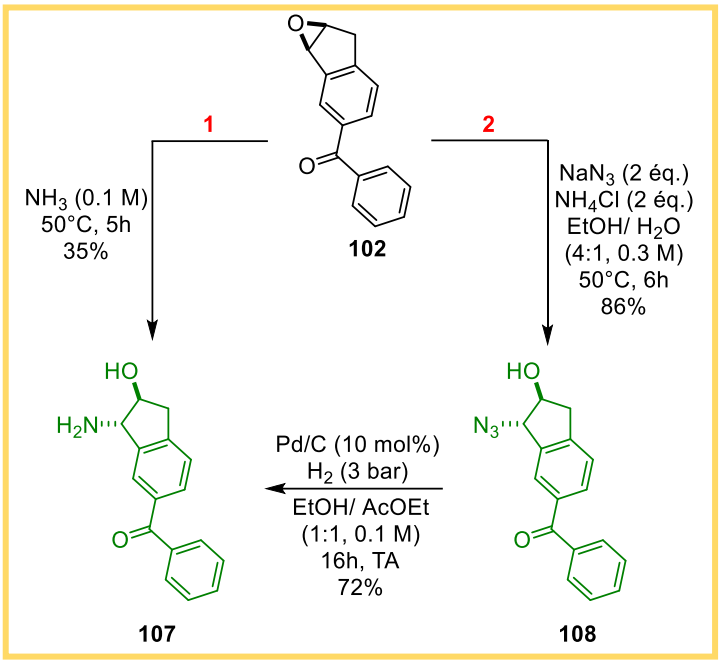


Schéma 187 : Voies de synthèse pour le *trans* amino-indanol **107**

2.2 Synthèse de l'agent acylant **109**

Pour préparer l'agent acylant **109**, trois voies de synthèses ont été explorées. La première est une hydrolyse basique de l'ester éthylique **110** suivie d'une étape d'acidification. La deuxième, est l'hydrolyse de la fonction nitrile de la molécule **106.** La dernière est une condensation directe du 2-aminophénol sur l'acide malonique. Elles vont être discutées ci-après (Schéma 188).

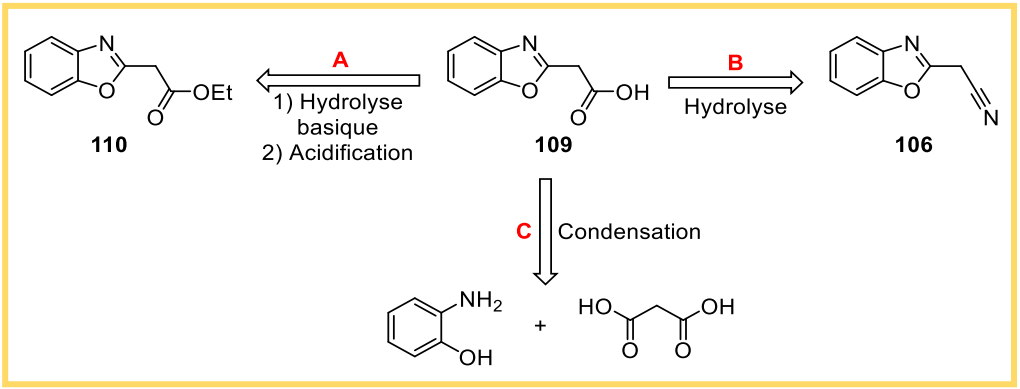


Schéma 188 : Voies de synthèse explorées pour la molécule **109**

La voie de synthèse **A** débute par la préparation de l'ester **110** qui a été réalisée en deux étapes de manière analogue à la préparation de **106**. Il est d'abord nécessaire de synthétiser le sel d'imidate dérivé du cyanoacétate d'éthyle commercial puis d'effectuer sa condensation sur le 2-aminophénol. Les rendements respectifs de ces étapes sont de 87 et 81 % (Schéma 189).

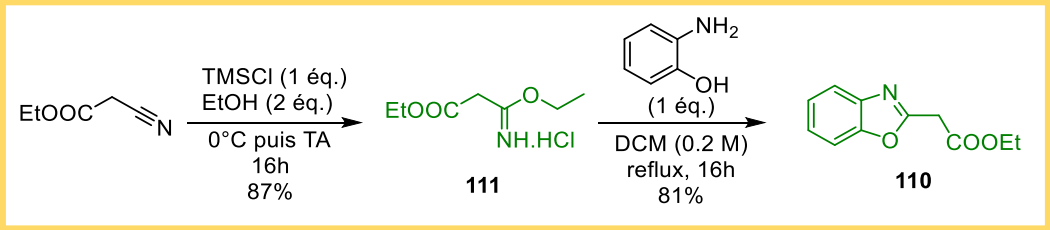


Schéma 189 : Synthèse de l'ester **110**

Après obtention de **110**, plusieurs conditions d'hydrolyse basique ont été essayées, elles sont résumées dans le Tableau 32 (Schéma 190). Après disparition du substrat en CCM, le mélange réactionnel est acidifié avec une solution aqueuse d'HCl. Quelles que soient les conditions, l'analyse des spectres RMN ^{1}H des mélanges bruts réactionnels montre la présence d'un mélange de produits dont le profil diffère lors de chaque essai. Cette approche synthétique a été écartée.

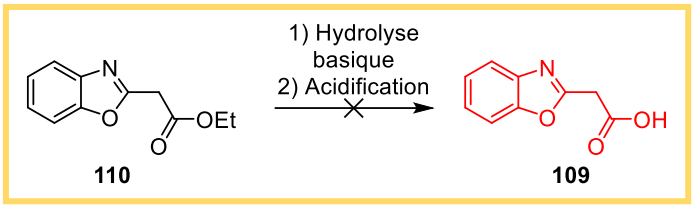


Schéma 190 : Hydrolyse basique de **110** puis acidification

Entrée	Réactif(s)	Solvant	T(°C)	Temps (h)	Résultat
1	NaO*t*Bu	EtOH/ H_2O	60	2	Mélange complexe observé en ^{1}H RMN
2	NaO*t*Bu	EtOH/ H_2O	60	24	
3	NaOH	THF/ H_2O	TA	16	
4	LiOH	THF/ H_2O	TA	2	

Tableau 32 : Conditions d'hydrolyses basiques de **110**

Concernant la voie de synthèse **B**, une tentative d'hydrolyse basique du nitrile a été effectuée dans les conditions présentées sur le Schéma 191. Cet essai s'est soldé par un échec puisqu'après extraction et acidification, un mélange complexe a été observée sur le spectre RMN ^{1}H du brut réactionnel avec notamment l'absence de protons aromatiques. Cette voie de synthèse a été abandonnée.

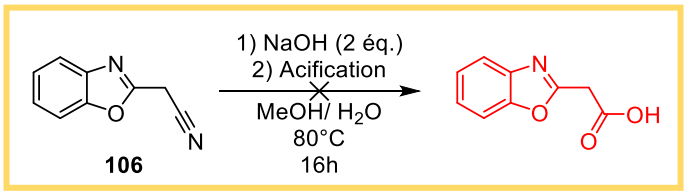


Schéma 191 : Hydrolyse basique de **106**

La voie **C** est la condensation du 2-aminophénol sur l'acide malonique dans l'acide polyphosphorique en qualité de solvant et de catalyseur à une température de 120°C.[126] Bien que déjà décrite, cette réaction n'a pas permis d'obtenir le produit attendu. De plus, nous

[126] Algul, O.; Ersan, R. H.; Alagoz, M. A.; Duran, N.; Burmaoglu, S. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2021**, *39*, 6926-6938.

pouvons souligner le fait que les auteurs n'ont pas fourni de caractérisation spectroscopique de ce composé. Cette voie n'a pas été poursuivie.

Suite aux difficultés rencontrées pour l'obtention de l'acide carboxylique **109**, nous nous sommes orientés vers son utilisation sous sa forme carboxylate. En effet, au cours des travaux d'optimisation de la réaction d'hydrolyse de **110**, nous avons identifiés l'étape d'acidification comme étant problématique. Ainsi, suivant des données de la littérature, une hydrolyse basique de **110**, en présence d'un équivalent de *t*BuOK et d'eau a été menée (Schéma 192).[127]

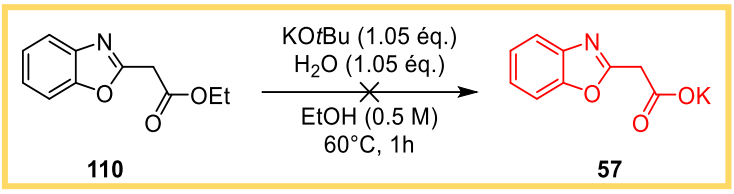


Schéma 192 : Saponification de **110**

Cependant, bien que le produit a été observé sur le spectre RMN ^{1}H, des difficultés de purification pour obtenir le produit pur ont été rencontrées. Pour cette raison, un protocole dans des conditions plus douces et anhydres a été mis en place et sont présentées sur le Schéma 193. Dans de l'éthanol absolu en présence de potasse à température ambiante, le carboxylate **57** est obtenu avec un rendement de 95 % après 24 h.

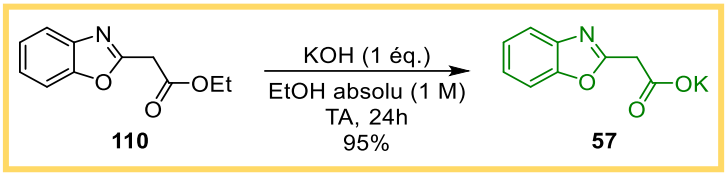


Schéma 193 : Saponification de **110**

2.3 Réaction de couplage avec le sel de carboxylate **57**

Après avoir obtenu le sel de carboxylate **57** dans des quantités suffisantes, un travail d'optimisation de la réaction d'amidation sur **107** a été effectué (Schéma 194). Les résultats sont présentés dans le Tableau 33. Nous avons été agréablement surpris, lors du premier essai, en présence d'un excés de **57** (3.0 éq.), de PyBOP (3.0 éq.) et de DIPEA (6.0 éq.), de constater la formation du produit souhaité avec un rendement de 86 % (entrée 1). À la suite de ce résultat obtenu sur une échelle de 50 mg de substrat, la montée en échelle de cette réaction a été étudiée. Cependant, une chute de rendement est observée lorsque 150 mg de substrat sont utilisés, l'amide **112** est obtenu avec un rendement de 51 % (entrée 2). Enfin, aucun signal caractéristique de l'amide n'a été identifié sur le spectre RMN ^{1}H du mélange brut réactionnel lorsque 500 mg ou 1000 mg de substrat sont mis en jeu (entrées 3 et 4).

[127] Shang, R.; Yang, Z-W.; Wang, Y.; Zhang, S-L.; Lei Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010,** *132,* 14391-14393.

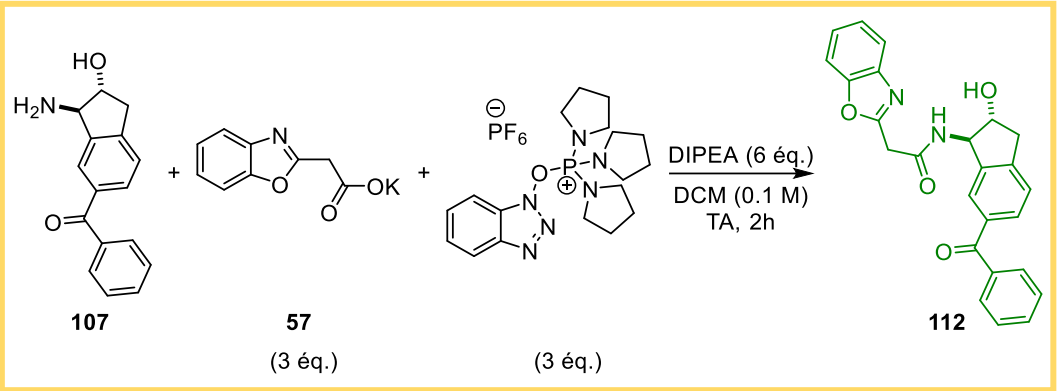


Schéma 194 : Réaction de couplage sur **107**

Entrée	Quantité de **107** (mg)	Rendement (%)
1	51	86
2	150	51
3	550	0
4	1110	0

Tableau 33 : Rendements obtenus pour la réaction de couplage en fonction de la quantité d'amine **107** engagée

Note : Pour des raisons pratiques et dans le but d'obtenir suffisamment d'amide pour étudier l'étape suivante de cyclisation, plusieurs réactions d'amidation ont été effectuées en parallèle sur une échelle de 150 mg. Les produits bruts ont été joints et purifiés en une seule fois.

2.4 Cyclisation intramoléculaire du *trans* amido-indanol **112**

La dernière étape est la cyclisation du *trans* amido-indanol **112** pour conduire au ligand cible **103**. D'un point de vue mécanistique, cette réaction consiste en (i) la conversion de la fonction alcool en groupement libérable puis (ii) l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome d'oxygène de l'amide pour former l'oxazoline (Schéma 195). Pour ce faire, de nombreuses conditions réactionnelles ont été testées, ces dernières sont présentées dans le Tableau 34.

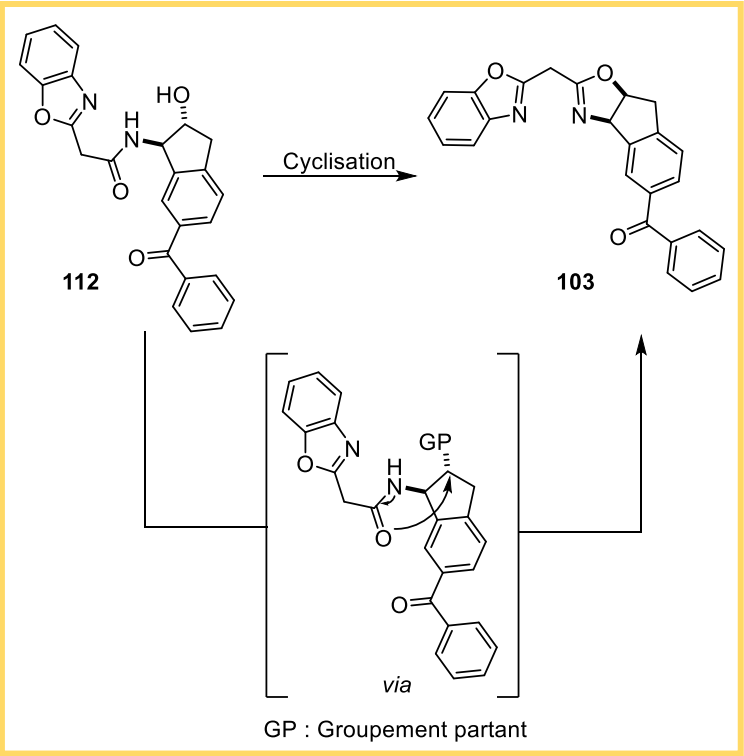


Schéma 195 : Cyclisation de **112**

Le premier essai a été réalisé en présence de 5 équivalents de chlorure de thionyle dans le dichlorométhane à 0°C puis à température ambiante. Après 4h de réaction l'oxazoline **103** à été obtenue avec un rendement de 26 % (entrée 1). La réduction de la quantité de $SOCl_2$ (2.5 éq.) et l'abaissement de la température du milieu réactionnel à 0°C ne permet pas d'améliorer le rendement (entrée 2).[128]

Un nouvel essai a été réalisé en changeant la nature du groupement libérable.[129] L'addition de chlorure de mésyle en présence de triéthylamine ne conduit qu'à la formation du mésylate, aucun produit de cyclisation n'est observé sur le mélange réactionnel brut. Cependant, au cours de l´étape de purification sur gel de silice, la cyclisation a lieu et l'oxazoline est isolée avec un rendement de 25% (entrée 3).

Les conditions de l'entrée 3 ont été reproduites mais avec cette fois avec une présence catalytique de DMAP (entrée 4).[130] La réaction a été suivie par RMN ^{1}H. Après 24h, la formation du produit de cyclisation **103** a été observé, accompagné d'une conversion de 51%. Un nouvel équivalent de DMAP a alors été ajouté au milieu réactionnel. Après 24 h, la

[128] Williams, J.C.; Sheldon, J.R.; Imlay, H.D.; Dutter, B.F.; Draelos, M.M.; Skaar, E.P.; Sulikowski, G.A. *Organic Letters* **2019**, *21*, 679-682.
[129] Zook, S.E.; Busse, J.K.; Borer, B.C. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 7017-7021.
[130] Gu, X.-S.; Xiong, Y.; Yang, F.; Yu, N.; Yan, P.-C.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 2206-2211.

conversion est totale. Cependant, le rendement RMN ^{1}H, mesuré à l'aide d'un étalon interne, est de 34 %.

Dans des conditions similaires, un test a été effectué avec de l'anhydride triflique et la 2,6-lutidine (entrée 5). L'objectif est de former un libérable triflate, meilleur groupement partant que le mésylate, puis de cycliser. L'alcool **112** a été mis en présence d'anhydride triflique et de base à -78°C pendant 4h suivie d'une remontée en température progressive. Malheureusement, aucune conversion du substrat **112** n'a été constatée.

Une autre tentative a été faite avec le Deoxo-Fluor® qui est un agent de fluoration. Son rôle est d'activer l'alcool pour déclencher la cyclisation.[131] Après 1 h de réaction, **112** a été consommé. Après traitement, un étalon interne a permis de mesurer un rendement RMN ^{1}H de 20 % en oxazoline (entrée 6).

Enfin, et dans le but d'ontenir les premières quantités de ligand, les condtions de l'entrée 1 ont été répétées sur une échelle de 1000 mg et ont conduit à la formation du ligand avec un rendement de 42% (entrée 7).

Sur une échelle d'un gramme d'amide **112** ont été effectuées d'après les conditions de l'entrée 1 et a conduit à l'obtention du produit **103** avec une augmentation du rendement de 42 % (entrée 7).

Entrée	Réactif(s)	Échelle de **112** (mg)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rendement
1	$SOCl_2$ (5 éq.)	50	DCM	0 puis TA	4	26
2	$SOCl_2$ (2.5 éq.)	70	DCM	0	5	24
3	MsCl (1.1 éq.) Et_3N (1.2 éq.)	100	DCM	0 puis TA	24	25
4	MsCl (1.1 éq.) DIPEA (1.2 éq.) DMAP (0.2 éq. puis ajout de 1 éq. au bout de 24h)	50	DCM	0 puis TA	48	34[1]
5	Tf_2O (1.2 éq.) 2,6-lutidine (1.2 éq.)	100	DCM	-78 pendant 4h puis remontée à TA progressivement	16	-
6	Deoxo-Fluor® (4.4 éq.)	50	DCM	-78	1.5	20[1]
7	$SOCl_2$ (5 éq.)	1000	DCM	0 puis TA	4	42

[1] Rendement RMN réalisé avec un étalon interne (PMB).

Tableau 34 : Résultats expérimentaux pour la cyclisation de **112**

[131] Glöckner, S.; Tran, D.N.; Ingham, R.J.; Fenner, S.; Wilson, Z.E.; Battilocchio, C.; Ley, S.V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 207-214.

3. Synthèse du ligand **103** à partir de **104**

Finalement, deux groupement méthyle geminaux ont été introduits sur le méthylène entre les deux oxazolines. Pour ce faire, **103** a été mis en présence d'une base forte, l'hydrure de sodium, puis d'un agent alkylant, l'iodure de méthyle, dans les conditions présentées sur le Schéma 196 *: Synthèse de **10***. Le produit désiré **104** à été isolé avec un rendement de 60 %.

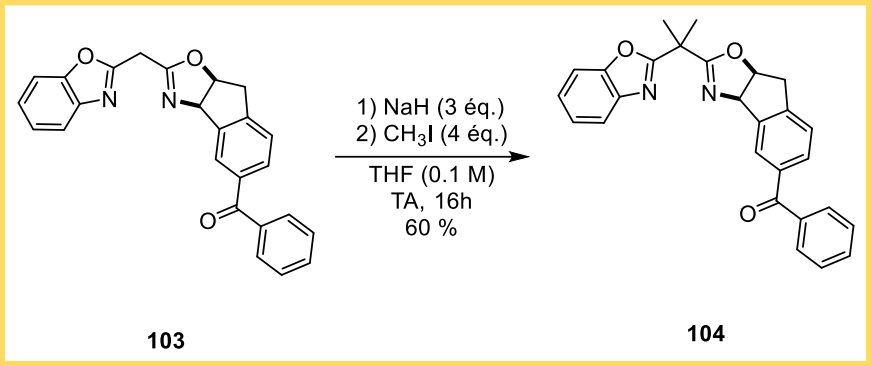


Schéma 196 : Synthèse de **104**

4. Voie de synthèse générale de la série 6

Un résumé de la synthèse multi-étapes en série 6 est représenté sur le Schéma 197.

La voie de synthèse en série 6 débute par la réduction de la 6-bromo-indanone **18** en 6 bromo-indanol **92** par $NaBH_4$ avec un rendement de 92 %. Ce dernier est mis en présence d'une base forte et de l'amide de Weinreb pour conduire au motif benzophénone **91** avec un rendement de 66 %. Le dérivé indènique **90** est obtenu par élimination de la fonction alcool sur **91** par une quantité catalytique d'APTS, avec un rendement de 95 %. La double liaison nouvellement créée est oxydée par le *m*CPBA pour conduire à l'époxyde **102** avec un rendement de 85 %. Ce dernier est ouvert par de l'azoture de sodium pour le trans azido-alcool **108** accompagné d'un rendement de 86 %. Celui-ci est hydrogéné sous pression avec un catalyseur palladié afin d'obtenir **107** avec un rendement de 72 %. L'amine primaire résultante est acylée en présence du sel de carboxylate **57**, de PyBOP et de la base de Hünig, pour conduire à l'amide **112** isolé avec un rendement de 51 %. La dernière étape est la cyclisation intramoléculaire avec $SOCl_2$ pour l'obtention du ligand final **103** avec un rendement à 42 %. La version *gem*-diméthyle est obtenue par action d'une base forte en présence de iodométhane afin de conduire à un un second ligand **104** avec un rendement de 60 %.

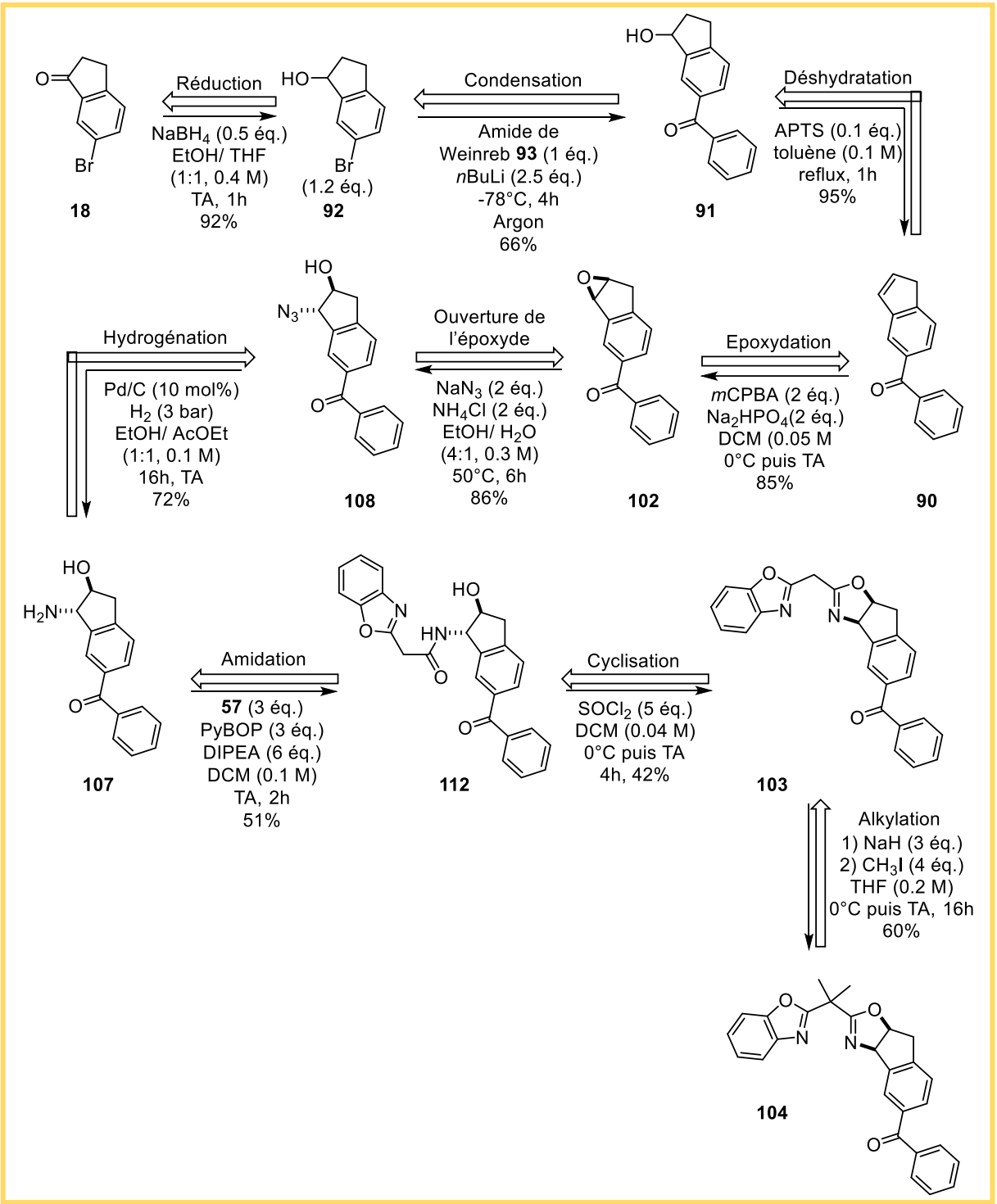


Schéma 197 : Voie de synthèse générale pour la synthèse de **103** et **104**

VI. Conclusion

Les trois voies de synthèse développées pour la synthèse des dérivés du 1-amino-2-indanol incorporant un motif xanthone (**15** et **17**) ou benzophénone **19** ont été présentées en détail.

La famille de molécules dérivées de la xanthone possède une réactivité particulière en raison des effets dus à la présence des fonctions éther et carbonyle. Leurs effets antagonistes ont rendu difficile l'application des stratégies d'introduction du motif amino-alcool vicinal, décrites dans la littérature, sur l'oléfine indènique. En dépit de ces écueils, une stratégie de synthèse, permettant la formation de liaison C-N et C-O vicinal, a été mise au point pour les deux isomères. Cependant, la transformation de ces intermédiaires en ligands correspondants doit être encore finalisée.

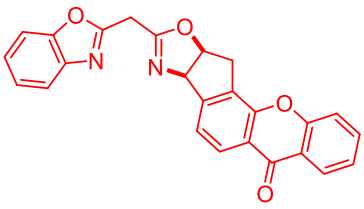
Les efforts conséquents consacrés à la préparation des séries 4 et 5, nous ont incités à simplifier la cétone aromatique en supprimant le pont éther bis-arylique de la xanthone. Cette modification structurale a permis l'obtention de l'amino-indanol **100** en configuration *cis* en utilisant la voie de synthèse la plus décrite dans la littérature. Cela nous a permis d'accéder au ligand disymétrique **103**. Les difficultés rencontrées pour son obtention à partir du *cis* amino-indanol **100** nous ont contraint à développer une voie de synthèse *via* le *trans* amino-indanol **107**. La disponibilité des ligands **103** et **104** permet d'aborder la deuxième phase de ce projet, à savoir sa complexation avec un sel de magnésium accompagné de sa caractérisation spectroscopique.

Les premiers résultats de complexation entre les ligands **103** et **104** et le sel de magnésium bis(trifluorométhanesulfonimide) sont présentés dans le chapitre suivant.

Le bilan du plan prévisionnel est présenté sur le Schéma 198.

A) Bilan de la première tâche (synthèses des ligands cibles)

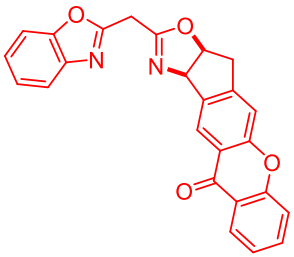
Série 4



55

2 étapes restantes :
-Déprotection du groupement silylé
-Cyclisation intramoléculaire

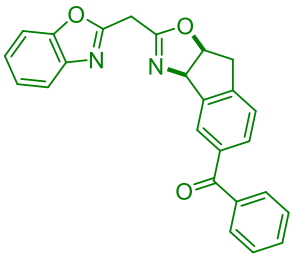
Série 5



89

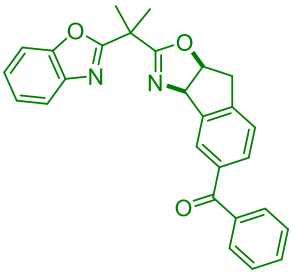
3 étapes restantes :
-Réduction de **84** en amine primaire
-Amidation
-Cyclisation intramoléculaire

Série 6



103

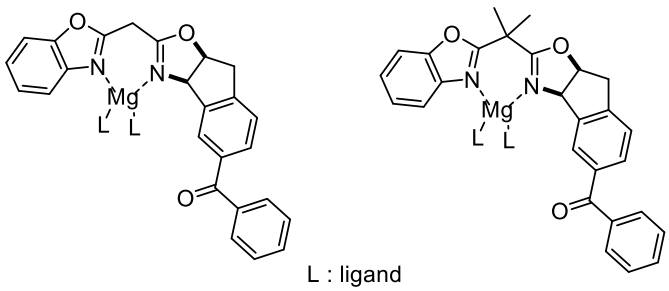
Synthèse achevée
Rendement global : 7%



104

Obtenu en 1 étape
à partir de **103**

B) Deuxième tâche (complexation, études spectroscopiques) : en cours



L : ligand

C) Troisième tâche (preuve de concept) : à venir

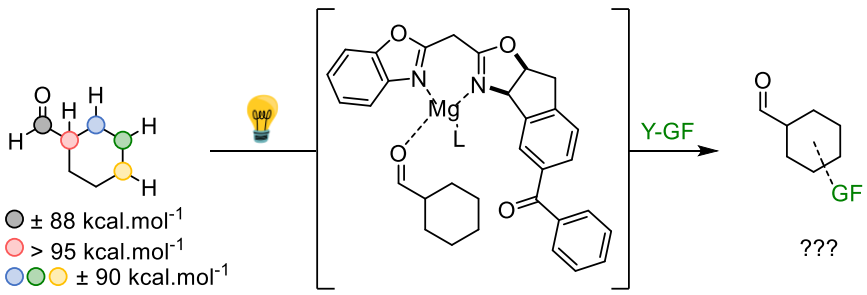


Schéma 198 : Bilan prévisionnel de ce projet de thèse actualisé

Chapitre 4 : Complexation, étude RMN

I. Premiers résultats de complexation par RMN ^{1}H

En possession des ligands **103** et **104**, la deuxième tâche du projet est la mise en évidence de leur association avec un sel de magnésium. Nous nous sommes intéressés aux sels suivants : $MgCl_2$, $MgBr_2.OEt_2$, $Mg(ClO_4)_2$, $Mg(NTf_2)_2$ et $Mg(OTf)_2$. Une étude préliminaire de solubilisation de ces sels dans le dichlorométhane a été effectuée. Pour chaque sel 0.04 mmol a été solubilisée dans des volumes allant de 0.50 à 1.50 mL de solvant. Deux d'entre eux se sont demarqués en raison d'une solubilité partielle dans le DCM. Il s'agit de $Mg(NTf_2)_2$ et $Mg(OTf)_2$, ils ont été retenus pour la suite de l'étude. Les autres sont insolubles.

Dans un premier temps, une quantité stœchiométrique de $Mg(NTf_2)_2$ a été mis en présence de **103** et **104** puis dissoute avec du CD_2Cl_2 (Schéma 199).

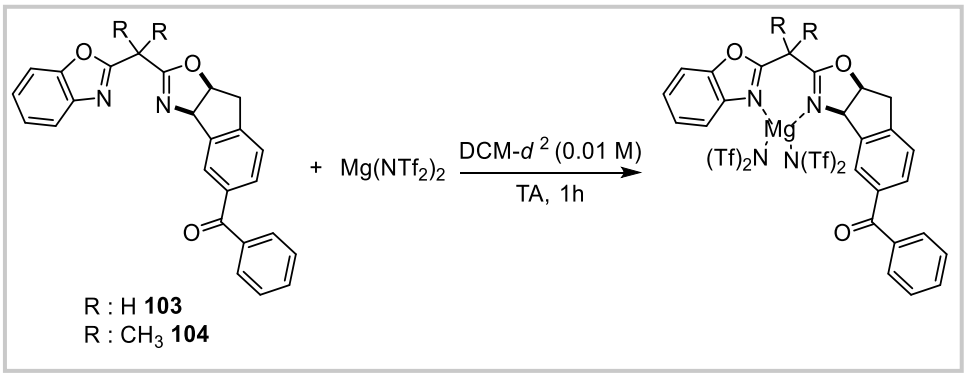


Schéma 199 : Complexation de **103** et **104** avec $Mg(NTf_2)_2$

La formation du complexe a été suivie par RMN ^{1}H.

Les spectres RMN ^{1}H de **103** et de **104** sont présentés respectivement sur le Schéma *200* et le Schéma 201.

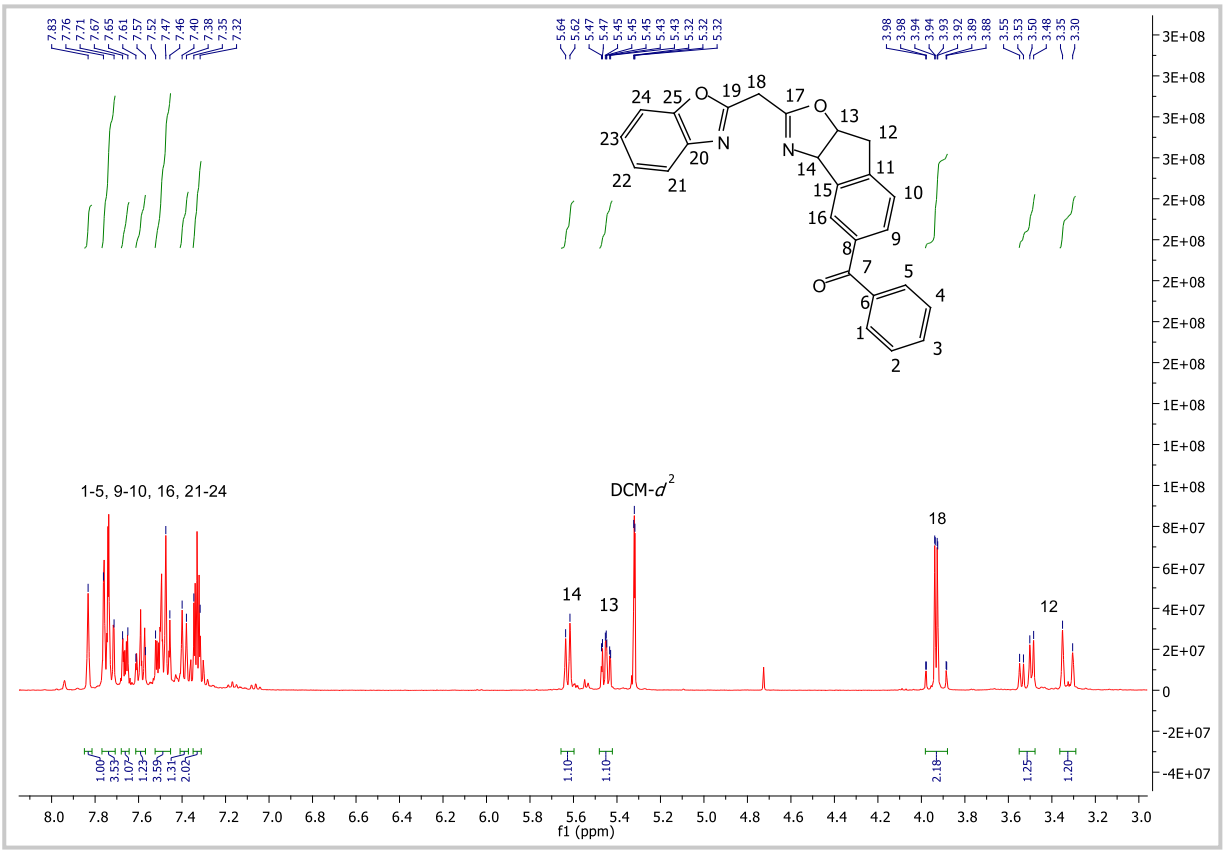


Schéma 200 : Spectre RMN ^{1}H de **103** dans CD_2Cl_2

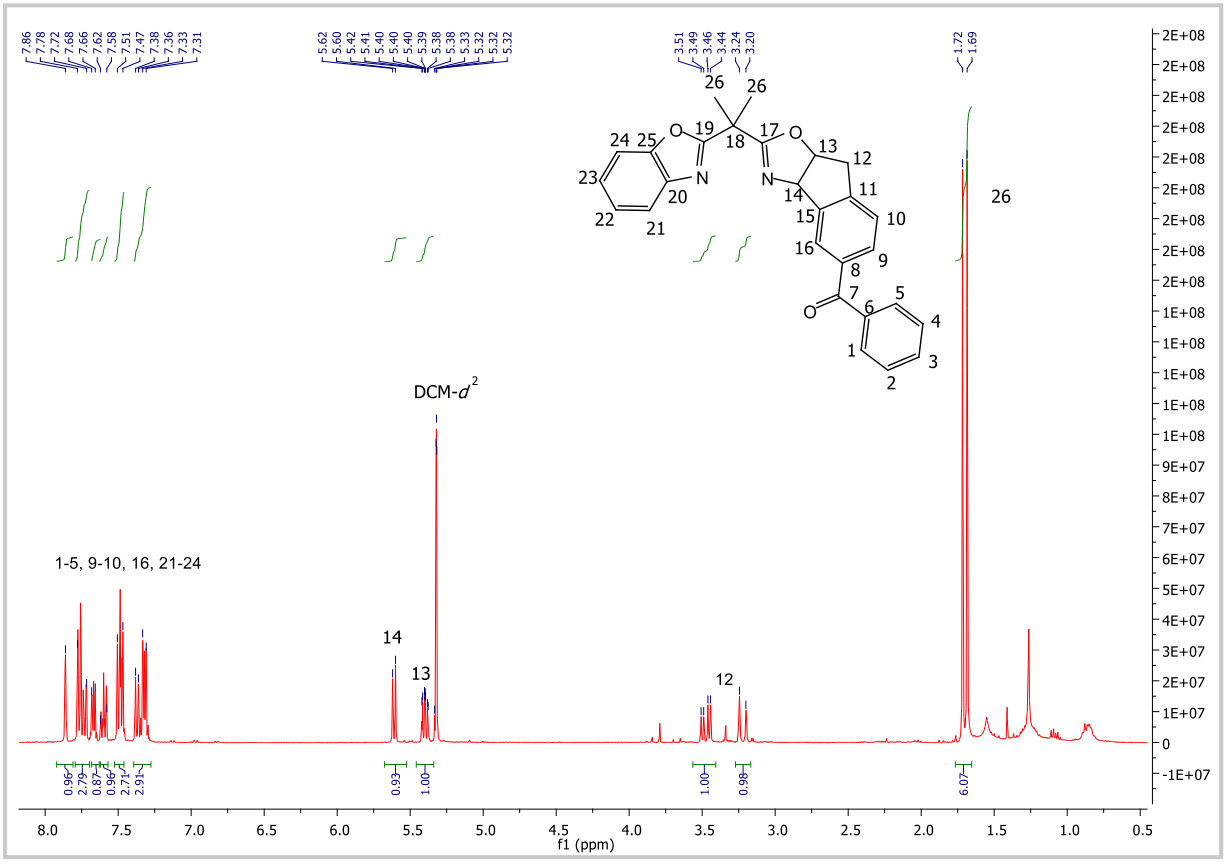


Schéma 201 : Spectre RMN ^{1}H de **104** dans CD_2Cl_2

Ces deux ligands ont été agités à sec avec le sel de $Mg(NTf_2)_2$ sous atmosphère d'argon pendant 30 minutes à TA puis le dichlorométhane deutéré a été additionné. Le mélange a été agité pendant 30 minutes. La solution a été prélevée puis analysée par RMN ^1H. Une superposition des spectres obtenus avec les spectres des ligands en l'absence de Mg(II) est présentée sur le Schéma 203 et le Schéma 203. Comme nous pouvons le constater, sur les spectres RMN ^1H les signaux sont, dans les deux cas, légérement déblindés et élargis, ce qui semble indiquer que la complexation avec le centre métallique a bien eu lieu.

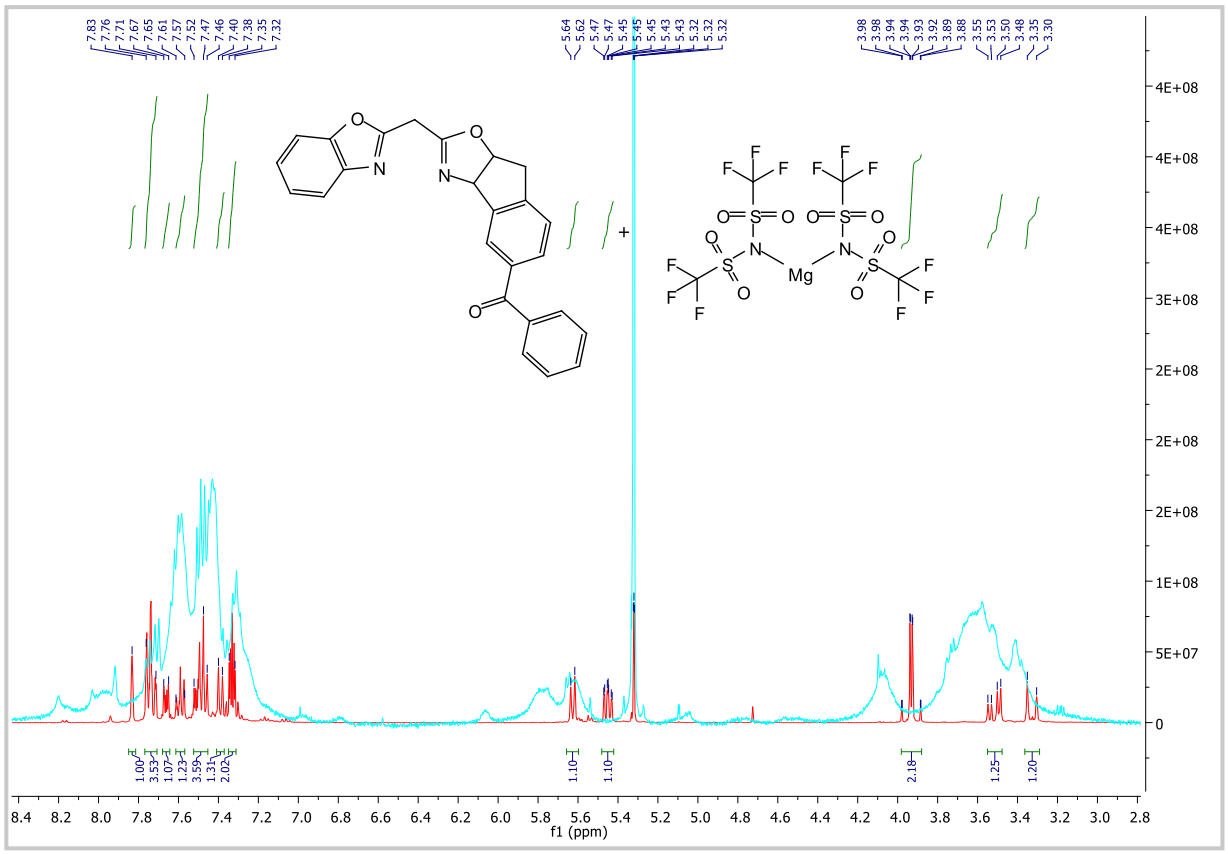


Schéma 202 : Spectre RMN ^1H de **103** en présence de $Mg(NTf_2)_2$ dans CD_2Cl_2

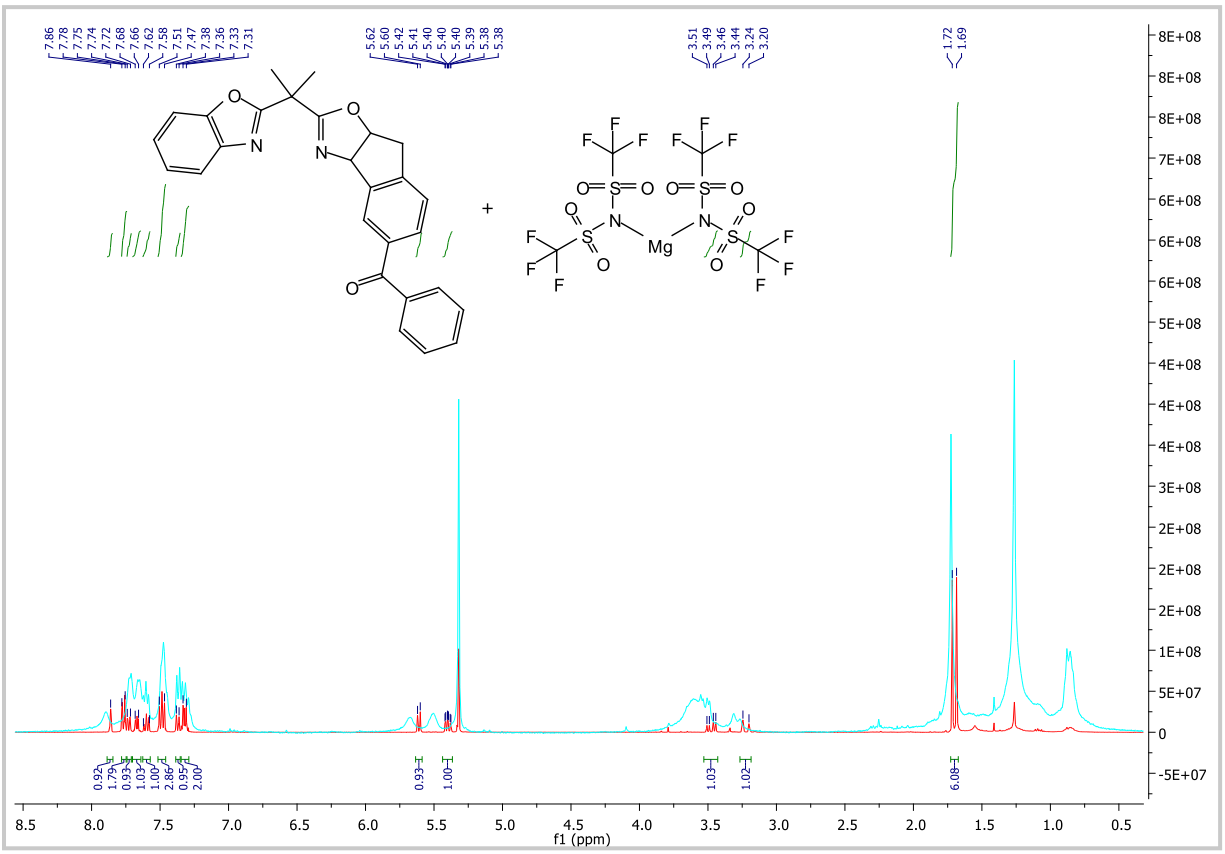


Schéma 203 : Spectre RMN ^{1}H de **104** en présence de $Mg(NTf_2)_2$ dans CD_2Cl_2

De manière analogue, une quantité stœchiométrique de $Mg(OTf)_2$ a été mis en présence de **103** et **104** puis dissoute avec du CD_2Cl_2 (Schéma 204).

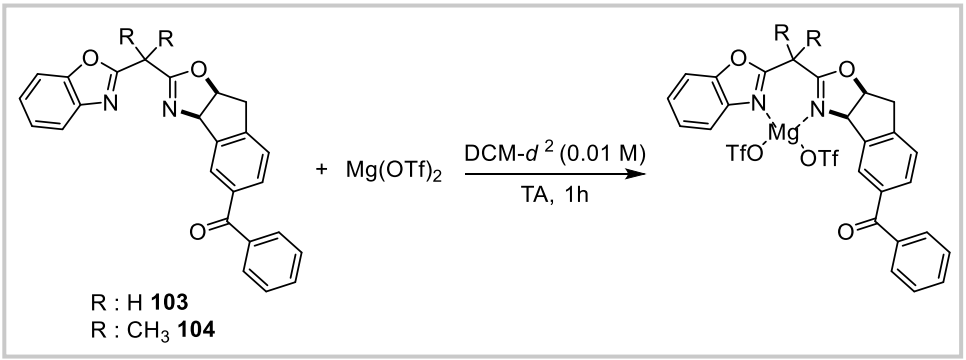


Schéma 204 : Complexation de **103** et **104** avec $Mg(OTf)_2$

Les spectres obtenus superposés à la référence du ligand sont présentés (Schéma 205 et Schéma 206). Nous pouvons observés que les déplacements chimiques ainsi que la multiplicité des signaux sont identiques. Cela semble montrer que $Mg(OTf)_2$ n'interargit pas avec les doublets non-liants des atomes d'azote des motifs oxazoline.

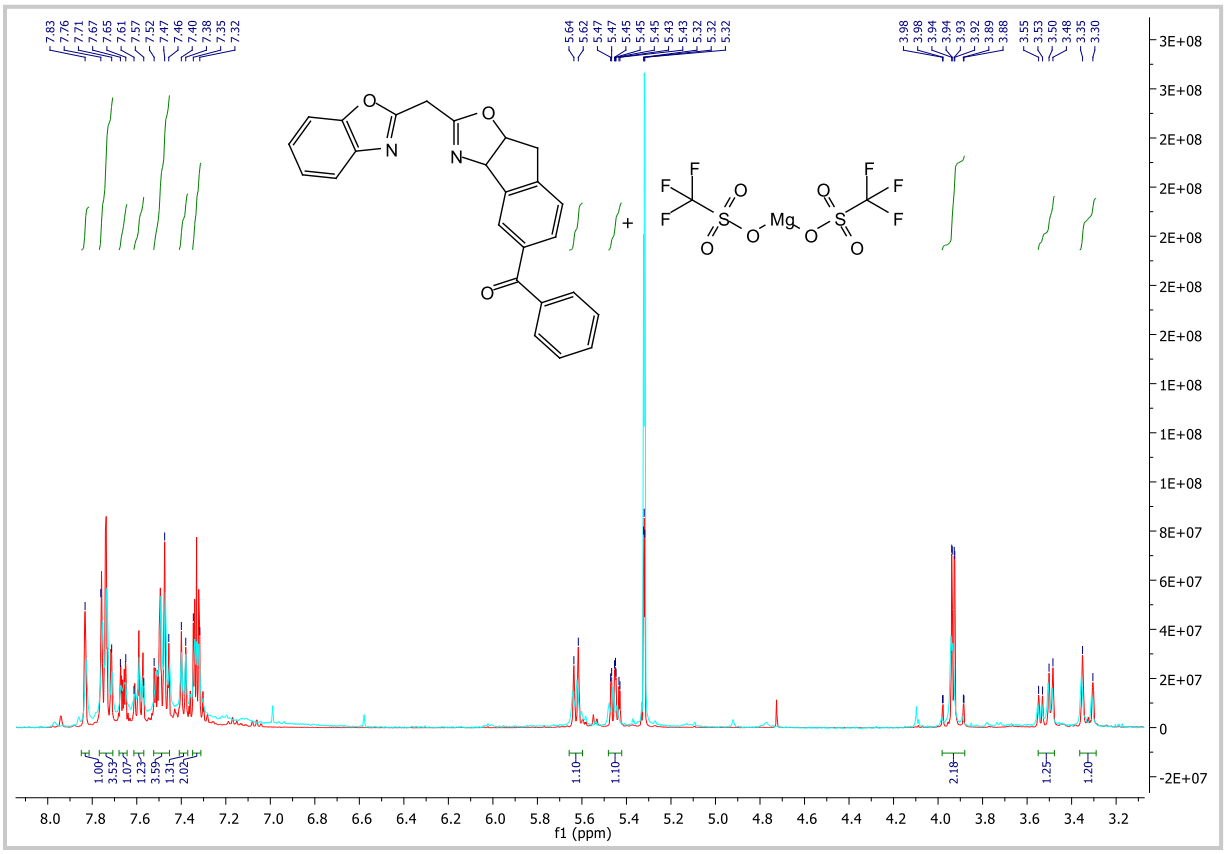


Schéma 205 : Spectre RMN ^{1}H de **103** en présence de $Mg(OTf)_2$ dans CD_2Cl_2

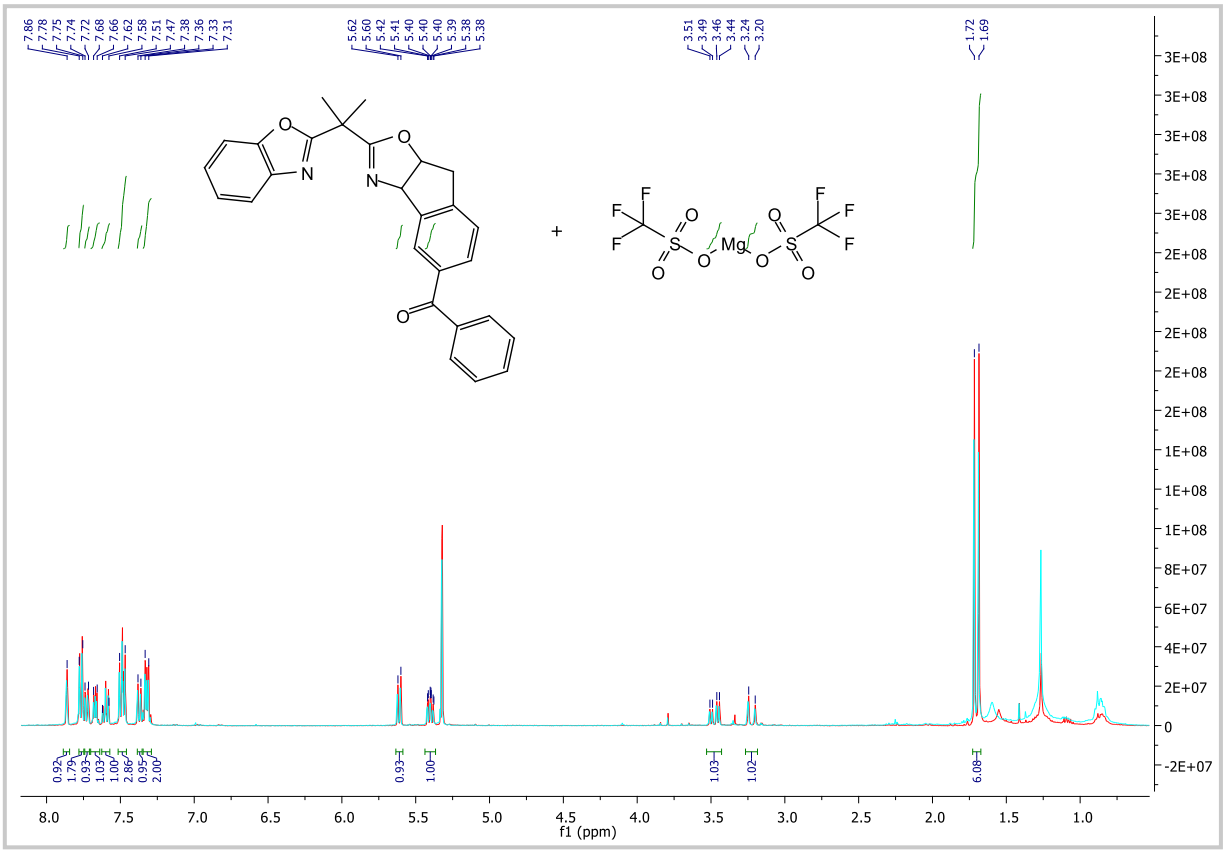


Schéma 206 : Spectre RMN ^{1}H de **104** en présence de $Mg(OTf)_2$ dans CD_2Cl_2

II. Conclusion

Ces premiers résultats prometttеurs obtenus par RMN ^{1}H nous ont fournis quelques indications à propos de la nature du sel utilisé, et nous confortent dans la faisabilité de la troisième tâche du projet qui consiste à réaliser un premier essai de fonctionnalisation par HAT dirigé afin d'obtenir une preuve de concept. La réaction test est présentée sur le Schéma 207. L'intérêt d'utiliser un aldéhyde comme substrat est que le proton aldéhydique possède la BDE la plus faible, la fonctionnalisation du liaison C-H du cyclohexane en sa présence illustrerait la pertinence de cette stratégie.

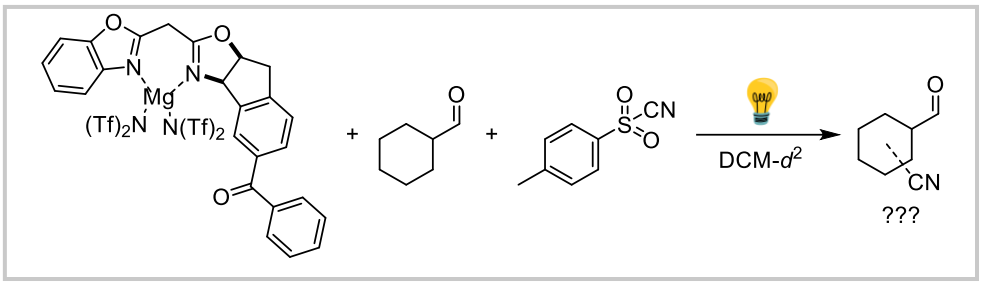


Schéma 207 : Réaction de fonctionnalisation par HAT sur le cyclohexanecarboxaldéhyde

Conclusion générale

Ce projet de thèse est une nouvelle thématique développée par le laboratoire portant sur une méthodologie de fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H non activées par Transfert d'Atome d'Hydrogène dirigé.

La réaction de HAT est régie par des paramètres enthalpiques et polaires, le but de ces travaux est de concevoir un catalyseur permettant de contourner ces règles. La solution proposée est l'élaboration de catalyseurs originaux permettant de « prendre le contrôle » de la régiosélectivité dans le but de fonctionnaliser des positions non favorisées d'un point de vue thermodynamique.

Ce projet est divisé en trois grandes tâches. La première est la synthèse de ligands porteurs d'un motif cétone aromatique (benzophénone, xanthone, thioxanthone, anthraquinone, fluorénone…) en qualité d'agent HAT. Ce dernier est lié de manière covalente au ligand hétérocyclique (BOX, PyBOX, BiOX…). La deuxième étape est la complexation par les atomes d'azote des oxazolines d'un métal jouant le rôle d'acide de Lewis, la formation de ce complexe doit s'accompagner d'études et de caractérisations spectroscopiques. La troisième étape est la fonctionnalisation directe d'une liaison C(sp^3)-H par HAT afin d'obtenir une preuve de concept. Par la suite, il faudra étendre le champ d'application de cette méthodologie.

En bilan, la première tâche a été plus hardue que prévu. La synthèse de trois ligands a été étudiée, avec deux ligands dérivés de la xanthone et un dérivé de la benzophénone. Ces voies de préparation ont été développées en parallèle de manière indépendantes.

La réactivité particulière des motifs xanthone, en séries 4 et 5, est à l'origine de nombreux aléas de synthèse qui n'ont pas permis à ce jour d'achever la préparation de ces ligands. En effet la présence des motifs carbonyle et éther a un impact direct sur la réactivité de la structure indénique adjacente et sur la stabilité des intermédiaires de synthèse. Cependant, le terme de ces synthèses est proche puisqu'il ne manque que deux étapes pour chaque série. Les connaissances acquises sur le comportement de ces dérivés de xanthone laissent penser que ces ligands seront en notre possession dans un futur proche.

En série 6, deux ligands dérivés de la benzophénone ont été obtenu suivant une voie de synthèse proche de celles décrite dans la littérature, ce qui confirme l'incidence importante de la présence de l'éther sur la réactivité. Ces ligands nous ont permis d'explorer la suite du projet. La complexation d'un premier sel de magnésium avec ces ligands a été mise en évidence par RMN et ouvre la porte à la poursuite de l'étude.

Les premiers résultats prometteurs obtenus nous confortent dans la faisabilité de la troisième tâche du projet à savoir la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp^3)-H. La première réaction que nous souhaitons essayer est la cyanation du cyclohexanecarboxaldéhyde par HAT sur une position du cycle aliphatique.

Par la suite, d'autres substrats aux propriétés coordinantes comme les amines, les acidés aminés, les dérivés maloniques ainsi que les imines doivent être étudiés. Nous pouvons également évaluer l'impact de la structure du ligand sur la sélectivité de l'arrachement d'atome d'hydrogène soit en faisant varier la nature de l'espaceur entre les deux oxazolines (BOX vs PyBOX), soit en jouant sur l'orientation de la fonction carbonyle des divers ligands étudiés (benzophénone vs isomères de la xanthone).

Chapter 5 : Experimental part

Chapter 5 : Experimental part

I. General information

-Unless otherwise specified, all reagents and solvents were purchased from Merck, Fluorochem, Acros Organics and used without further purification.

-DMF was placed on molecular sieve (3 Å) then degassed under argon atmosphere for 15 minutes before used.

-DCM and THF were dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through columns containing activated alumina.

-All reactions were carried out in dry glassware and using magnetic stirring. For reactions that require heating, oil bath was chosen as the heat source.

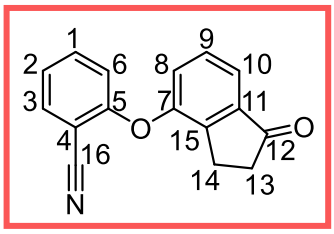
-Proton nuclear magnetic resonance (^{1}H) spectra, carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C) spectra, were recorded on a Bruker Advance III 400 spectrometer (400 MHz for ^{1}H, 101 MHz for ^{13}C) or a Bruker Advance III 300 spectrometer (300 MHz for ^{1}H, 75 MHz for ^{13}C). Carbon nuclear magnetic resonance spectra (^{13}C) was recorded by an APT (Attached Proton Test) pulse sequence. Chemical shifts (δ) for protons, carbons atoms, are reported in ppm relative to $CDCl_3$ unless noted otherwise. The chemical shifts (δ) were calibrated on residual proton and carbon resonances of $CDCl_3$ (^{1}H, δ = 7.26 ppm and ^{13}C, δ = 77.2 ppm). Data are reported as follow: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constant(s) *J* reported in hertz, and number of protons, carbons atoms. Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Merck and used as received.

-Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using commercial silica-gel plates, and spots were detected with UV light (254 nm). Silica was purchased from Machery-Nagel (60 Å, 40 63 µm).

-HRMS data was generated using a TOF analyzer and performed by Spectropole of Aix-Marseille Université analytical facilities.

II. « Series 4 » procedures

2-((1-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)benzonitrile (**25**)

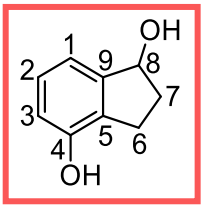


To a solution of 4-hydroxyindanone (1.3 equiv., 1.25 g, 8.44 mmol) in DMF (C = 0.5 M, V = 17 mL) was added K_2CO_3 (1.3 equiv., 1.17 g, 8.44 mmol). The suspension was stirred for 10 minutes at RT under argon atmosphere. 2-fluorobenzonitrile (1 equiv., V = 0.71 mL, 6.50 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 100°C for 24 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with a 10% KOH aqueous solution, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **25** as an orange solid in 57 % yield (0.92 g, 3.70 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.70 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{10}), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_1), 7.44 - 7.39 (m, 1H, H_9), 7.23 - 7.12 (m, 2H, H_2, H_8), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_6), 3.06 - 3.03 (m, 2H, H_{14}), 2.73 - 2.63 (m, 2H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 206.1 (C_{IV}, C_{12}), 158.8 (C_{IV}, C_5), 152.8 (C_{IV}, C_7), 146.1 (C_{IV}, C_{11}), 140.0 (C_{IV}, C_{15}), 134.6 (CH, C_1), 134.3 (CH, C_3), 129.5 (CH, C_9), 124.9 (CH, C_{10}), 123.7 (CH, C_2), 120.6 (CH, C_8), 117.1 (CH, C_6), 115.7 (C_{IV}, C_{16}), 104.2 (C_{IV}, C_4), 36.2 (CH_2, C_{13}), 22.8 (CH_2, C_{14}).

2,3-Dihydro-1*H*-indene-1,4-diol (**23**)



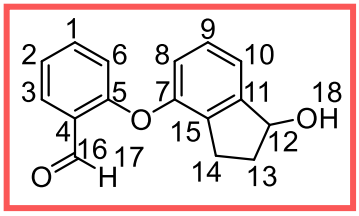
To a solution of 4-hydroxyindanone (1 equiv., 1.00 g, 6.75 mmol) in methanol (C = 0.3 M, V = 23 mL) was added $NaBH_4$ (1 equiv., 0.26 g, 6.75 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at RT for 30 minutes. Methanol was evaporated under reduced pressure. After addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried

over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 50 : 50) to afford **23** as a white powder in 89 % yield (0.90 g, 6.00 mmol).

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_2), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_1), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_3), 5.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_8), 2.97 (ddd, *J* = 15.5, 8.3, 4.6 Hz, 1H, H_6), 2.68 (ddd, *J* = 15.5, 8.3, 5.4 Hz, 1H, H_6), 2.40 (dddd, *J* = 18.1, 11.8, 6.1, 4.6 Hz, 1H, H_7), 1.90 (dddd, *J* = 18.1, 11.8, 6.1, 5.4 Hz, 1H, H_7).

^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz): δ 154.5 (C_{IV}, C_4), 148.4 (C_{IV}, C_9), 130.2 (C_{IV}, C_5), 128.9 (CH, C_2), 116.6 (CH, C_1), 115.1 (CH, C_3), 77.1 (CH, C_8), 36.1 (CH_2, C_7), 27.1 (CH_2, C_6).

2-((1-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)benzaldehyde (**29**)

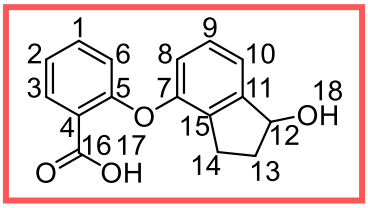


To a solution of **23** (1 equiv., 0.90 g, 6.00 mmol) in DMF (C = 0.5 M, V = 12.00 mL) was added K_2CO_3 (1.3 equiv., 1.08 g, 7.80 mmol). The suspension was stirred for 10 minutes at RT under argon atmosphere. 2-fluorobenzaldehyde (1.5 equiv., V = 0.95 mL, 9.00 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 100°C for 24 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with a 10% KOH aqueous solution, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 70 : 30) to afford **29** as a brown oil in 75 % yield (1.14 g, 4.48 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.53 (s, 1H, H_{17}), 7.90 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.44 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.27 - 7.22 (m, 2H, H_2, H_6), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H_9), 6.88 (m, 1H, H_{10}), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H_8), 5.28 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{12}), 2.94 (ddd, *J* = 16.6, 8.5, 4.6 Hz 1H, H_{14}), 2.66 (ddd, *J* = 16.6, 8.5, 5.9, 1H, H_{14}), 2.48 (dddd, *J* = 18.4, 11.7, 6.7, 4.6, 1H, H_{13}), 1.95 (dddd, *J* = 18.4, 11.7, 6.7, 5.9, 1H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 189.6 (C_{IV}, C_{16}), 160.1 (C_{IV}, C_5), 152.0 (C_{IV}, C_7), 148.5 (C_{IV}, C_{11}), 135.9 (CH, C_3), 134.5 (C_{IV}, C_{15}), 129.0 (CH, C_1), 128.7 (CH, C_9), 126.3 (C_{IV}, C_4), 123.1 (CH, C_2), 120.9 (CH, C_{10}), 119.3 (CH, C_6), 117.4 (CH, C_8), 76.5 (CH, C_{12}), 35.8 (CH_2, C_{13}), 26.9 (CH_2, C_{14}).

2-((1-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)benzoic acid (**22**)

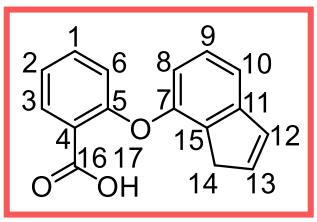


To a solution of **29** (1 equiv., 0.68 g, 2.67 mmol) in DMSO (C = 1 M, V = 2.70 mL), was added a solution of KH_2PO_4 (0.4 equiv., 0.14 g, 1.06 mmol) in H_2O (C = 0.6 M, V = 2.80 mL) followed by a solution of $NaClO_2$ (1.4 equiv, 0.34 g, 3.72 mmol) in H_2O (C = 1 M, V = 1.70 mL) dropwise at 0°C. The mixture was stirred at RT for 15 hours. The mixture was diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with AcOEt. The aqueous layer was acidified with a 6 M HCl aqueous solution until pH = 1-2, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (DCM : MeOH, 95 : 05) to afford **22** as an orange oil in 90% yield (0.65 g, 2.40 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.22 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.45 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.37 - 7.31 (m, 2H, H_2, H_6), 7.20 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.00 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_8), 5.31 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.92 (ddd, *J* = 16.4, 8.4, 4.6 Hz, 1H, H_{14}), 2.66 (ddd, *J* = 16.4, 8.4, 5.9 Hz, 1H, H_{14}), 2.51 (dddd, *J* = 18.4, 11.7, 6.7, 4.6 Hz, 1H, H_{13}), 1.97 (dddd, *J* = 18.4, 11.7, 6.7, 5.9 Hz, 1H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 166.1 (C_{IV}, C_{16}), 157.1 (C_{IV}, C_5), 150.6 (C_{IV}, C_7), 148.8 (C_{IV}, C_{11}), 135.0 (C_{IV}, C_{15}), 134.9 (CH, C_3), 133.8 (CH, C_1), 129.2 (CH, C_9), 123.6 (CH, C_2), 121.9 (CH, C_{10}), 120.1 (CH, C_6), 119.2 (C_{IV}, C_4), 117.0 (CH, C_8), 76.5 (CH, C_{12}), 35.8 (CH_2, C_{13}), 26.9 (CH_2, C_{14}).

2-((1*H*-inden-7-yl)oxy)benzoic acid (**21**)



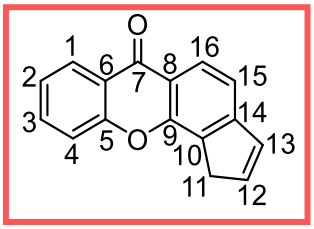
To a solution of **22** (1 equiv., 0.54 g, 1.99 mmol) in THF (C = 0.3 M, V = 6.60 mL) was added freshly recrystallized PTSA (0.5 equiv., 0.17 g, 0.99 mmol). The mixture was stirred at reflux

for 48 hours. After cooling down to room temperature and addition of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt : AcOH, 60 : 40 : 01) to afford **21** as a brown powder in 87 % yield (0.50 g, 1.99 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.13 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H_3), 7.38 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.28 - 7.24 (m, 2H, H_6, H_9), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 0.9 Hz, 1H, H_2), 6.85 (td, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H, H_{12}), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_{10}), 6.50 (td, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 1H, H_{13}), 3.23 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H_{14}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 167.7 (C_{IV}, C_{16}), 157.4 (C_{IV}, C_5), 150.3 (C_{IV}, C_7), 148.3 (C_{IV}, C_{15}), 135.0 (CH, C_3), 134.8 (CH, C_{12}), 134.0 (C_{IV}, C_{11}), 133.5 (CH, C_{13}), 131.9 (CH, C_1), 128.8 (CH, C_9), 123.3 (CH, C_2), 119.5 (C_{IV}, C_4), 118.6 (CH, C_{10}), 117.3 (CH, C_6), 116.7 (CH, C_8), 36.7 (CH_2, C_{14}).

Cyclopenta[*c*]xanthen-6(1*H*)-one (**20**)

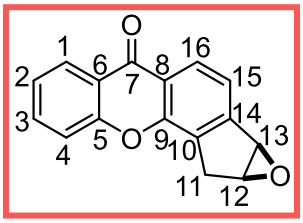


To a solution of **21** (1 equiv., 0.40 g, 1.58 mmol) in DCM (C = 1 M, V = 1.60 mL) was added TFA (C = 0.8 M, V = 2.00 mL) followed by TFAA (C = 0.4 M, V = 4.00 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 15 hours at RT. After addition of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution the mixture was extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (DCM : Et_2O, 80 : 20) to afford **20** as a dark blue powder in 94 % yield (0.35 g, 1.49 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.33 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{16}), 7.68 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H, H_2), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{15}), 7.35 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.7 Hz, 1H, H_4), 6.97 (td, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H, H_{13}), 6.85 (td, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H, H_{12}), 3.66 (broad s, 2H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 177.5 (C_{IV}, C_7), 156.1 (C_{IV}, C_5), 156.1 (C_{IV}, C_9), 152.5 (C_{IV}, C_{14}), 152.2 (C_{IV}, C_{10}), 138.8 (CH, C_{13}), 134.5 (CH, C_{12}), 132.2 (CH, C_3), 130.5 (C_{IV}, C_6), 126.9 (CH, C_{16}), 126.3 (CH, C_1), 123.9 (CH, C_2), 122.1 (C_{IV}, C_8), 117.9 (CH, C_{15}), 117.8 (CH, C_4), 36.9 (CH_2, C_{11}).

10,10a-Dihydrooxireno [2',3':4,5] cyclopenta[1,2-*c*]xanthen-4(1a*H*)-one (**33**)



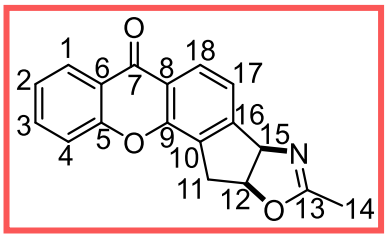
To a solution of **20** (1 equiv., 0.40 g, 1.71 mmol) in DCM (C = 0.3 M, V = 5.70 mL) was added $Na_2HPO_4.2H_2O$ (2 equiv., 0.61 g, 3.42 mmol) followed by *m*CPBA (2 equiv., 0.36 g, 2.10 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT for 6 hours. The organic layer was washed with a 10 % aqueous solution of Na_2SO_3 then with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to afford **33** as a white powder in 85 % yield (0.36 g, 1.44 mmol) and used without purification.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.34 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{16}), 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{15}), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H, H_4), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.7 Hz, 1H, H_2), 4.38 (m, 1H, H_{13}), 4.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{12}), 3.54 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, H_{11}), 3.19 (dd, *J* = 18.3, 2.7 Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.2 (C_{IV}, C_7), 156.2 (C_{IV}, C_5), 153.6 (C_{IV}, C_9), 148.9 (C_{IV}, C_{14}), 135.0 (CH, C_3), 131.7 (C_{IV}, C_{10}), 127.1 (CH, C_1), 126.1 (CH, C_2), 124.3 (CH, C_{16}), 122.2 (C_{IV}, C_6), 121.9 (C_{IV}, C_8), 121.0 (CH, C_{15}), 118.1 (CH, C_4), 59.0 (CH, C_{13}), 58.3 (CH, C_{12}), 32.0 (CH_2, C_{11}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $[M+Na]^+$: $C_{16}H_{10}O_3Na^+$: 273.0522 found : 273.0522.

2-Methyl-12,12a-dihydrochromeno [2',3':4,5] indeno[1,2-*d*] oxazol-6(3a*H*)-one (**34**)



In a flame dried Schlenk with argon inlet was introduced **33** (1 equiv., 0.04 g, 0.15 mmol) in dry CH_3CN (C = 0.08 M, V = 1.90 mL). Then TfOH (2 equiv., 0.30 mmol, V = 0.03 mL) was added dropwise at -15°C. The reaction mixture was stirred at RT for 30 minutes. After addition of a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and

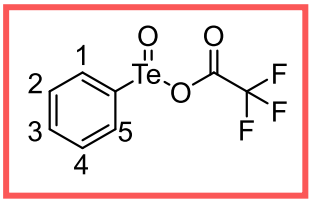
concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5: AcOEt, 20: 80) to afford **34** as a green solid in 45% yield (0.02 g, 0.07 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.34 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{18}), 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H, H_2), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{17}), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.7 Hz, 1H, H_4), 5.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{15}), 5.46 (ddd, *J* = 7.9, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{12}), 3.64 (dd, *J* = 17.9, 6.7 Hz, 1H, H_{11}), 3.52 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, H_{11}), 1.98 (s, 3H, H_{14}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.2 (C_{IV}, C_7), 166.3 (C_{IV}, C_{13}), 156.2 (C_{IV}, C_5), 153.4 (C_{IV}, C_9), 150.0 (C_{IV}, C_{16}), 134.9 (CH, C_3), 128.3 (C_{IV}, C_{10}), 127.3 (CH, C_1), 127.0 (CH, C_2), 124.9 (CH, C_{17}), 122.2 (C_{IV}, C_6), 121.9 (C_{IV}, C_8), 121.0 (CH, C_{18}), 118.1 (CH, C_4), 83.3 (CH, C_{15}), 77.2 (CH, C_{12}), 36.9 (CH_2, C_{11}), 14.2 (CH_3, C_{14}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $[M+H]^+$: $C_{18}H_{14}NO_3^+$: 292.0968 found : 292.0964.

Benzenetellurinic 2,2,2-trifluoroacetic anhydride (**38**)



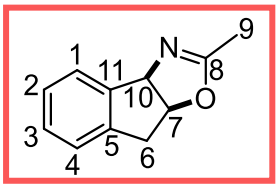
To a solution of diphenyl ditelluride (1 equiv., 0.10 g, 0.25 mmol) in DCM (C = 0.1 M, V = 2.50 mL) was added PIFA (3 equiv., 0.32 g, 0.75 mmol) in DCM (C = 0.1 M, V = 7.50 mL). The mixture was stirred at RT for 15 minutes. DCM was evaporated under reduced pressure. Pentane was added the precipitate was filtered, dry under reduced pressure to afford **38** as a grey solid in 29 % yield (0.07 g, 0.22 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-*d*^{6},400 MHz): δ 8.34 - 8.25 (broad s, 1H, H_3), 8.02 - 7.48 (broad s, 4H, $H_{1\text{-}4}$).

^{19}F (DMSO-*d*^{6}, 280 MHz): δ -73.4 (CF_3).

The spectral data for **38** were consistent with the prior report.[101]

2-Methyl-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oxazole

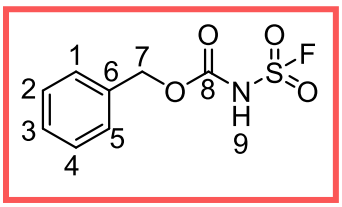


In a sealed tube, to a solution of **39** (1.1 equiv., 0.07 g, 0.22 mmol) in CH_3CN (C = 0.2 M, V = 1.10 mL) was added indene (1 equiv., V = 0.02 mL, 0.20 mmol) followed by $BF_3.OEt_2$ (1.2 equiv., V = 0.03 mL, 0.24 mmol). The mixture was stirred at 75°C for 18 hours. Chloroform was added. The organic layer was washed with a 0.5 M HCl aqueous solution. The aqueous layer was basified with NaOH pellets, extracted with Et_2O. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to afford the product in small amount which did not allow purification on silica gel to be carried out.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_1), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_4), 7.23 - 7.18 (m, 2H, H_2, H_3), 5.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{10}), 5.33 - 5.29 (m, 1H, H_7), 3.42 (dd, *J* = 17.7, 6.7 Hz, 1H, H_6), 3.23 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_6), 1.95 (s, 3H, H_9).

The spectral data were consistent with the prior report.[99]

Benzyl (fluorosulfonyl)carbamate (**44**)

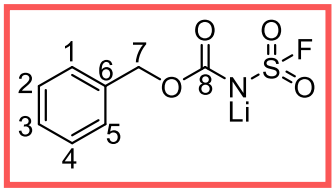


To a solution of benzyl alcohol (1 equiv., V = 1.50 mL, 15.00 mmol) in CH_3CN (C = 2 M, V = 7.50 mL) was added chlorosulfonyl isocyanate (1.1 equiv., V = 1.40 mL, 16.50 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 1 hour at RT. Potassium hydrogenfluoride (1.2 equiv., 1.40 g, 18 mmol) was added. The mixture was stirred for another 2 hours at RT. After addition of water, the mixture was, extracted with C_5: AcOEt (1:1). The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 70 : 30) to afford **44** as beige crystals in 84 % yield (2.94 g, 12.60 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.10 (broad s, 1H, H_9), 7.37 - 7.28 (m, 5H, $H_{1\text{-}5}$), 5.30 (s, 2H, H_7).

The spectral data for **44** were consistent with the prior report.[106]

Lithium ((benzyloxy)carbonyl)(fluorosulfonyl)amide (**45**)

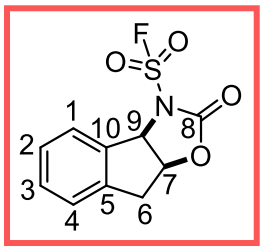


To a solution of **44** (1 equiv., 2.00 g, 8.58 mmol) in methanol (C = 1 M, V = 8.60 mL) was added Li_2CO_3 (1.1 equiv., 0.70 g, 9.44 mmol) at RT. The mixture was stirred for 15 minutes. Methanol was evaporated under reduced pressure, AcOEt was added. The mixture was filtered over a pad of Celite® and evaporated under reduced pressure. DCM was added, the precipitate was filtered, dry under reduced pressure to afford **45** as white solid in 97 % yield (1.97 g, 8.24 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-*d*^{6},400 MHz): δ 7.37 - 7.28 (m, 5H, $H_{1\text{-}5}$), 4.91 (s, 2H, H_7).

The spectral data for **45** were consistent with the prior report.[106]

2-Oxo-8,8a-dihydro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazole-3(3a*H*)-sulfonyl fluoride (**43**)

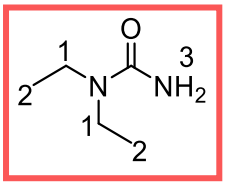


To a solution of indene (1 equiv., V = 0.05 mL, 0.40 mmol) in CH_3CN (C = 0.1 M, V = 4.00 mL) was added **44** (1.2 equiv., 0.11 g, 0.48 mmol), **45** (1.2 equiv. 0.11 g, 0.48 mmol) and PIDA (1.2 equiv., 0.16 g, 0.48 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 16 hours. The mixture was washed with a 0.1 M Na_2CO_3 aqueous solution then extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude mixture was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **43** as a white solid in 57 % yield (0.06 g, 0.23 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_4), 7.47 - 7.43 (m, 1H, H_1), 7.40 - 7.33 (m, 2H, H_2, H_3), 5.85 (d, *J* = 7.0 Hz, H_9), 5.51 - 5.47 (m, 1H, H_7), 3.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, H_6).

The spectral data for **43** were consistent with the prior report.[106]

1,1-Diethylurea (**46**)

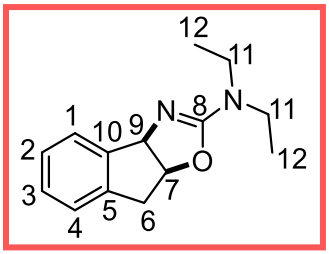


To a solution of urea (2 equiv., 1.00 g, 16.70 mmol) in toluene (C = 0.2 M, V = 42.00 mL) was added $Fe(NO_3)_3.9H_2O$ (0.05 equiv., 0.17 g, 0.42 mmol) followed by $HNEt_2$ (1 equiv., V = 0.90 mL, 8.40 mmol). The mixture was stirred at reflux for 16 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was filtered through a pad of Celite®, and evaporated under reduced pressure to afford **46** as a white solid in 76% yield (0.74 g, 6.37 mmol) and used without purification.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.47 (broad s, 2H, H_3), 3.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H_1), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H_2).

The spectral data for **46** were consistent with the prior report.[107]

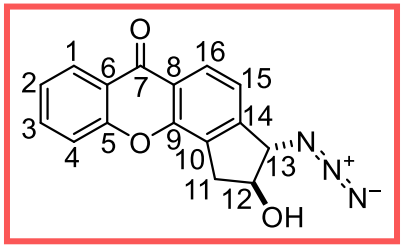
N,N-diethyl-3a,8a-dihydro-8*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-amine (**47**)



To a solution of Selectfluor (1.2 equiv., 0.26 g, 0.72 mmol), **46** (1.5 equiv., 0.11 g, 0.90 mmol), LiI (0.01 equiv., 0.01 g, 0.06 mmol) in DCE (C = 0.5 M, V = 1.20 mL) was added indene (1 equiv., 0.07 mL, 0.60 mmol). The mixture was stirred at reflux for 16 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was washed with a 1 M NaOH aqueous solution, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **47** as a brown solid in 35 % yield (0.05 g, 0.22 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H_4), 7.25 - 7.23 (m, 3H, $H_{1\text{-}3}$), 5.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_9), 5.36 - 5.31 (m, 1H, H_7), 3.40 - 3.24 (m, 6H, H_6, H_{11}), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H_{12}).

3-Azido-2-hydroxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]xanthen-6(1*H*)-one (**48**)

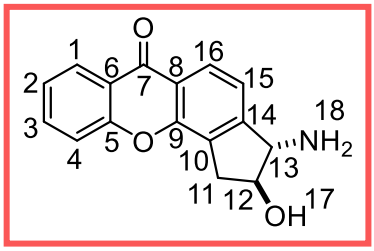


To a solution of **33** (1 equiv., 0.63 g, 2.52 mmol) in a mixture EtOH/ H_2O (4/1, C = 0.5 M, V = 5.0/1.3 mL) was added NH_4Cl (2 equiv., 0.27 g, 5.04 mmol), followed by NaN_3 (2 equiv., 0.33 g, 5.04 mmol). The mixture was stirred at reflux for 2 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with H_2O and extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **48** as a brown solid in 63 % yield (0.47 g, 1.59 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{16}), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{15}), 7.41 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.39 (d, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_4), 4.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H_{13}), 4.70 (m, 1H, H_{12}), 3.65 (dd, *J* = 16.1, 7.0 Hz, 2H, H_{11}), 3.10 (dd, *J* = 16.1, 5.5 Hz, 2H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.1 (C_{IV}, C_7), 156.1 (C_{IV}, C_5), 146.0 (C_{IV}, C_9), 135.1 (CH, C_3), 128.6 (C_{IV}, C_{14}), 127.0 (CH, C_1), 126.9 (CH, C_2), 124.4 (CH, C_{16}), 122.3 (C_{IV}, C_6), 121.9 (C_{IV}, C_8), 120.3 (CH, C_{15}), 118.1 (CH, C_4), 113.4 (C_{IV}, C_{10}), 79.0 (CH, C_{13}), 77.3 (CH, C_{12}), 35.8 (CH_2, C_{11}).

3-Amino-2-hydroxy-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]xanthen-6(1*H*)-one (**53**)



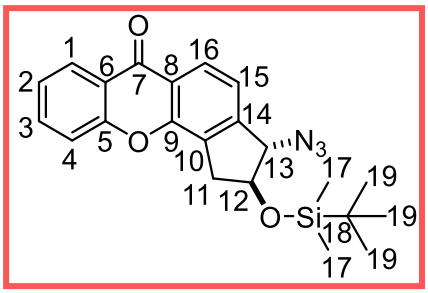
In an autoclave, was introduced **48** (1 equiv., 0.10 g, 0.34 mmol) in a mixture EtOH: AcOEt (2 : 1, C = 0.02 M, V = 11.4 : 5.7 mL) followed by Pd/C 10%wt (0.01 equiv., 0.04 g, 0.03 mmol). The mixture was stirred under a 3 bar pressure of hydrogen for 16 hours at RT. The mixture was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was evaporated under reduced pressure to afford **53** in 90 % yield used with no further purification (0.08 g, 0.30 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{16}), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{15}), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.33 (d, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H_4), 4.31 - 4.28 (m, 1H, H_{12}), 4.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.61 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 2.96 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H, H_{11}), 1.81 (broad s, 3H, H_{17}, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.3 (C_{IV}, C_7), 156.1 (C_{IV}, C_5), 152.5 (C_{IV}, C_9), 151.8 (C_{IV}, C_{14}), 134.9 (CH, C_3), 127.2 (C_{IV}, C_{10}), 126.9 (CH, C_1), 126.4 (CH, C_2), 124.2 (C_{IV}, C_{16}), 121.9 (C_{IV}, C_6), 121.4 (C_{IV}, C_8), 119.2 (C_{IV}, C_{15}), 118.1 (CH, C_4), 82.2 (CH, C_{12}), 58.5 (CH, C_{13}), 34.5 (CH_2, C_{11}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $[M+H]^+$: $C_{16}H_{14}NO_3^+$: 268.0968 found : 268.0970.

3-Azido-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]xanthen-6(1*H*)-one (**61**)

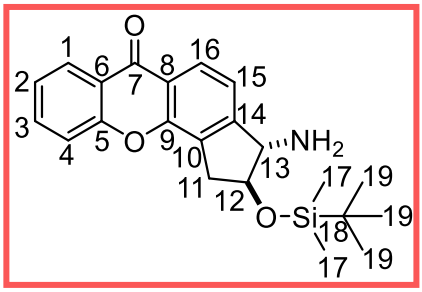


To a solution of **48** (1 equiv, 0.46 g, 1.58 mmol) in DCM (C = 0.08 M, V = 20 mL) was added imidazole (4 equiv., 0.43 g, 6.32 mmol) followed by DMAP (0.1 equiv., 0.02 g, 0.16 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at this temperature for 10 min, then TBDMSCl (4 equiv., 0.95 g, 6.32 mmol) was added. The mixture was stirred for 16 hours at RT. After addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 :10) to afford **61** as a white powder in 70 % yield (0.45 g, 1.10 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{16}), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.53 (d, *J* = 0.9, 8.3 Hz, 1H, H_4), 7.40 (ddd, *J* = 7.9, 7.5, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.35 (d, *J* = 8.0, 1H, H_{15}), 4.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_{13}), 4.60 (m, 1H, H_{12}), 3.55 (dd, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 3.50 (dd, *J* = 15.8, 7.2 Hz, 1H, H_{11}), 0.97 (s, 9H, H_{19}), 0.22 (s, 3H, H_{17}), 0.20 (s, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.1 (C_{IV}, C_7),156.2 (C_{IV}, C_5), 152.6 (C_{IV}, C_9), 146.0 (C_{IV}, C_{14}), 135.0 (CH, C_3), 127.8 (C_{IV}, C_{10}), 127.1 (CH, C_1), 126.8 (CH, C_2), 124.3 (CH, C_{16}), 122.2 & 122.1 (C_{IV}, C_6, C_8), 120.0 (CH, C_{15}), 118.1 (CH, C_4), 80.4 (CH, C_{12}), 72.8 (CH, C_{13}), 35.9 (CH_2, C_{11}), 25.9 (3 x CH_3, C_{19}), 18.2 (C_{IV}, C_{18}), - 4.5 (CH_3, C_{17}), - 4.8 (CH_3, C_{17}).

3-Amino-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydrocyclopenta[*c*]xanthen-6(1*H*)-one (**62**)

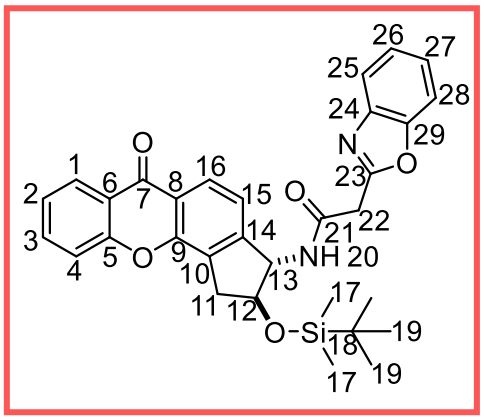


In an autoclave, was introduced **61** (1 equiv., 0.45 g, 1.10 mmol) in a mixture EtOH : AcOEt (1:1, C = 0.1 M, V = 5.50 : 5.50 mL) followed by Pd/C 10%wt (0.1 equiv., 0.012 g, 0.11 mmol). The mixture was stirred under a 3 bar pressure of hydrogen for 48 hours at RT. The mixture was filtered through a pad of Celite®. The resulting crude compound was purified by a silica gel chromatography (DCM : MeOH, 90 :10) to afford **62** as a dark green powder in 60 % yield (0.25 g, 0.66 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H_1), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{16}), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.5, 1H, H_3), 7.52 (dd, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H, H_4), 7.40 - 7.36 (m, 2H, H_2, H_{15}), 4.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{13}), 4.24 - 4.20 (m, 1H, H_{12}), 3.50 (dd, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 2.89 (dd, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H, H_{11}), 0.98 (s, 9H, H_{19}), 0.20 (s, 3H, H_{17}), 0.19 (s, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.2 (C_{IV}, C_7), 156.1 (C_{IV}, C_5), 152.4 (C_{IV}, C_9), 151.7 (C_{IV}, C_{14}), 134.7 (CH, C_3), 127.0 (C_{IV}, C_{10}), 126.9 (CH, C_1), 126.2 (CH, C_2), 124.0 (CH, C_{16}), 121.9 (C_{IV}, C_6), 121.3 (C_{IV}, C_8), 119.4 (CH, C_4), 118.0 (CH, C_{15}), 84.2 (CH, C_{12}), 64.9 (CH, C_{13}), 35.3 (CH_2, C_{11}), 26.0 (3 x CH_3, C_{19}), 18.3 (C_{IV}, C_{18}), - 4.3 (CH_3, C_{17}), - 4.4 (CH_3, C_{17}).

2-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-*N*-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydrocyclopenta[*c*]xanthen-3-yl)acetamide (**63**)



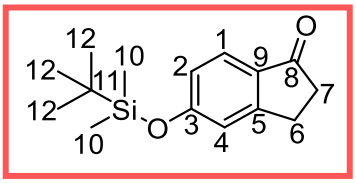
In a flame dried Schlenk was introduced **57** (3 equiv., 0.03 g, 0.15 mmol) in DCM (C = 0.08 M, V = 1.90 mL) followed by PyBOP (3 equiv., 0.08 g, 0.15 mmol). The mixture was stirred for 5 minutes at RT followed by the slow addition of **62** (1 equiv., 0.02 g, 0.05 mmol) in DCM (C = 0.08 M, V = 0.60 mL) and DIPEA (6 equiv., V = 0.05 mL, 0.30 mmol). The mixture was stirred for 2 hours, washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel chromatography (C_5 : AcOEt, 70 : 30) to afford **63** as a brown solid in 76% yield (0.02 g, 0.04 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.29 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_1), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{16}), 7.71 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H, H_{28}), 7.53 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_4), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{25}), 7.37 - 7.30 (m, 3H, H_2, H_{26}, H_{27}), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{15}), 5.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.59 (m, 1H, H_{12}), 4.07 (AB pattern, *J* = 6.2 Hz, Δν = 11, 2H, H_{22}), 3.47 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H, H_{11}), 2.94 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H, H_{11}), 0.88 (s, 9H, H_{19}), 0.12 (s, 3H, H_{17}), 0.07 (s, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.2 (C_{IV}, C_7), 165.4 (C_{IV}, C_{21}), 161.2 (C_{IV}, C_{23}), 156.1 (C_{IV}, C_5), 152.5 (C_{IV}, C_9), 150.7 (C_{IV}, C_{29}), 148.4 (C_{IV}, C_{14}), 140.7 (C_{IV}, C_{24}), 134.9 (CH, C_3), 127.8 (C_{IV}, C_{10}), 127.0 (CH, C_1), 126.5 (CH, C_2), 125.6 (CH, C_{26}), 124.9 (CH, C_{27}), 124.2 (CH, C_{16}), 119.9 & 119.8 (C_{IV}, C_6, C_8), 118.1 (CH, C_{25}), 110.9 (CH, C_{28}), 80.1 (CH, C_{12}), 62.8 (CH, C_{13}), 36.2 (CH_2, C_{22} or C_{11}), 35.8 (CH_2, C_{11} or C_{22}), 25.9 (3 x CH_3, C_{19}), 18.2 (C_{IV}, C_{18}), - 4.6 (CH_3, C_{17}), - 4.7 (CH_3, C_{17}).

III. « Series 5 » procedures

5-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one (**70**)

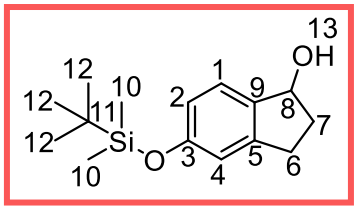


To a solution of 5-hydroxyindanone (1 equiv., 1.00 g, 6.80 mmol) in DCM (C = 0.4 M, V = 17 mL) was added TBDMSCl (1.5 equiv., 1.53 g, 10.10 mmol) followed by Et_3N (1.5 equiv., V = 1.41 mL, 10.10 mmol). The mixture was stirred at RT for 16 hours. After addition of water, the mixture was extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **70** in 100 % yield (1.77 g, 6.80 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_1), 6.85 (broad s, 1H, H_4), 6.81 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H_2), 3.09 - 3.02 (m, 2H, H_6), 2.70 - 2.60 (m, 2H, H_7), 0.98 (s, 9H, H_{12}), 0.24 (s, 6H, H_{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.3 (C_{IV}, C_8), 161.5 (C_{IV}, C_3), 157.8 (C_{IV}, C_5), 130.9 (C_{IV}, C_9), 125.3 (CH, C_1), 120.2 (CH, C_4), 116.9 (CH, C_2), 36.4 (CH_2, C_7), 25.6 (CH_2, C_6), 25.5 (CH_3, C_{12}), 18.2 (C_{IV}, C_{11}), - 4.3 (CH_3, C_{10}).

5-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ol (**71**)

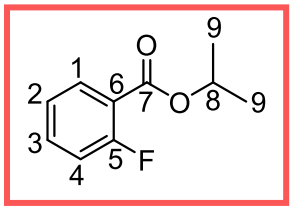


To a solution of **72** (1 equiv, 1.70 g, 6.50 mmol) in dry THF (C = 4.3 M, V = 1.50 mL) was added dropwise $LiAlH_4$ in THF (1 equiv., C = 1 M, V = 6.40 mL, 6.50 mmol) at - 78°C. The reaction was monitored by TLC. After the complete consumption of **72**, $Na_2SO_4.10H_2O$ (5 equiv., 10.41 g, 32 mmol) was added, the mixture was stirred for 16 hours. The mixture was filtered over a pad of Celite® and anhydrous $MgSO_4$, and then evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **71** in 68 % yield (1.15 g, 4.30 mmol).

^{1}H NMR (C_6D_6, 300 MHz): δ 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_1), 6.79 - 6.76 (m, 2H, H_2, H_4), 4.95 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H_8), 2.75 (ddd, *J* = 15.9, 7.6, 4.8 Hz, 1H, H_6), 2.44 (ddd, *J* = 15.9, 6.8, 5.1 Hz, 1H, H_6), 2.11 (dddd, *J* = 18.1, 11.6, 6.8, 4.8 Hz, 1H, H_7), 1.69 (dddd, *J* = 18.1, 11.6, 7.6, 5.1 Hz, 1H, H_7), 1.36 (broad s, 1H, H_{13}), 1.02 (s, 9H, H_{12}), 0.14 (s, 6H, H_{10}).

^{13}C NMR (C_6D_6, 75 MHz,): δ 156.7 (C_{IV}, C_3), 145.6 (C_{IV}, C_5), 139.4 (C_{IV}, C_9), 125.7 (CH, C_1), 119.3 (CH, C_4), 116.8 (CH, C_2), 76.1 (CH, C_8), 36.9 (CH_2, C_7), 30.3 (CH_2, C_6), 26.2 (CH_3, C_{12}), 18.7 (C_{IV}, C_{11}), - 3.9 (CH_3, C_{10}).

Isopropyl 2-fluorobenzoate (**74**)

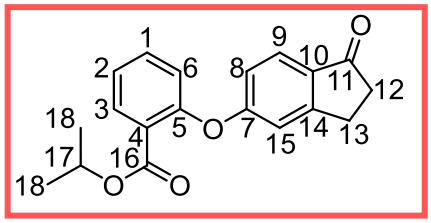


To a solution of iso-propanol (C = 0.15 M, V = 215 mL) and acetone (C = 0.9 M, V = 35.60 mL) was added $NaBH_4$ (1.9 equiv., 2.00 g, 52 mmol). The mixture was stirred for 30 min followed by the addition of 2-fluoromethylbenzoate (1 equiv., 5.00 g, 32 mmol). The mixture was stirred for 24 hours at RT. The mixture was diluted with a 1 N HCl aqueous solution, extracted with diethyl ether. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 98 : 02) to afford **74** in 67 % yield (3.90 g, 21 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (m, 1H, H_1), 7.48 (m, 1H, H_3), 7.20 - 7.07 (m, 2H, H_2, H_4), 5.26 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, H_8), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H_9).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 163.9 (C_{IV}, C_7), 161.9 (C_{IV}, $^{1}J_{CF}$ = 259.0 Hz, C_5), 134.1 (CH, $^{3}J_{CF}$ = 8.0 Hz, C_1), 131.9 (CH, $^{4}J_{CF}$ = 0.4 Hz, C_2), 123.8 (CH, $^{3}J_{CF}$ = 4.0 Hz, C_3), 116.8 (CH, $^{2}J_{CF}$ = 22.4 Hz, C_4), 69.0 (CH, C_8), 22.0 (CH_3, C_9).

Isopropyl 2-((1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)oxy)benzoate (**75**)

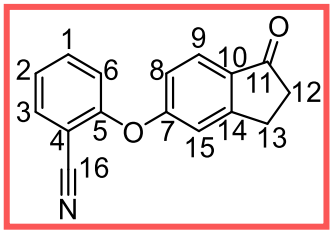


To a solution of 5-hydroxyindanone (1.3 equiv., 0.25 g, 1.70 mmol) in DMF (C = 1 M, V = 1.70 mL) was added K_2CO_3 (1.3 equiv., 0.19 g, 1.40 mmol). The suspension was stirred for 10 minutes at RT under argon atmosphere. 2-Fluoroisopropylbenzoate (**74**) (1 equiv., 0.20 g, 1.10 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 120°C for 9 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with a 0.5 N HCl aqueous solution, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 80 : 20) to afford **75** in 46 % yield (0.16 g, 0.51 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_9), 7.57 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H2), 6.91 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H, H_8), 6.92 - 6.79 (m, 2H, H_6, H_{15}), 5.10 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_{17}), 3.08 - 3.00 (m, 2H, H_{13}), 2.70 - 2.64 (m, 2H, H_{12}), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, H_{18}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.2 (C_{IV}, C_{11}), 164.6 (C_{IV}, C_{16}), 164.4 (C_{IV}, C_7), 157.7 (C_{IV}, C_5), 153.5 (C_{IV}, C_{14}), 133.8 (CH, C_1), 132.1 (CH, C_9), 131.3 (C_{IV}, C_{10}), 125.4 (CH, C_3), 125.4 (CH, C_2), 125.2 (C_{IV}, C_4), 123.1 (CH, C_6), 116.5 (C_{IV}, C_{15}), 112.6 (C_{IV}, C_8), 68.7 (CH, C_{17}), 36.1 (CH_2, C_{12}), 25.7 (CH_2, C_{13}), 21.5 (2 x CH_3, C_{18}).

2-((1-Oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)benzonitrile (**76**)

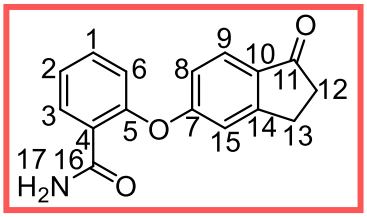


To a solution of 5-hydroxyindanone (1.6 equiv., 1.25 g, 8.43 mmol) in DMF (C = 0.5 M, V = 10.50 mL) was added K_2CO_3 (1.3 equiv., 0.90 g, 6.48 mmol). The suspension was stirred for 10 minutes at RT under argon atmosphere. 2-fluorobenzonitrile (1 equiv., V = 0.57 mL, 5.26 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 100°C for 75 hours. After cooling down to room temperature, the mixture was diluted with a 10% KOH aqueous solution, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with water then brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **76** as a yellow powder in 70 % yield (0.92 g, 3.69 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_1), 7.72 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_9), 7.59 (ddd, *J* = 8.3, 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.27 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.09 - 7.00 (m, 3H, H_6, H_8, H_{15}), 3.12 (m, 2H, H_{13}), 2.72 (m, 2H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.2 (C_{IV}, C_{11}), 161.6 (C_{IV}, C_5), 158.0 (C_{IV}, C_7), 157.9 (C_{IV}, C_{10}), 134.7 (CH, C_1), 134.3 (CH, C_3), 133.5 (C_{IV}, C_{14}), 125.9 (CH, C_9), 124.7 (CH, C_2), 119.6 (CH, C_6), 118.5 (CH, C_{15}), 115.9 (CH, C_8), 115.5 (C_{IV}, C_{16}), 105.5 (C_{IV}, C_4), 36.6 (CH_2, C_{12}), 25.9 (CH_2, C_{13}).

2-((1-Oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)benzamide (**77**)

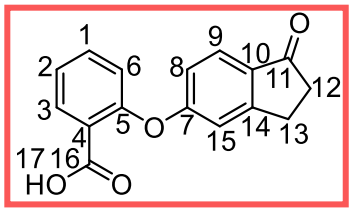


A solution of **76** (1 equiv., 0.97 g, 3.89 mmol) in a mixture TFA/ H_2SO_4 (4:1, C = 0.5 M, V = 6.0 mL:1.5 mL) was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling down to room temperature, TFA was evaporated under reduced pressure. After addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 20 : 80) to afford **77** as a yellow powder in 83 % yield (0.85 g, 3.19 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.22 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_9), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H, H_3), 7.30 (ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_2), 7.22 (broad s, 1H, H_{17}), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.00 - 6.95 (m, 2H, H_8, H_{15}), 5.87 (broad s, 1H, H_{17}), 3.17 - 2.98 (m, 2H, H_{13}), 2.76 - 2.59 (m, 2H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.2 (C_{IV}, C_{11}), 166.3 (C_{IV}, C_{16}), 161.9 (C_{IV}, C_7), 157.9 (C_{IV}, C_{14}), 154.1 (C_{IV}, C_5), 133.7 (CH, C_1), 133.4 (C_{IV}, C_{10}), 132.7 (CH, C_3), 126.1 (CH, C_9), 125.3 (CH, C_2), 124.8 (C_{IV}, C_4), 120.4 (CH, C_6), 118.5 (CH, C_8), 115.5 (CH, C_{15}), 36.6 (CH_2, C_{12}), 26.0 (CH_2, C_{13}).

2-((1-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl) oxy) benzoic acid (**66**)



To a solution of **77** (1 equiv., 0.85 g, 3.19 mmol) in TFA (C = 0.3 M, V = 10.60 mL) was added dropwise *t*BuONO (4 equiv., V = 1.52 mL, 12.76 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling down to room temperature, TFA was evaporated under

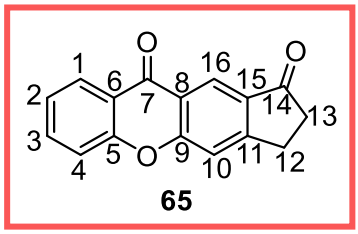
reduced pressure. AcOEt was added. The organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous layers were joined, acidified with 6 M HCl aqueous solution until pH = 1-2, then extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (DCM : MeOH, 95 : 05) to afford **66** as a brown powder in 84 % yield (0.72 g, 2.68 mmol)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.16 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H, H_1), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_9), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H, H_3), 7.34 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_2), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H_6), 7.00 - 6.96 (m, 2H, H_8, H_{15}), 3.79 (broad s, 1H, H_{17}), 3.11 - 3.07 (m, 2H, H_{13}), 2.73 - 2.69 (m, 2H, H_{12}).

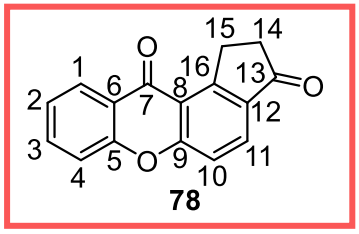
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.7 (C_{IV}, C_{11}), 168.3 (C_{IV}, C_{16}), 163.6 (C_{IV}, C_7), 158.2 (C_{IV}, C_{14}), 155.2 (C_{IV}, C_5), 135.1 (CH, C_1), 133.3 (CH, C_3), 132.5 (C_{IV}, C_{10}), 125.9 (CH, C_9), 125.4 (CH, C_2), 122.6 (C_{IV}, C_4), 122.1 (CH, C_6), 117.5 (CH, C_8), 114.5 (CH, C_{15}), 36.4 (CH_2, C_{12}), 25.8 (CH_2, C_{13}).

2,3-Dihydrocyclopenta[*b*]xanthene-1,10-dione (**65**)

1,2-Dihydrocyclopenta[*a*]xanthene-3,11-dione (**78**)



65



78

To a solution of **66** (1 equiv., 0.72 g, 2.68 mmol) in DCM (C = 1 M, V = 2.70 mL) was added TFA (C = 0.8 M, V = 3.40 mL) and TFAA (C = 0.4 M, V = 6.70 mL) at 0°C. The mixture was stirred overnight at RT. H_2O was added, the mixture was stirred for 2 hours at RT, then extracted with DCM. Organic layers were joined, washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 95 : 05 to 80 : 20 then DCM : MeOH 90 : 10) to afford the 2 products as pearly white powders in 54 % yield for **65** (0.37 g, 1.47 mmol) and 19 % yield for **78** (0.13 g, 0.51 mmol).

2,3-Dihydrocyclopenta[*b*]xanthene-1,10-dione (**65**)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.79 (s, 1H, H_{16}), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H_1), 7.77 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.56 (s, 1H, H_{10}), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H_4), 7.43 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 0.6 Hz, 1H, H_2), 3.33 - 3.29 (m, 2H, H_{12}), 2.82 - 2.79 (m, 2H, H_{13}).

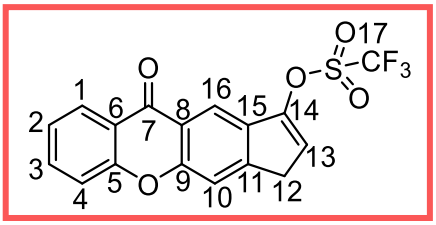
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 204.7 (C_{IV}, C_{14}), 176.9 (C_{IV}, C_7), 159.9 (C_{IV}, C_5), 159.8 (C_{IV}, C_9), 155.9 (C_{IV}, C_{11}), 135.4 (CH, C_3), 133.0 (C_{IV}, C_{15}), 126.8 (CH, C_{16}), 124.6 (CH, C_1), 123.7 (CH, C_2), 121.5 (C_{IV}, C_6), 121.5 (C_{IV}, C_8), 118.1 (CH, C_4), 115.6 (CH, C_{10}), 36.4 (CH_2, C_{13}), 26.1 (CH_2, C_{12}).

1,2-Dihydrocyclopenta[*a*]xanthene-3,11-dione (**78**)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H_1), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{11}), 7.78 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.56 - 7.49 (m, 2H, H_4, H_{10}), 7.45 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H_2), 3.82 - 3.78 (m, 2H, H_{15}), 2.83 - 2.79 (m, 2H, H_{14}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 205.3 (C_{IV}, C_{13}), 177.7 (C_{IV}, C_7), 161.0 (C_{IV}, C_5), 159.4 (C_{IV}, C_9), 155.6 (C_{IV}, C_{16}), 135.3 (C_{IV}, C_{12}), 133.4 (C_{IV}, C_6), 129.2 (C_{IV}, C_8), 126.6 (CH, C_3), 124.9 (CH, C_{11}), 122.5 (CH, C_1), 118.9 (CH, C_2), 118.6 (CH, C_4), 118.0 (CH, C_{10}), 36.6 (CH_2, C_{14}), 27.9 (CH_2, C_{15}).

10-Oxo-3,10-dihydrocyclopenta[*b*]xanthen-1-yl((trifluoromethyl)sulfonyl)methanoate (**79**)



To a stirred solution of **65** (1 equiv., 0.30 g, 1.20 mmol) in dry THF (C = 0.1 M, V = 12 mL) was added NaH (1.8 equiv., 0.05 g, 2.16 mmol,) at 0°C. The mixture was stirred for 20 minutes then Tf_2O (2 equiv., V = 0.4 mL, 2.40 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for another 20 minutes at RT. The reaction was quenched by a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by silica gel chromatography (C_5 : AcOEt, 85 :15) to afford **79** as a red powder in 78 % yield (0.38 g, 0.94 mmol).

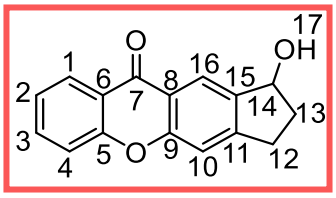
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.32 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, H_1), 8.25 (s, 1H, H_{16}), 7.71 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.54 (s, 1H, H_{10}), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H_4), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 7.2, 0.9 Hz, 1H, H_2), 6.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{13}), 3.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 176.9 (C_{IV}, C_7), 156.1 (C_{IV}, C_5), 155.9 (C_{IV}, C_9), 147.9 (C_{IV}, C_{14}), 147.4 (C_{IV}, C_{11}), 135.0 (CH, C_3), 133.0 (C_{IV}, C_{15}), 126.9 (CH, C_{16}), 124.3 (CH, C_1), 121.6 (C_{IV},

C_8), 121.2 (C_{IV}, C_6), 118.8 (CH, C_{13}), 118.1 (CH, C_2), 116.7 (CF_3, J_{CF} = 9.5 Hz, C_{17}), 115.6 (CH, C_4), 114.8 (CH, C_{10}), 35.1 (CH_2, C_{12}).

^{19}F ($CDCl_3$, 280 MHz): δ - 72.9 (CF_3, C_{17}).

1-Hydroxy-2,3-dihydrocyclopenta[*b*]xanthen-10(*1H*)-one (**80**)

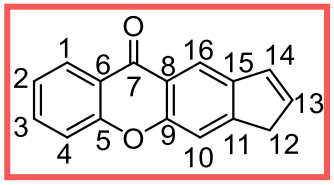


To a solution of **65** (1 equiv., 0.37 g, 1.47 mmol) in a mixture EtOH/ DCM (1:1, C = 0.3 M, V = 2.0 mL : 2.0 mL) was added $NaBH_4$ (0.4 equiv., 0.02 g, 0.59 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours at RT. After addition of water, the mixture was extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **80** as a yellow powder in 98 % yield (0.36 g, 1.44 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.38 (s, 1H, H_{16}), 8.35 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_1), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H, H_4), 7.38 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 7.1, 0.8 Hz, H_2), 7.35 (s, 1H, H_{10}), 5.36 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_{14}), 3.22 (ddd, *J* = 17.0, 8.4, 5.4 Hz, 1H, H_{12}), 2.96 (ddd, *J* = 17.0, 8.4, 5.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.54 (dddd, *J* = 18.6, 11.9, 6.6, 5.4 Hz, 1H, H_{13}), 2.11 (dddd, *J* = 18.6, 11.9, 6.6, 5.8 Hz, 1H, H_{13}), 1.95 (broad s, 1H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 177.4 (C_{IV}, C_7), 156.7 (C_{IV}, C_5), 156.3 (C_{IV}, C_9), 152.1 (C_{IV}, C_{11}), 142.1 (C_{IV}, C_{15}), 134.8 (CH, C_3), 126.9 (CH, C_{16}), 124.1 (C_{IV}, C_1), 122.3 (CH, C_2), 121.8 (C_{IV}, C_6), 120.9 (C_{IV}, C_8), 118.0 (CH, C_4), 113.9 (CH, C_{10}), 75.2 (CH, C_{14}), 36.0 (CH_2, C_{13}), 30.4 (CH_2, C_{12}).

Cyclopenta[*b*]xanthen-10(3*H*)-one (**64**)



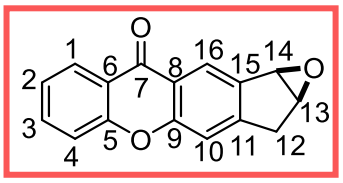
To a solution of **80** (1 equiv., 0.36 g, 1.44 mmol) in toluene (C = 0.3 M, V = 5.00 mL), freshly recrystallized PTSA was added (0.1 equiv., 0.03 g, 0.14 mmol). The mixture was stirred at reflux for 15 minutes. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with DCM. The organic layers were

joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 99 : 01) to afford **64** as a white powder in 90 % yield (0.30 g, 1.31 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.37 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_1), 8.29 (s, 1H, H_{16}), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.60 (s, 1H, H_{10}), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H_4), 6.98 (td, *J* = 5.6, 1.9, 1.0 Hz, 1H, H_{14}), 6.64 (td, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.6 (C_{IV}, C_7), 156.3 (C_{IV}, C_5), 154.9 (C_{IV}, C_9), 151.5 (C_{IV}, C_{11}), 141.4 (C_{IV}, C_{15}), 134.9 (CH, C_{14}), 134.5 (CH, C_{13}), 131.6 (CH, C_3), 126.8 (CH, C_{16}), 123.7 (CH, C_1), 121.7 (C_{IV}, C_6), 120.6 (C_{IV}, C_8), 118.0 (CH, C_2), 117.3 (CH, C_4), 113.4 (CH, C_{10}), 39.4 (CH_2, C_{12}).

2,10b-Dihydrooxireno[2',3':4,5] cyclopenta[1,2-*b*]xanthen-9(1a*H*)-one (**81**)

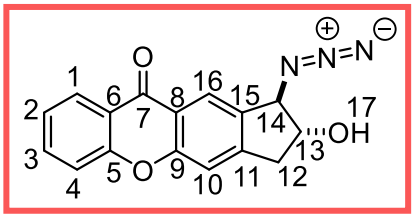


To a solution of **64** (1 equiv., 0.30 g, 1.31 mmol) in DCM (C = 0.3 M, V = 5.00 mL) was added $Na_2HPO_4.2H_2O$ (2 equiv., 0.47 g, 2.62 mmol) followed by *m*CPBA (2 equiv., 0.55 g, 3.22 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at RT for 4 hours. The organic layer was washed with a 10% aqueous solution of Na_2SO_3 then with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **81** in 6 % yield (0.02 g, 0.08 mmol). The product was used with no further purification.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H, H_{16}), 8.34 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_1), 7.73 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H, H_4), 7.39 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.9 Hz, 1H, H_2), 7.39 (s, 1H, H_{10}), 4.40 (m,1H, H_{14}), 4.21 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_{13}), 3.37 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.14 (dd, *J* = 18.5, 2.7 Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.0 (C_{IV}, C_7), 157.0 (C_{IV}, C_5), 156.2 (C_{IV}, C_9), 151.8 (C_{IV}, C_{11}), 137.3 (C_{IV}, C_{15}), 134.9 (CH, C_3), 127.9 (CH, C_{16}), 124.2 (CH, C_1), 123.1 (CH, C_2), 121.9 (C_{IV}, C_6), 120.4 (C_{IV}, C_8), 118.1 (CH, C_4), 115.9 (CH, C_{10}), 58.4 (CH, C_{14}), 57.9 (CH, C_{13}), 35.2 (CH_2, C_{12}).

1-Azido-2-hydroxy-2,3-dihydrocyclopenta[*b*]xanthen-10(1*H*)-one (**84**)

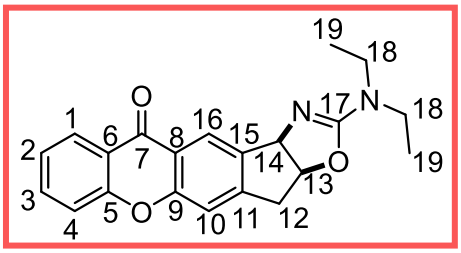


To a solution of **81** (1 equiv., 0.04 g, 0.16 mmol) in a mixture EtOH: H_2O (4:1, C = 0.4 M, V = 1.60 : 0.40 mL) was added NH_4Cl (2 equiv., 0.02 g, 0.32 mmol), followed by NaN_3 (2 equiv., 0.02 g, 0.32 mmol). The mixture was stirred at 50°C for 5 hours. After cooling down to room temperature and addition water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **84** as a dark yellow solid in 65 % yield (0.03 g, 0.1 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.37- 8.34 (m, 2H, H_1, H_{16}), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H, H_3), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H_4), 7.40 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.3 Hz, 1H, H_2), 7.39 (s, 1H, H_{10}), 4.80 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.58 (m, 1H, H_{13}), 3.45 (dd, *J* = 17.0, 6.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.03 (dd, *J* = 17.0, 5.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.14 (broad s, 1H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 177.0 (C_{IV}, C_7), 157.2 (C_{IV}, C_5), 156.2 (C_{IV}, C_9), 148.3 (C_{IV}, C_{11}), 135.1 (CH, C_3), 134.8 (C_{IV}, C_{15}), 126.8 (CH, C_{16}), 124.3 (CH, C_1), 123.4 (CH, C_2), 121.8 (C_{IV}, C_6), 121.5 (C_{IV}, C_8), 118.1 (CH, C_4), 114.9 (CH, C_{10}), 78.8 (CH, C_{14}), 71.1 (CH, C_{13}), 39.6 (CH_2, C_{12}).

2-(Diethylamino)-4,12b-dihydrochromeno[2',3':5,6]indeno[1,2-d]oxazol-11(3aH)-one (**87**)



To a solution of **64** (1 equiv., 0.05 g, 0.22 mmol) in DCE (C = 0.1 M, V = 2.20 mL) was added **46** (3 equiv., 0.07 g, 0.66 mmol) followed by Selectfluor (1.2 equiv., 0.09 g, 0.26 mmol) and LiI (0.01 equiv., 3 mg, 0.022 mmol). The mixture was stirred at 40°C for 24 hours. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with AcOEt. Organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude

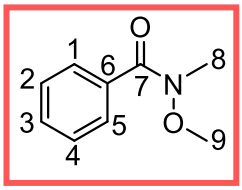
compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt : Et_3N, 50 : 50 : 1) to afford **87** as a brown solid in 16 % yield (0.010 g, 0.03 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H, H_{16}), 8.34 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_1), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H_3), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_4), 7.38 - 7.34 (m, 2H, H_2, H_{10}), 5.51 (d, *J* = 7.2 Hz, H_{14}), 5.38 - 5.34 (m, 1H, H_{13}), 3.49 (dd, *J* = 18.5, 6.3 Hz, 1H, H_{12}), 3.37 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H_{18}), 1.09 (t, *J* = 7.1, 6H, H_{19}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177.2 (C_{IV}, C_7), 161.4 (C_{IV}, C_{17}), 156.6 (C_{IV}, C_5 or C_9), 156.3 (C_{IV}, C_5 or C_9), 148.3 (C_{IV}, C_{11}), 140.8 (C_{IV}, C_{15}), 134.7 (CH, C_3), 127.0 (CH, C_{16}), 124.0 (CH, C_1 or C_2), 123.9 (CH, C_1 or C_2), 121.9 (C_{IV}, C_6 or C_8), 121.9 (C_{IV}, C_6 or C_8), 118.0 (CH, C_4), 114.0 (CH, C_{10}), 83.8 (CH, C_{14}), 73.4 (CH, C_{13}), 42.8 (CH_2, C_{18}), 42.0 (CH_2, C_{18}), 39.7 (CH_2, C_{12}), 13.8 (CH_3, C_{19}), 13.7 (CH_3, C_{19}).

IV. « Series 6 » procedures

N-methoxy-*N*-methylbenzamide or Weinreb's amide (**93**) *(CAS : 6919-61-5)*



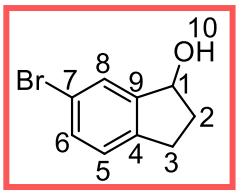
To a solution of benzoyl chloride (1 equiv., V = 5.73 mL, 49.40 mmol) in DCM (C = 0.1 M, V = 495 mL) was added *N,O*-dimethyl hydroxylamine hydrochloride (1.4 equiv., 6.75 g, 69.20 mmol) followed by NEt_3 (3 equiv., V = 29 mL, 148.20 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT overnight. The organic layer was washed with a 0.1 M HCl aqueous solution, then with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, then brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **93** as an orange oil in 81 % yield (6.61 g, 40.01 mmol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_1, H_5), 7.45 - 7.37 (m, 3H, H_2, H_3, H_4), 3.56 (3H, s, H_9), 3.35 (3H, s, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.9 (C_{IV}, C_7), 134.1 (C_{IV}, C_6), 130.5 (CH, C_3), 128.0 (CH, C_2, C_4), 127.9 (CH, C_1, C_5), 60.9 (CH_3, C_9), 33.7 (CH_3, C_8).

The spectral data for **93** were consistent with the prior report.[132]

6-Bromo-2,3-dihyro-1*H*-inden-1-ol (**92**)



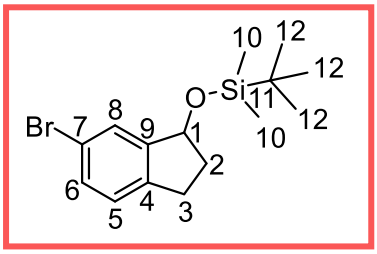
To a solution of 6-bromoindanone (1.0 equiv., 1.00 g, 4.74 mmol) in a mixture THF: EtOH (1:1, C = 0.4 M, V = 5.90: 5.90 mL) was added portionwise $NaBH_4$ (0.5 equiv., 0.09 g, 2.36 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours at RT. After addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **92** as beige crystals in 92 % yield (0.92 g, 4.31 mmol).

[132] Friel, D. K.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942-9951.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_8), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H_6), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_5), 5.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_1), 2.98 (ddd, *J* = 15.8, 8.6, 4.5 Hz, 1H, H_3), 2.76 (ddd, *J* = 15.8, 7.7, 6.1 Hz, 1H, H_3), 2.50 (dddd, *J* = 13.1, 7.7, 6.9, 4.5 Hz, 1H, H_2), 1.96 (dddd, *J* = 13.1, 8.6, 6.9, 6.1 Hz, 1H, H_2), 1.80 (broad s, 1H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.4 (C_{IV}, C_9), 142.3 (C_{IV}, C_4), 131.4 (CH, C_8), 127.6 (CH, C_5), 126.6 (CH, C_6), 120.4 (C_{IV}, C_7), 76.1 (CH, C_1), 36.2 (CH_2, C_2), 29.5 (CH_2, C_3).

((6-Bromo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**94**)

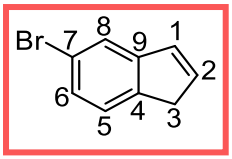


To a solution of **92** (1 equiv., 0.50 g, 2.35 mmol) in $CHCl_3$ (C = 0.50 M, V = 4.70 mL) was added imidazole (2.4 equiv., 0.38 g, 5.64 mmol) followed by DMAP (0.05 equiv., 0.02 g, 0.12 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 10 min, then TBDMSCl (2 equiv., 0.708 g, 4.70 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4 hours. After addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5, 100) to afford **94** as a brownish oil in 90 % yield (0.69 g, 2.11 mmol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_8), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H_6), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_5), 5.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_1), 2.91 (ddd, *J* = 16.1, 8.6, 2.8 Hz, 1H, H_3), 2.70 (ddd, *J* = 16.1, 9.1, 7.7 Hz, 1H, H_3), 2.42 (dddd, *J* = 12.6, 7.7, 6.9, 2.8 Hz, 1H, H_2), 1.93 (dddd, *J* = 12.6, 9.1, 8.6, 6.9 Hz, 1H, H_2), 0.95 (s, 9H, H_{12}), 0.18 (s, 3H, H_{10}), 0.15 (s, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.4 (C_{IV}, C_9), 141.5 (C_{IV}, C_4), 130.8 (CH, C_8), 127.4 (CH, C_5), 126.4 (CH, C_6), 120.4 (C_{IV}, C_7), 76.5 (CH, C_1), 37.0 (CH_2, C_2), 29.4 (CH_2, C_3), 26.1 (CH_3, C_{12}), 18.4 (C_{IV}, C_{11}), - 4.2 (CH_3, C_{10}), - 4.4 (CH_3, C_{10}).

6-Bromo-1*H*-indene (**97**)



To a solution of **92** (1 equiv., 0.60 g, 2.82 mmol) in toluene (C = 0.1 M, V = 20 mL) freshly recrystallized PTSA (0.1 equiv., 0.05 g, 0.28 mmol) was added. The mixture was stirred at

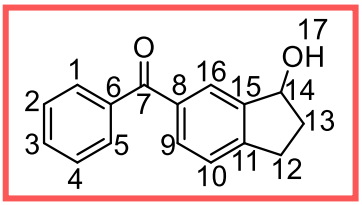
reflux for 1 hour. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5, 100) to afford **97** as white solid in 70 % yield (0.39 g, 2.00 mmol).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (dd, *J* = 1.2, 0.3 Hz, 1H, H_8), 7.32 (d, *J*= 8.5, 1.2 Hz, 1H, H_6), 7.29 (d, *J* = 8.5, 0.3 Hz, 1H, H_5), 6.82 (dt, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H, H_1), 6.60 (dt, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 1H, H_2), 3.36 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.1 ($C_{IV,}$ C_9), 142.5 ($C_{IV,}$ C_4), 136.1 (CH, C_1), 131.4 (CH, C_2), 127.5 (CH, C_5), 125.2 (CH, C_6), 124.2 (CH, C_8), 120.4 ($C_{IV,}$ C_7), 38.9 ($CH_{2,}$ C_3).

The spectral data for **97** were consistent with the prior report.[133]

(3-Hydroxy,2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)(phenyl)methanone (**91**)



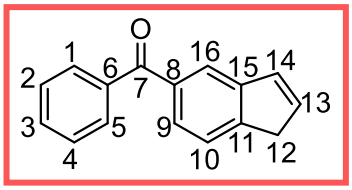
In a flame dried Schlenk with argon inlet, was introduced freshly purified **92** (1.2 equiv., 1.50 g, 7.04 mmol) in dry THF (C = 0.4 M, V = 17.60 mL) at -78°C followed by the slow addition of *n*-BuLi in hexane (C = 2.1 M, 2.5 equiv., V = 8.40 mL, 17.60 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at -78°C, followed by the slow addition of Weinreb's amide **93** (1 equiv., V = 0.89 mL, 5.87 mmol) in dry THF (C = 3 M, V = 1.95 mL). The mixture was stirred for another 4 hours, quenched with a 0.5 M HCl aqueous solution, then extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 80 : 20) to afford **91** as a yellow oil in 50 % yield (0.70 g, 2.94 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{16}), 7.78 (m, 2H, $H_{1,}$ H_5), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H_9), 7.59 (ddd, *J* = 7.5, 6.1, 1.4 Hz, 1H, H_3), 7.50 - 7.47 (m, 2H, $H_{2,}$ H_4), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{14}), 3.14 (ddd, *J* = 16.1, 8.6, 4.7, 1H, H_{12}), 2.90 (ddd, *J* = 16.1, 7.7, 6.1, 1H, H_{12}), 2.56 (dddd, *J* = 13.2, 7.7, 6.8, 4.7, 1H, H_{13}), 2.02 (dddd, *J* = 13.2, 8.6, 6.8, 6.1, 1H, H_{13}), 1.82 (broad s, 1H, H_{17}).

[133]Jo, J.; Jeong, M.; Ahn, J.-S.; Akter, J.; Kim, H.-S.; Suh, Y.-G.; Yun, H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10953-10961.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.9 (C_{IV}, C_7),148.7 (C_{IV}, C_{11}),145.6 (C_{IV}, C_{15}),138.0 (C_{IV}, C_6), 136.7 (C_{IV}, C_8), 132.4 (CH, C_3), 130.8 (CH, C_{16}), 130.1 (CH, C_1, C_5), 128.4 (CH, C_2, C_4), 126.3 (CH, C_9), 124.9 (CH, C_{10}), 76.1 (CH, C_{14}), 36.1 (CH_2, C_{13}), 30.2 (CH_2, C_{12}).

(1*H*-inden-5yl)(phenyl)methanone (**90**)

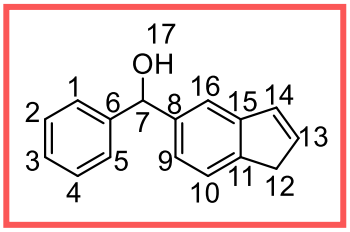


To a solution of **91** (1 equiv., 0.53 g, 2.22 mmol) in toluene (C = 0.14 M, V = 15.90 mL) was added freshly recrystallized PTSA (0.1 equiv., 0.04 g, 0.22 mmol). The mixture was stirred at reflux for 1 hour. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 99 : 01) to afford **90** as a brown solid in 95 % yield (0.42 g, 1.90 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 - 7.81 (m, 3H, H_1, H_3, H_5), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H_9), 7.59 - 7.55 (m, 2H, H_2, H_4), 7.50 - 7.46 (m, 2H, H_{10}, H_{16}), 6.93 (dt, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 1H, H_{14}), 6.66 (dt, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.50 (ddd, *J* = 2.5, 1.9, 0.6 Hz, 2H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.3 (C_{IV}, C_7), 148.6 (C_{IV}, C_{11}), 145.1 (C_{IV}, C_{15}), 138.3 (C_{IV}, C_6), 136.2 (C_{IV}, C_8), 135.6 (CH, C_3), 132.3 (CH, C_{14}), 131.9 (CH, C_{13}), 130.1 (CH, C_1, C_5), 128.3 (CH, C_2, C_4), 127.2 (CH, C_9), 123.5 (CH, C_{16}), 122.7 (CH, C_{10}), 39.4 (CH_2, C_{12}).

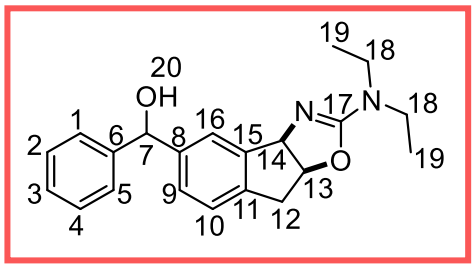
(1*H*-inden-5-yl)(phenyl)methanol (**98**)



To a solution of **90** (1 equiv., 0.12 g, 0.54 mmol) in a mixture THF/ EtOH (1:1, C = 0.4 M, V = 0.70: 0.70 mL) was added $NaBH_4$ (1 equiv., 0.02 g, 0.54 mmol) at 0°C. The mixrure was stirred for 2 hours. After addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered, and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 95 : 05) to afford **98** as brown solide in 85 % yield (0.10 g, 0.46 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 - 7.19 (m, 8H, $H_{1\text{-}5}$, $H_{9\text{-}10}$, H_{16}), 6.85 - 6.80 (broad m, 1H, H_{14}), 6.56 - 6.53 (broad m, H_{13}), 5.89 (broad s, 1H, H_7), 3.36 (broad s, 2H, H_{12}), 2.13 (broad s, 1H, H_{17}).

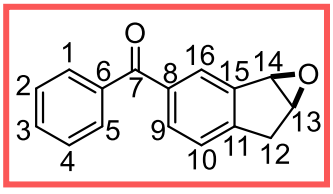
(2-(Diethylamino)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oxazol-5-yl)(phenyl)methanol (**99**)



To a solution of **98** (1 equiv., 0.10 g, 0.46 mmol) in DCE (C = 0.5 M, V = 0.90 mL) was added **46** (3 equiv., 0.16 g, 1.4 mmol) followed by Selectfluor (1.2 equiv., 0.20 g, 0.56 mmol) and LiI (0.01 equiv., 6 mg, 0.05 mmol). The mixture was stirred at reflux for 24 hours. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with AcOEt. Organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure to afford **99** with no further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 - 7.15 (m, 8H, $H_{1\text{-}5}$, $H_{9\text{-}10}$, H_{16}), 5.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_7), 5.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{14}), 5.36 - 5. 32 (m, 1H, H_{13}), 3.36 - 3.27 (m, 6H, H_{12}, H_{18}), 2.27 (broad s, 1H, H_{20}), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H_{19}).

(1a, 6a-Dihydro-6*H*-indeno[1,2-b]oxiren-3-yl)(phenyl)methanone (**102**)



To a solution of **90** (1 equiv., 1.00 g, 4.54 mmol) in DCM (C = 0.04 M, V = 114 mL) was added $Na_2HPO_4.2H_2O$ (2 equiv., 1.61 g, 9.08 mmol) followed by *m*CPBA (11.2 mmol, 1.93 g) at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT for 4 hours. The organic layer was washed with a 10% aqueous solution of Na_2SO_3 then with a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 90 : 10) to afford **102** as a yellow oil in 85 % yield (0.90 g, 3.84 mmol).

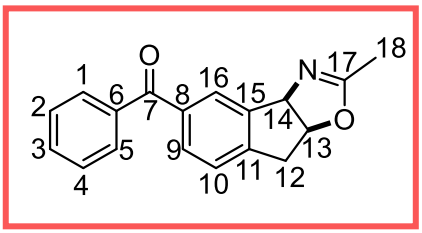
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H_{16}), 7.80 - 7.77 (m, 2H, H_1, H_5), 7.73 (dd, *J* = 7.8,1.4 Hz, 1H, H_9), 7.59 (ddd, *J* = 7.4, 5.4, 1.3 Hz, 1H, H_3), 7.51 - 7.47 (m, 2H, H_2,

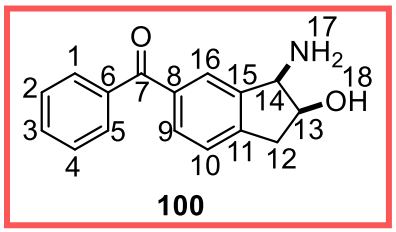
H_4), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 4.33 - 4.31 (m, 1H, H_{14}), 4.19 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{13}), 3.29 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.05 (dd, *J* = 18.5, 2.8 Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.4 (C_{IV}, C_7), 148.8 (C_{IV}, C_{15}), 141.5 (C_{IV}, C_{11}), 138.0 (C_{IV}, C_6), 136.3 (C_{IV}, C_8), 132.5 (CH, C_3), 131.1 (CH, C_{16}), 130.1 (CH, C_1, C_5), 128.5 (CH, C_2, C_4), 126.9 (CH, C_9), 126.1 (CH, C_{10}), 58.8 (CH, C_{14}), 57.8 (CH, C_{13}), 35.0 (CH_2, C_{12}).

2-Methyl-3a,8a-dihydro-8*H*-benzo[4,5]cyclopenta[1,2-*d*]oxazol-(yl)(pheynyl)methanone

(3-amino-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5yl)(phenyl)methanone (**100**)





100

In a flame dried Schlenk, was introduced **102** (1 equiv., 2.50 g, 10.60 mmol) in dry CH_3CN (C = 0.8 M, V = 13.30 mL) at -40°C, followed by the slow addition of TfOH (2 equiv., V = 1.86 mL, 21.2 mmol). The reaction was monitoring by TLC. After the complete consumption of **102**, H_2O (C = 0.8 M, V = 13.30 mL) was added, the mixture was heated at 100 °C for 3 hours. After cooling down to room temperature, AcOEt was added. The organic layer was washed with a 1 M HCl aqueous solution. The aqueous layers were joined, basified with 3 M NaOH aqueous solution, then extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel chromatography (DCM : MeOH, 95 : 05) to afford **100** as a brown solid in 45 % yield (1.21 g, 4.77 mmol).

2-Methyl-3a,8a-dihydro-8*H*-benzo[4,5]cyclopenta[1,2-*d*]oxazol-(yl)(pheynyl)methanone

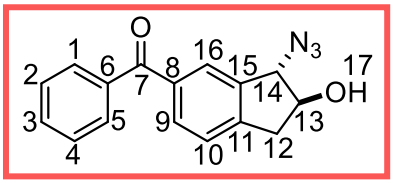
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H, H_{16}), 7.77 (m, 3H, H_1, H_5, H_9), 7.57 (m, 1H, H_3), 7.48 (m, 2H, H_2, H_4), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{14}), 5.35 (m, 1H, H_{13}), 3.48 (dd, *J* = 18.6, 6.1 Hz, 1H, H_{12}), 3.30 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, H_{12}), 1.95 (s, 3H, H_{18}).

(3-amino-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5yl)(phenyl)methanone (**100**)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 - 7.77 (m, 3H, H_1, H_5, H_{16}), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_9), 7.61 - 7.57 (m, 1H, H_3), 7.50 - 7.46 (m, 2H, H_2, H_4), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 4.22 (m, 1H, H_{13}), 4.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{14}), 3.15 (dd, *J* = 15.9, 5.1 Hz, 1H, H_{12}), 3.05 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.43 (broad s, 3H, H_{17}, H_{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.5 (C_{IV}, C_7), 144.5 (C_{IV}, C_{15}), 137.5 (C_{IV}, C_{11}), 137.0 (C_{IV}, C_8), 136.9 (C_{IV}, C_6), 132.5 (CH, C_{16}), 132.3 (CH, C_3), 130.6 (CH, C_1, C_5), 128.3 (CH, C_2, C_4), 125.6 (CH, C_9), 125.1 (CH, C_{10}), 70.7 (CH, C_{14}), 64.0 (CH, C_{13}), 39.4 (CH_2, C_{12}).

3-Azido-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)(phenyl)methanone (**108**)

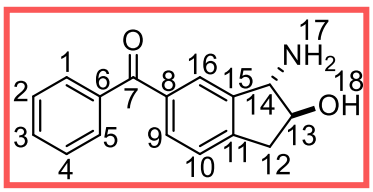


To a solution of **102** (1 equiv., 1.31 g, 5.54 mmol) in a mixture EtOH: H_2O (4:1, C = 0.4 M, V = 9.6: 2.4 mL) was added NH_4Cl (2 equiv., 0.59 g, 11.1 mmol), followed by NaN_3 (2 equiv., 0.72 g, 11.1 mmol). The mixture was stirred at 50°C for 5 hours. After cooling down to room temperature and addition of water, the mixture was extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 60 : 40) to afford **108** as a dark green solid in 85 % yield (1.31 g, 4.70 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 - 7.78 (m, 4H, H_1, H_5, H_{16}, H_9), 7.63 - 7.57 (m, 1H, H_3), 7.52 - 7.46 (m, 2H, H_2, H_4), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{10}), 4.76 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H_{14}), 4.59 (m, 1H, H_{13}), 3.38 (dd, *J* = 16.7, 6.7 Hz, 1H, H_{12}), 2.96 (dd, *J* = 16.7, 4.0 Hz, 1H, H_{12}), 2.21 (broad s, 1H, H_{17}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.8 (C_{IV}, C_7), 145.4 (C_{IV}, C_{11}), 138.7 (C_{IV}, C_{15}), 137.4 (C_{IV}, C_6), 136.9 (C_{IV}, C_8), 132.7 (CH, C_3), 131.4 (CH, C_{16}), 130.1 (CH, C_1, C_5), 128.4 (CH, C_2, C_4), 126.6 (CH, C_9), 125.4 (CH, C_{10}), 78.6 (CH, C_{13}), 71.4 (CH, C_{14}), 39.2 (CH_2, C_{12}).

3-Amino-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)(phenyl)methanone (**107**)

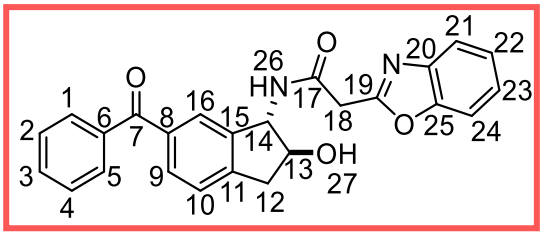


In an autoclave, was introduced **108** (1 equiv., 0.84 g, 3.0 mmol) in a mixture EtOH: AcOEt (1:1, C = 0.1 M, V = 15:15 mL) followed by Pd/C 10 wt.% (0.1 equiv., 0.03 g, 0.3 mmol). The mixture was stirred under a 3 bar pressure of hydrogen at RT overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®. The filtrate was evaporated under reduced pressure to afford **107** in 72 % yield (0.55 g, 2.17 mmol) and used without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 - 7.75 (m, 3H, H_1, H_5, H_{16}), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H_9), 7.61 - 7.56 (m, 1H, H_3), 7.49 - 7.46 (m, 2H, H_2, H_4), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 4.10 (m, 1H, H_{13}), 4.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{14}), 3.28 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H_{12}), 2.89 (dd, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.43 (broad s, 3H, H_{17}, H_{18}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.8 (C_{IV}, C_7), 144.5 (C_{IV}, C_{11}), 144.3 (C_{IV}, C_{15}), 137.9 (C_{IV}, C_6), 136.9 (C_{IV}, C_8), 132.5 (CH, C_3), 130.5 (CH, C_{16}), 130.1 (CH, C_1, C_5), 128.4 (CH, C_2, C_4), 125.1 (CH, C_9), 124.8 (CH, C_{10}), 81.7 (CH, C_{13}), 63.7 (CH, C_{14}), 38.5 (CH_2, C_{12}).

2-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-*N*-6-benzoyl-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)acetamide (**112**)

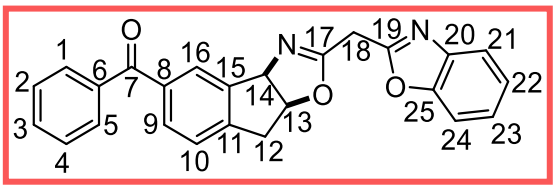


In a flame dried Schlenk was introduced **57** (3 equiv., 0.13 g, 0.60 mmol) in DCM (C = 0.3 M, V = 2 mL) followed by PyBOP (3 equiv., 0.31 g, 0.60 mmol). The mixture was stirred for 5 minutes at RT followed by the slow addition of **107** (1 equiv., 0.05 g, 0.20 mmol) in DCM (C = 0.2 M, V = 1 mL) and DIPEA (6 equiv., V = 0.21 mL, 1.20 mmol). The mixture was stirred for 3 hours, diluted with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel chromatography (C_5 : AcOEt, 20 : 80) to afford **112** as a brown solid in 86 % yield (0.07 g, 0.17 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.02 (broad s, 1H, H_{26}), 7.90 (broad s, 1H, H_{16}), 7.76 - 7.74 (m, 1H, H_3), 7.60 - 7.56 (m, 2H, H_2, H_4), 7.52 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 1H, H_9), 7.49 - 7.45 (m, 2H, H_{10}, H_{24}), 7.38 - 7.33 (m, 3H, $H_{21\text{-}23}$), 5.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{14}), 4.79 (broad s, 1H, H_{27}), 4.56 - 4.53 (m, 1H, H_{13}), 4.06 (s, 2H, H_{18}), 3.42 (dd, *J* = 16.5, 7.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.07 (dd, *J* = 16.5, 6.7 Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 196.3 (C_{IV}, C_7), 167.8 (C_{IV}, C_{17}), 161.1 (C_{IV}, C_{19}), 150.5 (C_{IV}, C_{25}), 145.6 (C_{IV}, C_{11}), 140.3 (C_{IV}, C_{20}), 139.7 (C_{IV}, C_{15}), 137.7 (C_{IV}, C_6), 137.1 (C_{IV}, C_8), 132.6 (CH, C_3), 131.2 (CH, C_{16}), 130.1 (2 x CH, C_1, C_5), 128.5 (2 x CH, C_2, C_4), 126.3 (CH, C_9), 125.6 (CH, C_{22}), 125.1 (CH, C_{23}), 124.9 (CH, C_{10}), 120.0 (CH, C_{21}), 110.8 (CH, C_{24}), 81.3 (CH, C_{14}), 64.1 (CH, C_{13}), 38.8 (CH_2, C_{18} or C_{12}), 35.5 (CH_2, C_{12} or C_{18}).

(2-(Benzo[*d*]oxazol-2-ylmethyl)-3a,8a-dihydro-8*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol 5yl)(phenyl)methanone (**103**)



To a solution of **112** (1 equiv., 0.07 g, 0.17 mmol) in DCM (C = 0.03 M, V = 5.00 mL) was added $SOCl_2$ (2.5 equiv., V = 0.03 mL, 0.43 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at this temperature for 5 hours. The mixture was diluted by aqueous solution of $NaHCO_3$ and then extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered, and evaporate under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (C_5 : AcOEt, 50 : 50) to afford **103** as a brown solid in 26 % yield (0.016 g, 0.040 mmol).

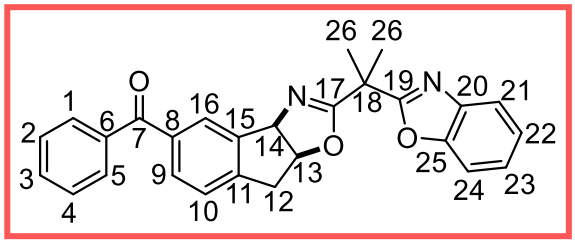
This procedure has been used successfully on scales up to 1 g of starting material in 42 % yield.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (broad s, 1H, H_{16}), 7.79 - 7.76 (m, 2H, H_1, H_5), 7.71 - 7.69 (m, 1H, H_{24}), 7.57 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H, H_3), 7.51 - 7.49 (m, 1H, H_{21}), 7.48 - 7.44 (m, 3H, H_2, H_4, H_9), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{10}), 7.34 - 7.31 (m, 2H, H_{22}, H_{23}), 5.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{14}), 5.48 - 5.44 (m, 1H, H_{13}), 3.97 (dd, *J* = 16.4, 11.1 Hz, 2H, H_{18}), 3.51 (dd, *J* = 18.7, 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 3.33 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.4 (C_{IV}, C_7), 162.2 (C_{IV}, C_{17}), 160.3 (C_{IV}, C_{19}), 151.3 (C_{IV}, C_{25}), 144.9 (C_{IV}, C_{11}), 141.9 (C_{IV}, C_{20}), 141.4 (C_{IV}, C_{15}), 137.9 (C_{IV}, C_6), 137.6 (C_{IV}, C_8), 132.5 (CH, C_3), 130.9 (CH, C_{16}), 130.1 (2 x CH, C_1, C_5), 128.5 (2 x CH, C_2, C_4), 127.8 (CH, C_9), 125.5 (CH, C_{22}), 125.3 (CH, C_{23}), 124.6 (CH, C_{10}), 120.3 (CH, C_{21}), 110.8 (CH, C_{24}), 84.1 (CH, C_{14}), 76.6 (CH, C_{13}), 40.0 (CH_2, C_{12}), 29.1 (CH_2, C_{18}).

HRMS (ESI): m/z calcd for $[M+H]^+$: $C_{25}H_{18}N_2O_3$: 395.1390 found : 395.1388.

(2-(2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)propan-2-yl)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oxazol-5-yl)(phenyl)methanone (**104**)

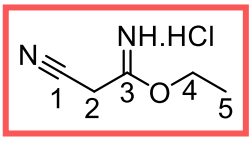


To a stirred solution of **103** (1 equiv., 0.18 g, 0.46 mmol) in dry THF (C = 0.2 M, V = 2.3 mL) was added NaH (3 equiv., 0.03 g, 1.38 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 20 minutes then CH_3I (4 equiv., V = 0.11 mL, 1.84 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for overnight at RT. The reaction was quenched by a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, extracted with AcOEt. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by silica gel chromatography (C_5 : AcOEt, 70 : 30) to afford **104** as an orange powder in 60 % yield (0.12 g, 0.28 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (broad s, 1H, H_{16}), 7.80 - 7.77 (m, 3H, H_1, H_5, H_{21}), 7.73 - 7.71 (m, 1H, H_{24}), 7.58 (ddd, *J* = 8.6, 2.6, 1.3 Hz, 1H, H_3), 7.49 - 7.45 (m, 3H, H_2, H_4, H_9), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{10}), 7.33 - 7.31 (m, 2H, H_{22}, H_{23}), 5.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{14}), 5.42 - 5.38 (m, 1H, H_{13}), 3.46 (dd, *J* = 17.7, 6.5 Hz, 1H, H_{12}), 3.33 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{12}), 1.76 (s, 3H, H_{26}), 1.72 (s, 3H, H_{26}).

V. Coupling partners procedures

Ethyl 2-cyanoacetimidate hydrochloride (**105**)



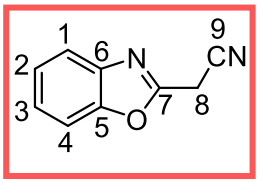
To a solution of malononitrile (1 equiv., 7.70 g, 116.60 mmol) in EtOH (2 equiv., V = 13.60 mL, 233.20 mmol), was added dropwise TMSCl (1 equiv., V = 14.80 mL, 116.6 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours at 0°C then overnight at RT. Et_2O was added, the precipitate was filtered, dried under vaccum to afford the product as white crystals in 61% yield (10.60 g, 71.3 mmol) and used without purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_4), 3.45 (s, 2H, H_2), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.1 (C_{IV}, C_3), 113.2 (C_{IV}, C_1), 63.2 (CH_2, C_4), 24.9 (CH_2, C_2), 14.1 (CH_3, C_5).

The spectral data for **105** were consistent with the prior report.[134]

2-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)acetonitrile (**106**)



To a solution of 2-aminophenol (1 equiv., 2.0 g, 18.30 mmol) in DCM (C = 0.23 M, V = 79.00 mL) was added ethyl 2-cyanoacetimidate hydrochloride (1.3 equiv., 3.54 g, 23.80 mmol). The mixture was heated at reflux for 6 hours. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica gel column chromatography (Et_2O : AcOEt, 80 : 20) to afford **106** as brown crystals in 86 % yield (2.49 g, 15.70 mmol).

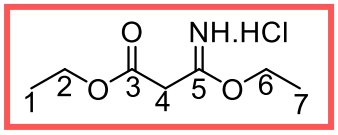
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 - 7.73 (m, 1H, H_4), 7.57 - 7.55 (m, 1H, H_1), 7.43 - 7.36 (m, 2H, H_2, H_3), 4.01 (s, 2H, H_8).

[134] McElvain, S.M.; Schroeder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 40-46.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.6 (C_{IV}, C_7), 150.9 (C_{IV}, C_5), 140.5 (C_{IV}, C_6), 125.7 (CH, C_3), 124.8 (CH, C_2), 120.1 (CH, C_1), 113.3 (C_{IV}, C_9), 110.6 (CH, C_4), 18.7 (CH_2, C_8).

The spectral data for **106** were consistent with the prior report.[135]

Ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (**111**)



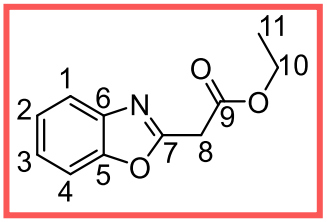
To ethylcyanoacetate (1.3 equiv., V = 14 mL, 130 mmol) was added EtOH (2 equiv., V = 11.60 mL, 200 mmol), H_2O (0.90 equiv., V = 1.60 mL, 90 mmol), Et_2O (0.45 equiv., V = 5 mL, 45 mmol) followed by the slow addition of $SOCl_2$ (1 equiv., V = 7.20 mL, 100 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours at this temperature, then overnight at RT. Et_2O was added, the precipitate was filtered, dried under vaccum to afford the product as white crystals in 87 % yield (22.20 g, 113.5 mmol) and used without purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.59 (broad s, 1H), 11.86 (broad s, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_6), 4.17 (q, *J* = 7.2, 2H, H_2), 3.85 (s, 2H, H_4), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, H_7), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2 (C_{IV}, C_3), 164.3 (C_{IV}, C_5), 71.5 (CH_2, C_6), 62.4 (CH_2, C_2), 39.1 (CH_2, C_4), 13.9 (CH_3, C_7), 13.4 (CH_3, C_1).

The spectral data for **111** were consistent with the prior report.[136]

Ethyl 2-(benzo[d]oxazol-2-yl)acetate (**110**)



To a solution of 2-aminophenol (1 equiv., 5.10 g, 46.80 mmol) in DCM (C = 0.23 M, V = 203 mL) was added ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride (1.3 equiv., 11.90 g, 60.80 mmol). The mixture was heated at reflux for 6 hours. After cooling down to room temperature and addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, the mixture was extracted with DCM. The organic layers were joined, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting crude compound was purified by a silica

[135] Ammar, H. B.; Kaddachi, M. T.; Kahn, P.H. *Phys. Chem. News* **2003**, *9*, 137-139.
[136] Zhang, L.; Kim, C. U.; Xu, L *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 3273-3275.

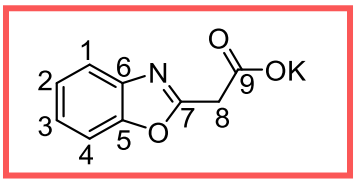
gel column chromatography (C_5 : Et_2O, 80 : 20) to afford **110** as orange crystals in 81 % yield (7.77 g, 37.9 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 - 7.69 (m, 1H, H_4), 7.54 - 7.50 (m, 1H, H_1), 7.36 - 7.31 (m, 2H, H_2, H_3), 4.24 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_{10}), 4.01 (s, 2H, H_8), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (C_{IV}, C_9), 159.5 (C_{IV}, C_7), 151.0 (C_{IV}, C_5), 141.1 (C_{IV}, C_6), 124.9 (CH, C_3), 124.2 (CH, C_2), 119.9 (CH, C_1), 110.4 (CH, C_4), 61.7 (CH_2, C_8), 35.1 (CH_2, C_{10}), 13.9 (CH_3, C_{11}).

The spectral data for **110** were consistent with the prior report.[137]

Potassium 2-(benzo[d]oxazol-2-yl)acetate (**57**)



Potassium hydroxide (1 equiv., 0.92 g, 16.30 mmol) was dissolved in absolute EtOH (C = 2 M, V = 8.20 mL). After complete dissolution, a solution of **110** (1 equiv., 3.35 g, 16.30 mmol) in absolute EtOH (C = 2 M, V = 8.20 mL) was added. The mixture was stirred at RT overnight. Solvent was evaporated but not completely, Et_2O was added, the precipitate was filtered, dried under vacuum to afford **57** as a white powder in 87 % yield (3.03 g, 14.1 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.69 - 7.67 (m, 1H, H_4), 7.64 - 7.61 (m, 1H, H_1), 7.44 - 7.37 (m, 2H, H_2, H_3), 3.89 (s, 2H, H_8).

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ 174.3 (C_{IV}, C_9), 163.3 (C_{IV}, C_7), 150.4 (C_{IV}, C_5), 139.6 (C_{IV}, C_6), 125.2 (CH, C_3), 124.5 (CH, C_2), 118.7 (CH, C_1), 110.7 (CH, C_4), 37.6 (CH_2, C_8).

[137] Saraon, P.; Snider, J.; Kalaidzidis, Y. *Nat. Chem. Biol.* **2020**, *16*, 577-586.