



**HAL**  
open science

# Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées catalysées par le palladium

Alice Renaudat

► **To cite this version:**

Alice Renaudat. Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées catalysées par le palladium. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10175 . tel-00704011

**HAL Id: tel-00704011**

**<https://theses.hal.science/tel-00704011>**

Submitted on 4 Jun 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre : 1175 - 2010

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1  
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse présentée pour l'obtention du grade de  
Docteur en Chimie Organique de l'Université de Lyon 1

par

**Alice RENAUDAT**

**Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées  
Catalysée par le palladium**

Le 04 octobre 2010

Thèse dirigée par le Professeur O. Baudoin

JURY :

M. le Professeur Bruno Andrioletti, Président du jury, Examineur

M. le Professeur Jean-Marc Campagne, Rapporteur

M. le Docteur Philippe Dauban, Rapporteur

M. le Professeur Olivier Baudoin, Directeur de thèse, Examineur



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1  
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Thèse présentée pour l'obtention du grade de  
Docteur en Chimie Organique de l'Université de Lyon 1

par

**Alice RENAUDAT**

**Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées  
Catalysée par le palladium**

Le 04 octobre 2010

Thèse dirigée par le Professeur O. Baudoin

JURY :

M. le Professeur Bruno Andrioletti, Examineur

M. le Professeur Jean-Marc Campagne, Rapporteur

M. le Docteur Philippe Dauban, Rapporteur

M. le Professeur Olivier Baudoin, Directeur de thèse, Examineur

## Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées Catalysée par le palladium

**Résumé :**

La fonctionnalisation de liaisons C-H réputées peu réactives ouvre de nouvelles perspectives en synthèse organique. Une stratégie efficace consiste en l'utilisation d'un métal de transition. Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans ce contexte. Dans un premier temps, la réaction étudiée, catalysée par le palladium, vise à étendre une méthodologie mise au point au laboratoire, permettant la synthèse de benzocyclobutènes par activation intramoléculaire de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H de groupements méthyles benzyliques, à des composés non aromatiques. Plusieurs substrats ont été synthétisés pour être ensuite placés dans les conditions de la réaction d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H, dans le but d'induire la formation du cyclobutène ou du cyclobutane désiré. Le processus n'est pas sélectif et de nombreux produits secondaires sont obtenus par des réactions péricycliques ou par des réarrangements suite à l'ouverture du palladacycle intermédiaire. Dans un deuxième temps, nos travaux ont permis de mettre à jour une nouvelle réaction de fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H, catalysée par le palladium permettant l'arylation d'esters en position β par un mécanisme original. Les investigations portent sur l'optimisation complète de cette réaction, la compréhension du mécanisme et le développement d'une version énantiosélective prometteuse. Le mécanisme de cette réaction, confirmé par des calculs DFT réalisés en collaboration avec C. Kefalidis et E. Clot, se rapproche formellement de celui observé en α-arylation, puisqu'il repose sur la formation d'un énolate de palladium. La stratégie mise au point permet le couplage, dans des conditions douces, d'esters simples et commerciaux avec des halogénures d'aryles contenant un groupement électronégatif en position *ortho*, donnant ainsi accès à des intermédiaires de synthèse intéressants tels qu'un analogue de la phénylalanine ou des composés fluorés.

**Mots-clés :**

*Fonctionnalisation C-H, activation C-H, cyclobutènes, cyclobutanes, catalyse organométallique, formation de liaisons C-C, palladium, α-arylation, β-arylation, ester, β-H élimination, énolate.*

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1,

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246,

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

**Palladium catalyzed functionalization of  
non activated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds**

**Abstract:**

The direct functionalization of C-H bonds represents an atom- and step-economical alternative to more traditional synthetic methods based on functional group transformation, which often require multi-step sequences. In particular, transition-metal catalysis has recently emerged as a powerful tool to functionalize otherwise unreactive C-H bonds.

In this context, we first investigated the extension of a methodology that has been developed in our laboratory for the synthesis of benzocyclobutenes *via* C(sp<sup>3</sup>)-H activation, to non aromatic compounds. Substrates have been synthesized in order to be evaluated in the reaction to form cyclobutenes or cyclobutanes. The process was not selective and several by-products were formed *via* pericyclic reactions or rearrangements of the intermediate palladacycle.

Our research has also focused on a conceptually new palladium catalyzed  $\beta$ -C-H arylation of carboxylic esters method. The investigations consisted of a complete optimization of the reaction conditions, an evaluation of the scope and elucidation of the mechanism. It was found that this type of  $\beta$ -arylation is mechanistically related to  $\alpha$ -arylation because it involves the formation of a palladium-enolate. Computational studies (DFT calculations, C. Kefalidis et E. Clot) confirmed the proposed mechanism. Our strategy allowed a mild and efficient intermolecular arylation reaction from aryl halides bearing an ortho electronegative group, giving rise to a range of synthetically useful functionalized carboxylic esters such as phenylalanine analogues and new fluorinated building blocks.

---

**Keywords:**

*C-H functionalization, C-H activation, cyclobutenes, cyclobutanes, organometallic catalysis, C-C bond formation, palladium,  $\alpha$ -arylation,  $\beta$ -arylation, ester,  $\beta$ -H elimination, enolate.*

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1,

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246,

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

## REMERCIEMENTS

---

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements au Professeur Olivier Baudoin, mon directeur de thèse. Sa disponibilité et son engagement scientifique ont été une source d'encouragements au long de ces trois années et m'auront permis de persévérer même lorsque les résultats n'étaient pas au rendez-vous. Je suis très heureuse d'avoir pu découvrir le monde de la recherche même si je me dirige maintenant vers de nouveaux horizons.

Mes pensées vont également à Philippe Belmont qui m'a accueillie pour mon stage de master et qui m'a transmis son goût pour la recherche et l'envie de m'investir dans une thèse. Sa bonne humeur et son dynamisme m'ont manqué pendant cette dernière année.

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

Je tiens également à remercier les personnes avec qui j'ai travaillé au quotidien dans le laboratoire.

Tout d'abord Poe, qui est arrivée en même temps que moi au LSMO et avec qui j'ai passé d'excellents moments : les fous-rires entre deux tasses de tisane au réglisse, les cours de step avec « Nicolaaaaaas ! », les cours de tahitien que je crois avoir assez bien retenus. « U a here vau ia oe », j'espère que notre amitié ne s'arrête pas là. Je garde en mémoire tes expressions assez hasardeuses et pour faire « d'un coup, d'une pierre » (ce qui n'est pas très efficace), je remercie ton Pouni qui venait parfois enchanter nos oreilles le soir avec sa guitare.

Catoo, Madame Catoo, je te remercie pour ton sens de l'à-propos, ta spontanéité. Merci d'avoir supporté ma présence quelque peu désordonnée parfois (souvent ?), pour tes musiques (Gaga etc.) et tes petites danses (héhé). Ce fut un réel plaisir.

Ludivine et son microdindon (plus si micro maintenant). C'est bien toi qui aura lancé la plus belle réaction chimique jamais réalisée dans ce laboratoire. Ta présence aura apporté une vraie bouffée de bonne humeur. Les gens souriants comme toi, ça met du baume au cœur. Je suis vraiment contente de t'avoir eu à mes côtés pour les  $\beta$ .

Mathieu, je suis contente d'avoir fait ta connaissance, et j'aimerais pouvoir avoir un mini exemplaire de toi à emmener dans mon sac le jour de l'agrég. J'apprécie nos discussions, sérieuses ou non et « typiquement » celles portant sur le « célèbre Tupperware de la mer morte, ... prout, ah ! Il fonctionne ! ».

Benjamin, je croise les doigts, je touche du bois pour que l'on réussisse cette année. En tous cas c'est chouette de t'avoir comme binôme, et puis il faut bien admettre que l'on déchire tout en TP d'orga. Julien ou plutôt Bulien ou Tulien ou Zulien ? Je garderai souvenir de ta manière si délicate de faire les colonnes (mais je dois bien reconnaître que ça marche !).

Merci à Virginie, sans le savoir, on aura partagé beaucoup plus que ce qu'on aurait pu imaginer au départ.

## Remerciements

---

Je remercie aussi le génie de la chimie, lui, au moins, il est gonflé ! Ca me fait penser au lutin de la chimie et à Martin qui m'a cédé une place sous sa hotte pour mon stage de master, et qui m'aura appris à regarder les acridines à la lampe UV. Mes pensées vont également à Johann. Finalement, tu ne fais pas si peur que ça !

Merci à tous les autres, Michael, Florian, Pierre, Thomas, Riccardo (est-ce-que tu pourrais me prêter el bagna ouïe ?), Nathalie, Arnaud, Jennifer, Carole, Aru, Alice, Manon, Julien, les membres du COSMO et les CheOPS.

J'aurais appris énormément de choses pendant ces trois années, tant au niveau de la nature humaine,<sup>a</sup> que de la chimie (mais pour cet aspect là, il faudra lire les 300 pages qui suivent...).

Merci à mes parents, mon frère et Roland pour avoir été là à chaque instant.

Merci à Annick et à la Campanella. Merci pour votre présence et votre amitié à toutes les 2.

Porcinet, où as-tu mis l'i-phone de Benjamin ? Loïc, je te prierai, à l'avenir, de ne plus confondre les mouches et les éléphants, c'est tout de même un manque de savoir vivre, et c'est agaçant. Vive les PC ! Vive les macs (ils ne plantent jamais) ! Sharpless (sans oublier sa femme). La choupinebox (pardon encore pour la vitre...). Merci au cercle des mythomanes anonymes (même si il n'existe pas encore).

<sup>a</sup> Isabelle Nazare-Aga, « Les manipulateurs sont parmi nous », Les éditions de l'homme, 2004

<b>Abréviations</b>
---------------------

<b>A</b>	<b>Ad</b>	Adamantyle
	<b>aq.</b>	Aqueux
	<b>Ac</b>	Acétyle
	<b>Ar</b>	Aryle
<b>B</b>	<b>BINAP</b>	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
	<b>Bn</b>	Benzyle
	<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
	<b>BQ</b>	Benzoquinone
	<b>Bz</b>	Benzoyle
<b>C</b>	<b>cat.</b>	Quantité catalytique
	<b>CMD</b>	Mécanisme concerté de métallation-déprotonation
	<b>Cod</b>	Cycloocta-1,5-diène
	<b>conv.</b>	Conversion
	<b>Cy</b>	Cyclohexyle
<b>D</b>	<b>CyJohnPhos</b>	2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl
	<b>D</b>	Doublet
	<b>DavePhos</b>	2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-( <i>N,N</i> -diméthylamino)biphenyl
	<b>dba</b>	Dibenzylidèneacétone
	<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	<b>DB'PF</b>	1,1'-bis-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
	<b>DCC</b>	Dicyclohexyl carbodiimide
	<b>DCE</b>	1,2-dichloroéthane
	<b>DCM</b>	Dichlorométhane
	<b>Dégr.</b>	Dégradation
	<b>DFT</b>	Méthode des fonctionnelles de la densité
	<b>DIPEA</b>	Di- <i>iso</i> -propyléthylamine
	<b>DMA</b>	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
	<b>DMAP</b>	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	<b>DMBQ</b>	2,6-diméthylbenzoquinone
	<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DMPU</b>	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2( <i>1H</i> )-pyrimidone	
<b>DPPA</b>	Diphénylphosphoryl azide	
<b>DPE-Phos</b>	Bis[2-(diphénylphosphino)phényl]éther (DPE-Phos)	



## Abréviations

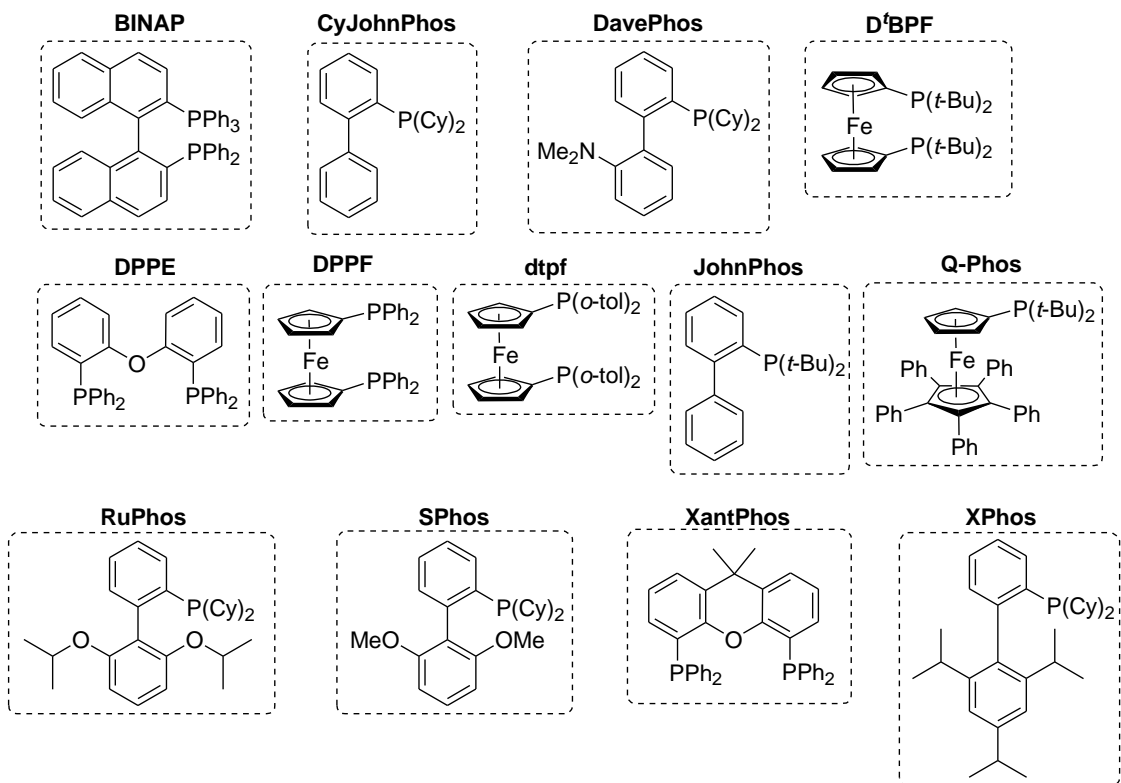
	<b>DPPF</b>	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocène
	<b>dtpf</b>	1,1'-bis(di- <i>o</i> -tolylphosphino)ferrocène
<b>E</b>	<b>ed</b>	Excès diastéréomérique
	<b>ee</b>	Excès énantiomérique
	<b>équiv. ou equiv.</b>	Nombre d'équivalents molaires
	<b>EI</b>	Electronic Impact
	<b>ESI</b>	Electrospray Ionization
	<b>EWG</b>	Electron withdrawing group (groupement électroattracteur)
<b>G</b>	<b>GCMS</b>	Gas Chromatography and Mass Spectrometry
	<b>GD</b>	Groupement Directeur
	<b>GF</b>	Groupement Fonctionnel
	<b>GP</b>	Groupement Partant ou Groupement Protecteur (selon le contexte)
<b>H</b>	<b>HMDS</b>	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
	<b>HMPA</b>	Hexaméthyl phosphoramidate
	<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
	<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
	<b>HRMS</b>	High Resolution Mass Spectrometry
	<b>HSAB</b>	Hard and Soft (Lewis) Acids and Bases
<b>I</b>	<b>IBX</b>	2-Iodoxybenzoic acid
	<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentration en un composé inhibant 50% d'un paramètre
	<b>inter</b>	Intermoléculaire
	<b>intra</b>	Intramoléculaire
	<b>IR</b>	Infrared
<b>J</b>	<b>JohnPhos</b>	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphenyl
<b>L</b>	<b>LDA</b>	Lithium di- <i>iso</i> -propylamide
	<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>M</b>	<b>M</b>	Métal
	<b>Mes</b>	Mésityle (2,4,6-triméthylphényle)
	<b>μw</b>	Micro waves
	<b>mp</b>	Melting point
	<b>MS</b>	Molecular Sieves
	<b>MTPA</b>	(méthoxy(trifluorométhyl)phénylacétyle)
<b>N</b>	<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimide
	<b>NCS</b>	<i>N</i> -chlorosuccinimide
	<b>n.d.</b>	non déterminé
	<b>NHC</b>	<i>N</i> -heterocyclic carbenes

## Abréviations

	<b>NMP</b>	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidinone
	<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance
	<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser spectroscopy
	<b>Ns</b>	Nosyle (4-nitrobenzènesulfonyle)
<b>O</b>	<b>OXONE<sup>®</sup></b>	Potassium peroxomonosulfate (2KHSO <sub>5</sub> , KHSO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
<b>P</b>	<b>Ph</b>	Phényle
	<b>Piv</b>	Pivaloyle
	<b>PMB</b>	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	<b>PPTS</b>	Pyridinium <i>para</i> -toluènesulfonate
	<b>PTSA</b>	<i>para</i> -toluenesulfonic acid
	<b>Py</b>	Pyridine
<b>Q</b>	<b>Q</b>	Quartet
	<b>qn</b>	Quintet
	<b>QPhos</b>	1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di- <i>t</i> -butylphosphino)ferrocene
<b>R</b>	<b><i>r.d.</i></b>	Rapport diastéréomérique
	<b><i>r.e.</i></b>	Rapport énantiomérique
	<b>rdt</b>	Rendement
	<b>RT</b>	Room temperature
	<b>RuPhos</b>	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-di- <i>iso</i> -propoxy-1,1'-biphenyl
<b>S</b>	<b>SEAr</b>	Substitution électrophile aromatique
	<b>SIPr</b>	Saturated Imidazole <i>iso</i> -propyle
	<b>SPhos</b>	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl
<b>T</b>	<b>T</b>	Temperature
	<b>TA</b>	Température ambiante
	<b>TBDMS</b>	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>tert</i> -butyle
	<b>TES</b>	Triéthylsilyle
	<b>Tf</b>	Trifluorométhanesulfonate
	<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
	<b>TFAA</b>	Anhydride trifluoroacétique
	<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
	<b>TIPS</b>	Tri( <i>iso</i> -propyl)silyle
	<b>TLC</b>	Thin layer chromatography
	<b>TMS</b>	Triméthylsilyle
	<b>tol</b>	Tolyle
	<b>Tr</b>	Trityle (triphényl méthyle)

	<b>Ts</b>	Tosyle ( <i>para</i> -toluènesulfonyle)
<b>X</b>	<b>XantPhos</b>	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
	<b>XPhos</b>	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri- <i>iso</i> -propyl-1,1'-biphényl

### Structure des phosphines



**Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées**  
**Catalysée par le palladium**

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Abréviations.....	5
 <b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	 <b>20</b>
 <b>CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE ET RESULTATS ANTERIEURS.....</b>	 <b>23</b>
 <b>1 CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	 <b>23</b>
 <b>1.1 Introduction.....</b>	 <b>23</b>
1.1.1 Activation vs fonctionnalisation .....	25
1.1.2 Etape de métallation : stratégies mises en œuvre au sein du cycle catalytique .....	26
 <b>1.2 Métallation dirigée par un hétéroatome .....</b>	 <b>28</b>
1.2.1 Arylations mettant en jeu une étape de transmétallation avec un organoborane.....	28
1.2.1.1 Utilisation de la pyridine en tant que groupement directeur .....	28
1.2.1.2 Extension à une version énantiosélective.....	30
1.2.1.3 Utilisation d'un carboxylate en tant que groupement directeur .....	31
1.2.1.4 Utilisation d'un acide O-méthyle hydroxamique en tant que groupement directeur .....	32
1.2.1.5 Application en synthèse totale .....	33
1.2.1.6 Utilisation d'une base de Schiff – transmétallation avec un composé silylé .....	34
1.2.2 Arylations directes des azines ou de leurs dérivés avec des halogénures d'aryles .....	35
1.2.2.1 Arylation d'azines.....	35
1.2.2.2 Arylation de N-oxydes d'azines.....	37
1.2.2.3 Application en synthèse.....	39
1.2.2.4 Arylations directes d'aryl(azaaryl)méthane .....	40
1.2.2.5 Arylation d'ylures de N-iminopyridinium.....	41
1.2.3 Arylations en position $\beta$ de groupements électroattracteurs par des halogénures d'aryle.....	42
1.2.3.1 Utilisation de pyridines ou de quinoléines comme groupements directeurs.....	42
1.2.3.2 Illustration en synthèse totale .....	47
1.2.3.3 Utilisation d'acides carboxyliques ou dérivés comme groupements directeurs .....	48
 <b>1.3 Métallation dirigée <i>via</i> une insaturation.....</b>	 <b>50</b>
1.3.1.1 Exemples pionniers .....	51
1.3.1.2 Utilisation des complexes palladium bissulfoxyde .....	52

---

<b>1.4</b>	<b>Métallation dirigée <i>via</i> une première étape d'addition oxydante</b> .....	<b>54</b>
1.4.1	Réactions de cyclisation.....	54
1.4.1.1	Dérivés du pyrrole.....	54
1.4.1.2	Dérivés du furane.....	56
1.4.1.3	Dérivés d'indoles.....	58
1.4.2	Réactions domino mettant en jeu une étape d'activation C(sp <sup>5</sup> )-H .....	61
1.4.2.1	Exemples pionniers .....	61
1.4.2.2	Transmétallation avec un acide boronique .....	63
1.4.2.3	Transmétallation avec un organomagnésien.....	64
1.4.2.4	Formation de cyclopropanes .....	66
1.4.2.5	Réaction domino activation C(sp <sup>2</sup> -H) / C(sp <sup>3</sup> -H) .....	69
<b>1.5</b>	<b>Conclusion sur l'étude bibliographique</b> .....	<b>70</b>
<b>2</b>	<b>RESULTATS ANTERIEURS OBTENUS AU LABORATOIRE</b> .....	<b>71</b>
<b>2.1</b>	<b>Premiers résultats</b> .....	<b>71</b>
2.1.1	Découverte de la réaction – premières optimisations .....	71
2.1.2	Etude sur les oléfines.....	74
2.1.2.1	Optimisation .....	74
2.1.2.2	Etude mécanistique .....	75
2.1.2.3	Synthèse du verapamil.....	76
2.1.2.4	Mise à profit des oléfines dans des réactions en cascade .....	77
2.1.3	Etude sur les benzocyclobutènes .....	78
2.1.3.1	Optimisation .....	78
2.1.3.2	Etudes mécanistiques .....	79
2.1.3.3	Mise à profit des benzocyclobutènes .....	81
	<b>ACTIVATION C(SP<sup>3</sup>)-H INTRAMOLECULAIRE EN SERIE NON-AROMATIQUE – VERS LA SYNTHÈSE DE CYCLOBUTENES ET CYCLOBUTANES</b> .....	<b>84</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>84</b>
<b>2</b>	<b>VERS LA SYNTHÈSE DE COMPOSES CARBONES CYCLIQUES</b> .....	<b>88</b>
<b>2.1</b>	<b>Première approche <i>via</i> un ester <math>\beta,\gamma</math>-insaturé</b> .....	<b>88</b>
2.1.1	Voie 1 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé <i>via</i> une réaction de Vilsmeier puis de Wittig.....	88
2.1.1.1	Rétrosynthèse .....	88

2.1.1.2	Tentatives de synthèse de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé par la voie 1.....	88
2.1.2	Voie 2 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé <i>via</i> une réaction d'alkylation de la cyclohexanone.....	89
2.1.2.1	Rétrosynthèse .....	90
2.1.2.2	Tentatives de synthèse de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé par la voie 2.....	90
2.1.3	Voie 3 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé <i>via</i> une réaction de Reformatsky.....	91
2.1.3.1	Rétrosynthèse .....	91
2.1.3.2	Synthèse de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé par la voie 3 .....	92
2.1.4	Activation C-H sur l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé et ses dérivés .....	95
2.1.4.1	Activation C-H sur l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé - bromocyclohexène .....	95
2.1.4.2	Activation C-H sur l'alcool $\beta,\gamma$ -insaturé - bromocyclohexène .....	103
2.1.4.3	Activation C-H sur l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé - bromo-cyclopentène .....	104
<b>2.2</b>	<b>Deuxième approche – ester <math>\gamma</math>-<math>\delta</math> insaturé .....</b>	<b>105</b>
2.2.1	Synthèse du substrat <i>via</i> une transposition de Claisen .....	105
2.2.1.1	Rétrosynthèse .....	105
2.2.1.2	Synthèse de l'ester précurseur à l'étape de transposition de Claisen .....	105
2.2.1.3	Transposition de Claisen .....	107
2.2.1.4	Alkylation de l'ester $\gamma,\delta$ -insaturé .....	113
2.2.2	Activation C-H sur l'ester $\gamma,\delta$ -insaturé.....	114
<b>3</b>	<b>VERS LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES ET OXYGÈNES .....</b>	<b>116</b>
<b>3.1</b>	<b>Rétrosynthèse .....</b>	<b>116</b>
<b>3.2</b>	<b>Substrats oxygénés.....</b>	<b>117</b>
<b>3.3</b>	<b>Substrats azotés .....</b>	<b>117</b>
<b>4</b>	<b>SYNTHÈSE DE SUBSTRATS ACYCLIQUES.....</b>	<b>119</b>
<b>4.1</b>	<b>Rétrosynthèse envisagée .....</b>	<b>119</b>
<b>4.2</b>	<b>Synthèse du composé acyclique .....</b>	<b>120</b>
<b>4.3</b>	<b>Activation C-H du composé acyclique .....</b>	<b>122</b>
4.3.1	Réaction d'activation .....	122
4.3.2	Proposition de mécanisme .....	122
<b>5</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>123</b>

---

<b>REACTION DE <math>\beta</math>-ARYLATION D'ESTERS PALLADOCATALYSEE .....</b>	<b>127</b>
<b>1 ESSAIS DE REACTION DOMINO.....</b>	<b>127</b>
1.1 Terminologie .....	127
1.2 Principe .....	128
1.2.1 Résultats préliminaires obtenus au laboratoire .....	128
1.2.2 Contexte bibliographique : obtention d'esters <i>gem</i> -diméthyle <i>via</i> une réaction d' $\alpha$ -arylation .....	128
1.2.3 Réaction domino .....	129
1.3 Premiers essais .....	129
1.4 Tentative d'optimisation de la première étape.....	130
1.4.1 Formation d'un produit inattendu .....	130
1.4.2 Identification du produit et précédents dans la littérature.....	131
1.4.2.1 Observation d'un produit $\beta$ -arylé en $\alpha$ -arylation.....	131
1.4.2.2 Formation d'esters $\beta$ -arylés rapportées dans la littérature.....	133
1.4.2.3 Réaction test dans les conditions de $\beta$ -arylation dirigée .....	135
<b>2 LA REACTION D' <math>\alpha</math>-ARYLATION DANS LA LITTERATURE.....</b>	<b>135</b>
2.1.1.1 Intérêt .....	136
2.1.1.2 Découverte et premiers travaux .....	136
2.1.1.3 Arylation de cétones .....	137
2.1.1.4 Arylations d'esters .....	143
2.1.1.5 Arylations de composés $\beta$ -difonctionnalisés .....	146
2.1.1.6 Arylation d'amides .....	148
2.1.1.7 Arylation d'aldéhydes .....	150
2.1.1.8 Conclusion.....	153
<b>3 OPTIMISATION DES CONDITIONS DE LA REACTION DE <math>\beta</math>-ARYLATION D'ESTERS PALLADO-CATALYSEE .....</b>	<b>154</b>
3.1 Optimisation du solvant .....	154
3.2 Optimisation de la phosphine, de la température et du nombre d'équivalents d'énolate .....	155
3.3 Optimisation de la base .....	157
3.4 Influence de la source de palladium .....	159



---

<b>3.5</b>	<b>Reproductibilité, produits secondaires et purification .....</b>	<b>160</b>
3.5.1	Reproductibilité et réactions secondaires .....	160
3.5.2	Purification .....	161
<b>3.6</b>	<b>Conditions optimisées .....</b>	<b>163</b>
<b>4</b>	<b>CHAMP D'APPLICATION ET LIMITES DE LA REACTION .....</b>	<b>163</b>
<b>4.1</b>	<b>Variation de l'électrophile .....</b>	<b>163</b>
4.1.1	Panel de substrats .....	164
4.1.1.1	Bromures d'aryles .....	164
4.1.1.2	Chlorures d'aryle.....	165
4.1.1.3	Extension aux hétérocycles.....	165
4.1.2	Influence du groupement en ortho .....	169
<b>4.2</b>	<b>Variation de l'énolate .....</b>	<b>171</b>
4.2.1	Enolates d'esters .....	172
4.2.1.1	Variation de la partie alkoxy de l'ester .....	172
4.2.1.2	Variation de la partie aliphatique de l'ester .....	173
4.2.1.3	Cas particulier des acides aminés .....	178
4.2.2	Utilisation d'autres espèces.....	182
<b>4.3</b>	<b>Tentative de développement d'une version intramoléculaire.....</b>	<b>182</b>
<b>5</b>	<b>ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION .....</b>	<b>183</b>
<b>5.1</b>	<b>Cycle catalytique proposé et expériences témoins .....</b>	<b>184</b>
5.1.1	Premières expériences de contrôle .....	184
5.1.2	Cycle catalytique proposé.....	185
5.1.3	Expériences visant à valider le mécanisme proposé .....	186
5.1.3.1	Tentatives de mise en évidence de l'alcène .....	186
5.1.3.2	$\beta$ -Arylation de composés deutérés – effet isotopiques intra- et intermoléculaires.....	188
5.1.4	Autres expériences témoins relatives à la compréhension du mécanisme.....	191
5.1.4.1	Influence de LiBr .....	191
5.1.4.2	Influence du contre-ion .....	191
5.1.4.3	Influence de l'amine libérée .....	192
<b>5.2</b>	<b>Complexe intermédiaire monophosphine.....</b>	<b>192</b>
5.2.1	Formation d'un complexe monophosphine dans la réaction de $\beta$ -arylation .....	192
5.2.2	Précédents dans la littérature, lien avec l' $\alpha$ -arylation .....	194

---

5.2.3	$\alpha$ -versus $\beta$ -arylation .....	196
<b>5.3</b>	<b>Modélisation : calculs DFT et diagrammes d'énergie .....</b>	<b>198</b>
5.3.1	Diagramme d'énergie de la réaction .....	198
5.3.2	Modélisation de l'influence de la position du fluor sur le bromure d'aryle .....	200
<b>6</b>	<b>DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION ENANTIOSELECTIVE DE LA REACTION....</b>	<b>202</b>
<b>6.1</b>	<b>Optimisation.....</b>	<b>203</b>
6.1.1	Synthèse des phosphines énantiorenrichies.....	203
6.1.2	Evaluation des phosphines sur des substrats modèles .....	205
<b>6.2</b>	<b>Champ d'application.....</b>	<b>206</b>
<b>6.3</b>	<b>Détermination des excès énantiomériques et de la stéréochimie.....</b>	<b>208</b>
<b>6.4</b>	<b>Autres phosphines chirales utilisées en <math>\alpha</math>-arylation asymétrique .....</b>	<b>211</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>213</b>
	<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>218</b>
	<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>221</b>
<b>1</b>	<b>GENERAL CONSIDERATIONS.....</b>	<b>221</b>
<b>2</b>	<b>C-H ACTIVATION - SUBSTRATES SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA .....</b>	<b>222</b>
<b>2.1</b>	<b>First approach.....</b>	<b>222</b>
2.1.1	Substrates synthesis .....	222
2.1.1.1	Path 1.....	222
2.1.1.2	Path 2.....	223
2.1.1.3	Path 3.....	226
2.1.2	C-H Activation step – 6 membered ring .....	233
2.1.2.1	C-H Activation on compound <b>17</b> .....	233
2.1.2.2	C-H Activation on compound <b>20</b> .....	235
<b>2.2</b>	<b>Second approach .....</b>	<b>236</b>
2.2.1	Substrates synthesis .....	236

---

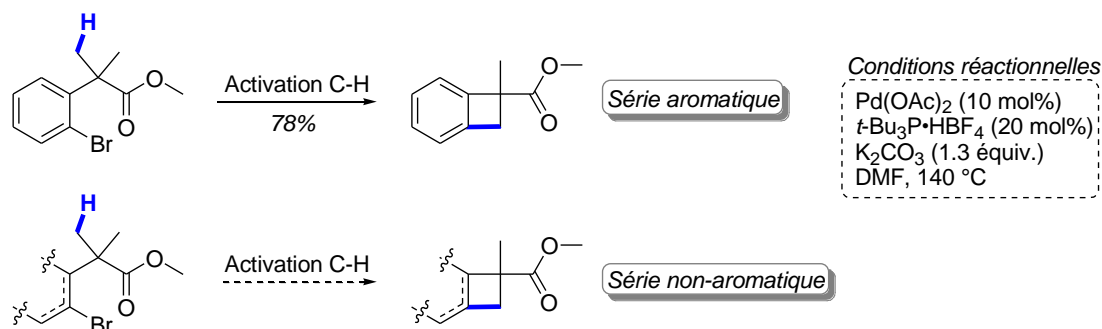
2.2.2	C-H activation step .....	244
<b>2.3</b>	<b>Compounds bearing an oxygen or a nitrogen .....</b>	<b>245</b>
2.3.1	Oxygenated compounds .....	246
2.3.2	Compounds bearing a nitrogen .....	247
<b>2.4</b>	<b>Acyclic compounds .....</b>	<b>253</b>
2.4.1	Substrate synthesis .....	253
2.4.2	C-H activation step .....	258
<b>3</b>	<b><math>\beta</math>-ARYLATION – SUBSTRATE SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA.....</b>	<b>260</b>
3.1.1	General procedure for the $\beta$ -arylation reactions: .....	260
3.1.2	Racemic version .....	260
3.1.3	$\beta$ -Arylation of deuteriated compounds .....	294
3.1.3.1	Preparation of the deuteriated substrates .....	294
3.1.3.2	$\beta$ -arylation on compounds 149 and 151 .....	296
3.1.3.3	Intramolecular isotopic effect .....	297
3.1.3.4	Intermolecular isotopic effect .....	298
3.1.4	Enantioselective version .....	298
3.1.4.1	Preparation of the chiral phosphine .....	298
3.1.4.2	$\beta$ -Arylation reactions .....	301
3.1.4.3	Reduction of the esters into the corresponding alcohols: .....	304
3.1.4.4	Determination of the absolute configuration of the major enantiomer .....	309
	<b>ANNEXE 1 – <math>\beta</math>-ARYLATION ON DEUTERIATED COMPOUNDS.....</b>	<b>311</b>
	<b>ANNEXE 2 – DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC RATIO .....</b>	<b>314</b>
	<b>ANNEXE 3 – SYNTHESIZED MOLECULES.....</b>	<b>318</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>325</b>

## **Introduction Générale**

# INTRODUCTION GENERALE

La fonctionnalisation de liaisons C-H est une stratégie permettant d'envisager des approches synthétiques économes en étapes et en atomes. Comme en témoigne la littérature, la fonctionnalisation de ces liaisons réputées peu réactives a fait l'objet d'études approfondies ces dernières décennies afin d'élaborer de nouvelles méthodologies applicables en synthèse organique. La catalyse métallique représente un outil de choix pour réaliser ce type de transformation. Le terme générique de fonctionnalisation C-H est relativement général et englobe toutes les transformations où un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de carbone ou un hétéroatome. Le terme d'activation C-H, plus restrictif, décrit uniquement les transformations où la liaison C-H est coupée dans la sphère de coordination du métal pour générer une liaison carbone-métal. Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire font appel à ces deux notions.

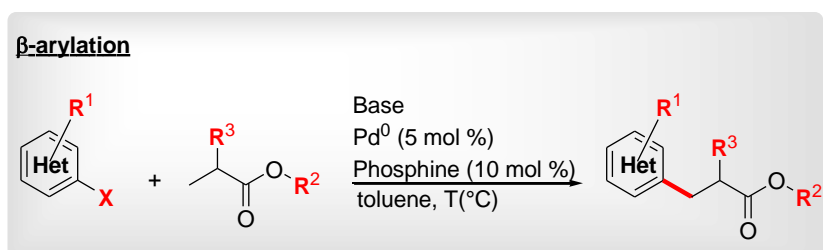
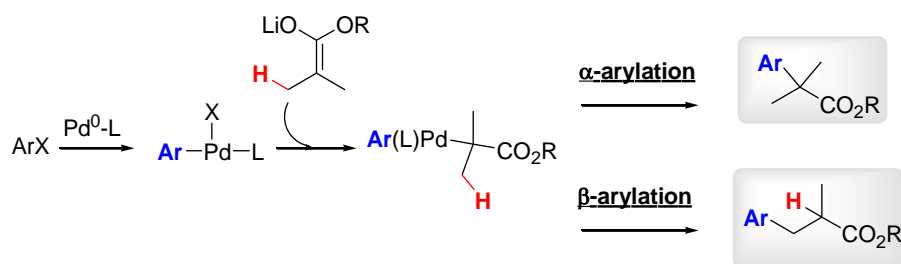
La première partie est dédiée à l'activation C-H et précise tout d'abord le contexte bibliographique dans lequel s'inscrit ce travail en abordant successivement les différentes stratégies mises en place pour réaliser l'activation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H catalysée par le palladium et créer des liaisons C-C. Les résultats présentés dans le chapitre II s'inscrivent dans la continuité des travaux initiés au laboratoire et visent à étendre la méthodologie développée pour la synthèse de benzocyclobutènes à des composés non aromatiques.



Pour cela, la synthèse de différents substrats a été réalisée afin d'évaluer leur réactivité dans les conditions d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H en vue de former des cyclobutanes ou cyclobutènes. Cette étude a permis d'évaluer les limites de la méthode tant au niveau de la synthèse des substrats de départ qu'au niveau de leur réactivité. Différents critères concernant la structure optimale des composés pouvant être engagés dans cette réaction ont pu être établis grâce aux résultats obtenus.

La seconde partie décrit la mise au point d'une nouvelle méthodologie de  $\beta$ -arylation d'esters par fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H. Cette méthodologie est inspirée des  $\alpha$ -arylations et repose sur un

réarrangement de l'énolate de palladium intermédiaire. Un rappel bibliographique sur la réaction d' $\alpha$ -arylation est donc proposé puisque ce mécanisme est proche du nôtre.



Par rapport aux autres  $\beta$ -arylations de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  non activées précédemment décrites dans la littérature, qui utilisent toutes un groupement directeur, cette méthode présente plusieurs avantages, notamment une haute sélectivité mono- vs poly-arylation et des conditions réactionnelles plus douces. Cette réaction a fait l'objet d'une optimisation complète et le champ d'application a été évalué. Le mécanisme proposé est appuyé à la fois par des expériences et des calculs théoriques (réalisés par le Dr. C. Kefalidis et le Dr. E. Clot). Une première version énantiosélective de la réaction a également été réalisée.

Enfin, les détails expérimentaux relatifs à ces projets sont regroupés dans la dernière partie suivis de quelques annexes concernant les études mécanistiques, les calculs des excès énantiomériques et le récapitulatif des molécules synthétisées.

## **Contexte Bibliographique et Résultats Antérieurs**

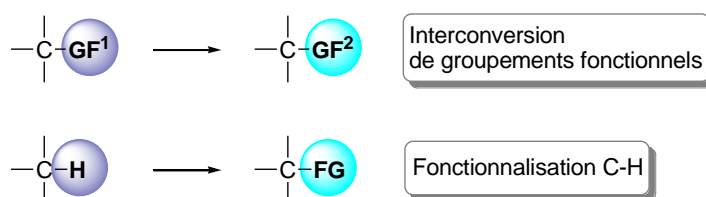
# CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE ET RESULTATS ANTERIEURS

## 1 CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

George Whitesides écrit : « Le problème de l'activation des alcanes *via* l'utilisation de complexes métalliques solubles est similaire à celui engendré par la résolution d'un Rubik's cube : il existe plusieurs solutions possibles dont aucune n'apparaît plus évidente qu'une autre avant d'avoir eu l'explication ».<sup>1</sup>

### 1.1 Introduction

La synthèse organique repose généralement sur la transformation de groupements fonctionnels ou de structures caractéristiques présentant une haute réactivité chimique. Dans ce contexte, les liaisons C-H, réputées inertes, ne sont généralement pas vues comme des groupements fonctionnalisables. Etymologiquement parlant, le terme de paraffine est à l'image de la faible réactivité des alcanes puisqu'il vient du latin « parum affinis » qui signifie littéralement « qui a peu d'affinité ».<sup>2</sup> La stratégie alors adoptée consiste à remplacer un groupement **GF<sup>1</sup>** préexistant en un groupement **GF<sup>2</sup>** (interconversion) et dicte donc l'élaboration de procédés rétrosynthétiques plus ou moins directs (Schéma 1).<sup>3</sup>



**Schéma 1. Deux approches rétrosynthétiques différentes : interconversion de groupements fonctionnels et fonctionnalisation C-H**

Dès lors, on entrevoit l'intérêt qu'apporterait la transformation directe des liaisons C-H, d'une part car leur abondance au sein des molécules organiques est élevée, et d'autre part car ceci permettrait

<sup>1</sup> M. Hackett, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1449-1462

<sup>2</sup> A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932

<sup>3</sup> K. Godula, D. Sames, *Science*, **2006**, *312*, 67-72

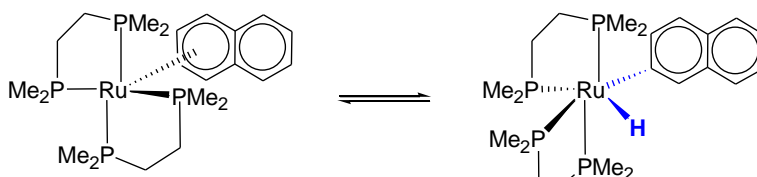


d'envisager des approches synthétiques plus rapides et économes en atomes. Ce concept ouvre donc une nouvelle voie à la construction de structures originales et ce de manière simple et efficace. Ce type de transformation est qualifié de « fonctionnalisation C-H » et plusieurs critères apparaissent alors décisifs quant à leur fonctionnement. D'une part, l'omniprésence des liaisons C-H nécessite l'élaboration de réactions régiosélectives afin d'induire la fonctionnalisation d'une liaison C-H donnée. D'autre part la faible réactivité de ces liaisons requiert le développement de réactions suffisamment efficaces pour pallier cette énergie de dissociation élevée ( $\approx 104 \text{ kcal.mol}^{-1}$  pour la dissociation d'un hydrogène d'une molécule de méthane). De ce manque de réactivité ressort un autre obstacle : la chimiosélectivité. Celle-ci semble primordiale puisque la fonctionnalisation C-H sera réalisée sur des molécules présentant potentiellement des fonctions réactives.

La coupure d'une liaison C-H, nécessite donc à la fois d'abaisser la barrière d'activation de ce processus afin d'améliorer la réactivité de la liaison et de contrôler la régio- et la chimiosélectivité de la réaction. Le recours à l'emploi d'un métal s'avère représenter un outil de choix pour réaliser cette activation.

Notre étude se limitera ici à la description de mécanismes d'activation C-H dans le cadre de la catalyse homogène.<sup>4</sup>

Les premiers exemples de coupures de liaisons C-H sont rapportés dans les années 60. En 1963, Joseph Kleiman et Michael Dubeck<sup>5</sup> rapportent la coupure d'une liaison C-H en position *ortho* d'un azobenzène par un complexe de nickel selon un mécanisme non élucidé. Deux ans plus tard, Joseph Chatt décrit la première observation d'une addition oxydante d'une liaison C-H sur un complexe de ruthénium (0) (en équilibre avec un complexe  $\pi$ -coordiné) (Équation 1).<sup>6</sup> Une des liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H d'un des groupements méthyles porté par le phosphore peut également être coupée.



Équation 1. Synthèse d'un complexe aryle ruthénium par activation d'une liaison C(sp<sup>3</sup>)-H (J. Chatt *et coll.*)

Dès lors, de nombreux systèmes catalytiques ont été impliqués dans la fonctionnalisation de liaisons C-H en catalyse homogène. Les contraintes liées à l'emploi de complexes organométalliques en

<sup>4</sup> J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature*, **2002**, 417, 507-514

<sup>5</sup> J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544-1545

<sup>6</sup> J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843-855

quantité stoechiométrique ont conduit à l'émergence de méthodologies permettant l'utilisation de quantité catalytique en métal.<sup>7</sup>

### 1.1.1 Activation vs fonctionnalisation

Les concepts d'activation et de fonctionnalisation C-H nécessitent d'être définis puisque ces deux notions seront abordées successivement dans le manuscrit.

Robert Crabtree utilise deux approches pour décrire les mécanismes de coupures de liaisons C-H.<sup>8</sup> « L'approche organométallique » implique une interaction directe entre le métal et l'alcane, alors que le mécanisme décrit par « l'approche par chimie de coordination » est calqué sur le mode d'oxydation sélective des alcanes par action d'enzymes<sup>9</sup> où l'alcane interagit avec un ligand hautement réactif d'un complexe métallique (carbène,<sup>8</sup> nitrène,<sup>10</sup> ou oxo<sup>11</sup>). Cette nomenclature a ensuite été reprise par Melanie Sanford sous l'expression de coupure de la liaison C-H dans « la sphère de coordination interne » ou dans « la sphère de coordination externe » du métal (Schéma 2).<sup>12</sup>

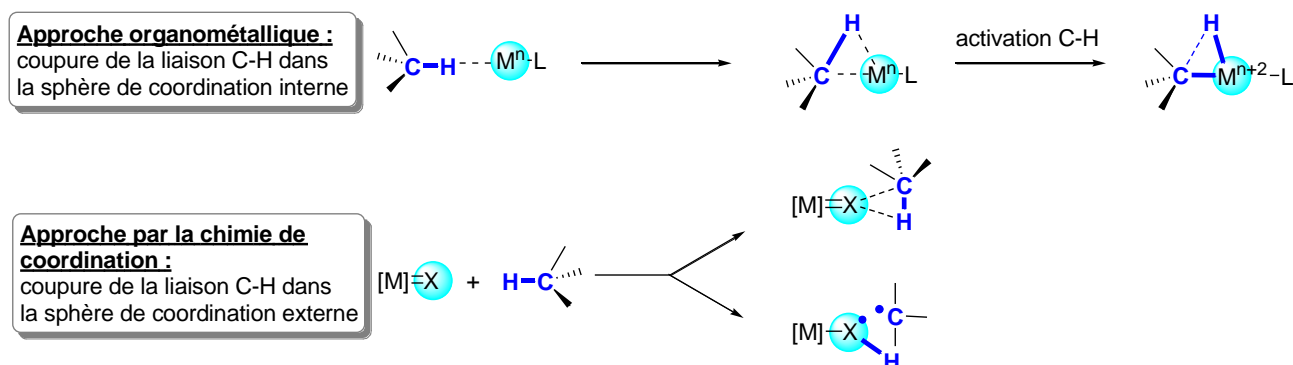


Schéma 2. Représentation schématique des mécanismes de fonctionnalisation C-H en sphère de coordination interne et externe

Les deux approches décrites précédemment présentent des sélectivités très différentes quant au produit formé. Alors que le mécanisme en sphère interne offre une haute sélectivité en faveur des liaisons C-H les moins encombrées stériquement, le mécanisme en sphère externe permet la fonctionnalisation des liaisons C-H portées par des carbones tertiaires en priorité (ou en  $\alpha$  de groupements

<sup>7</sup> F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077-1101

<sup>8</sup> R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450

<sup>9</sup> *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, ed. B. Meunier, ICP, London, 2000

<sup>10</sup> H. M. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861-2903

<sup>11</sup> H. M. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3518-3520

<sup>12</sup> A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2439-2463

électrodonneurs).<sup>13</sup> Robert Crabtree utilise alors le terme de « **fonctionnalisation C-H** », pour les transformations où un atome d'hydrogène est remplacé par un hétéroatome ou un atome de carbone. Le terme d'« **activation C-H** », est souvent utilisé pour décrire l'approche organométallique et est donc plus restrictif. En effet, d'après Alexander Shilov une « véritable activation C-H » inclut la formation d'une liaison  $\sigma$  M-C (Métal-Carbone) au cours du mécanisme.<sup>2</sup> C'est seulement dans ce cas qu'une approche réelle est réalisée entre une liaison C-H et un métal puisque la liaison C-H considérée entre dans la sphère de coordination du métal pour engendrer la formation d'un ligand  $\sigma$ -organyle.

Dans ce manuscrit, ces deux expressions seront utilisées et feront l'objet de deux parties indépendantes. Dans la première partie du manuscrit, les travaux présentés feront appel à la notion d'activation C-H puisqu'ils impliquent la coupure d'une liaison  $C(sp^3)$ -H dans la sphère de coordination du métal utilisé (palladium). Dans un deuxième temps, la réaction décrite mettra en jeu une étape de fonctionnalisation d'une liaison  $C(sp^3)$ -H dite « non activée ».

Dans l'étude bibliographique qui suit, nous nous placerons dans le cadre de la chimie organométallique, et l'approche par la chimie de coordination ne sera pas présentée. Nous allons tout d'abord nous tourner vers les différents mécanismes possibles d'activation C-H.

### 1.1.2 Etape de métallation : stratégies mises en œuvre au sein du cycle catalytique

---

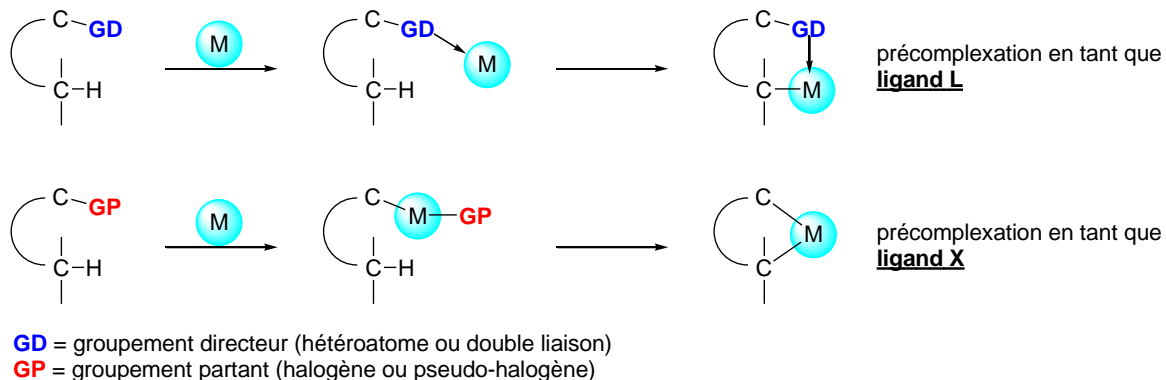
Afin de faciliter la fonctionnalisation d'une liaison C-H, une des stratégies mettant en jeu la sphère de coordination interne du métal implique la précomplexation du substrat au métal. Le substrat devient un ligand du métal, ses propriétés sont modulées et sa réactivité s'en trouve donc augmentée. La coupure de la liaison C-H est effectuée de manière intramoléculaire et s'en trouve ainsi facilitée. Cette étape élémentaire aboutit à la formation d'un métallacycle. Ceci permet d'avoir un meilleur contrôle de la régiosélectivité de la réaction puisque la formation préférentielle d'un métallacycle d'une taille donnée sera favorisée. Comme illustré dans le Schéma 3, deux possibilités de précomplexation sont envisageables. Le substrat peut se lier *via* un hétéroatome ou une insaturation (**GD**). Dans ce cas le substrat est un ligand neutre (ligand L) et ne modifie pas le degré d'oxydation du métal. L'action de ce groupement coordinant a pour effet de diriger et ainsi de faciliter l'étape d'activation C-H. Un substrat possédant un groupe partant (**GP**) de type halogène (I, Br ou Cl) ou pseudo-halogène (OTf par exemple) peut conduire à l'ancrage avec le métal *via* une étape d'addition oxydante. Dans ce cas le ligand est de type anionique (ligand X). Parfois, les deux types de complexation sont possibles simultanément. La métallation peut également s'effectuer *via* un mécanisme intermoléculaire. La

---

<sup>13</sup> H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, **2008**, *451*, 417-424

régio- et chimiosélectivité sont alors contrôlées par la réactivité relative intrinsèque des différentes liaisons C-H du substrat.

### Métallation assistée par précomplexation du substrat : cycloméallation



### Métallation intermoléculaire

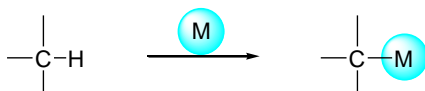


Schéma 3. Stratégies mises en œuvre pour l'étape de métallation au sein du cycle catalytique

Dans le cadre de la métallation intramoléculaire plusieurs mécanismes de coupure des liaisons C-H sont possibles. Alexander Ryabov distingue essentiellement deux modes différents : mécanisme nucléophile par addition oxydante suivie ou non d'une étape d'élimination réductrice, mécanisme électrophile direct ou multicentre avec assistance d'une base (

Schéma 4).<sup>14</sup>

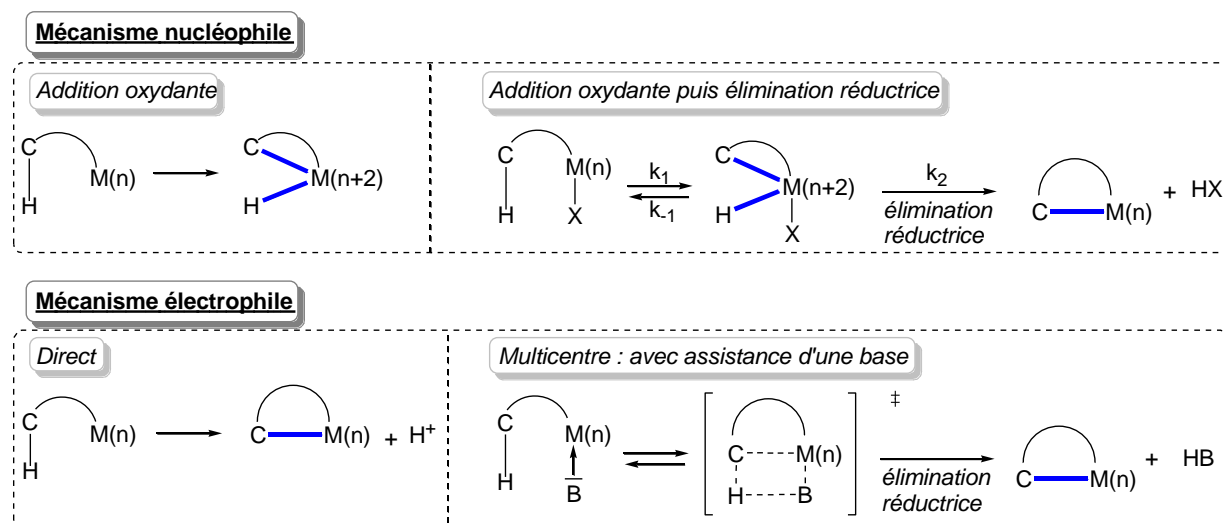


Schéma 4. Mécanisme de coupure de la liaison C-H (selon A. Ryabov)

<sup>14</sup> A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 403-424

Lors d'un mécanisme nucléophile, la liaison C-H reçoit formellement 2 électrons et le métal est porté à un degré d'oxydation (n+2). Une variante de ce mécanisme est possible lorsque la présence d'un ligand X approprié engendre l'élimination réductrice de l'hydrure. Lorsque  $k_2 \gg k_{-1}$ , l'intermédiaire d'addition oxydante n'est pas observé. Dans ce cas, le métal conserve globalement son degré d'oxydation initial. Lors d'un mécanisme électrophile, la liaison M-H n'est pas formée, le proton est libéré. Ce genre de mécanisme est souvent assisté par une base qui se lie ensuite à ce proton. Les mécanismes multicentres peuvent être formellement décrits de la même manière que les mécanismes électrophiles directs où la base serait alors remplacée par des groupements aryles ou alkyles.

Dans cette étude bibliographique, nous aborderons successivement les stratégies de précomplexation par des hétéroatomes, par des insaturations, puis des activations dirigées par une étape d'addition oxydante. Quel que soit le mécanisme suivant l'étape de métallation, diverses transformations telles que oxydation, halogénéation, couplage C-C, etc. sont envisageables. Nous nous limiterons ici à l'activation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H par catalyse au palladium dans le but de créer une liaison C-C. Des exemples représentatifs seront détaillés mais l'étude proposée ici ne sera pas exhaustive, la richesse de la littérature étant très étendue dans le domaine.

## 1.2 Métallation dirigée par un hétéroatome

Certains processus d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H sont réalisés grâce un mécanisme de coordination / activation réalisé par précomplexation du substrat au métal par un hétéroatome (Schéma 5).

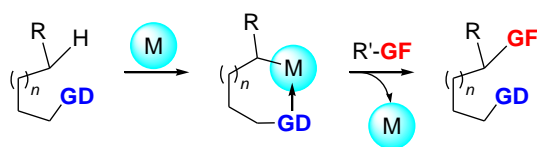


Schéma 5. Représentation schématique d'une métallation dirigée par un hétéroatome

### 1.2.1 Arylations mettant en jeu une étape de transmétallation avec un organoborane

#### 1.2.1.1 Utilisation de la pyridine en tant que groupement directeur

En 2006, le groupe de Jin-Quan Yu rapporte le premier exemple d'alkylation d'une liaison C(sp<sup>2</sup>)-H catalysée par le palladium (II) avec une variété d'alkylstannanes en utilisant les motifs oxazoline ou

pyridine comme groupements directeurs.<sup>15</sup> Cependant, la toxicité des organostannes limite considérablement les applications possibles de cette réaction. De plus, cette méthode n'a pas pu être étendue directement à la fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H. Par contre, l'utilisation d'organoboranes, moins toxiques et plus facilement accessibles d'un point de vue synthétique, s'est montrée plus fructueuse.<sup>16</sup> La première étape du cycle catalytique est la formation du palladacycle par activation C-H assistée par le motif pyridine ou quinoléine. Cet intermédiaire subit ensuite une étape de transmétallation en présence de méthylboroxine ou d'acides alkylboroniques, puis une étape d'élimination réductrice permettant la formation de la liaison C-C. Le palladium (0) généré est alors réoxydé en palladium (II) grâce à l'action combinée d'air (ou oxygène), de Cu(OAc)<sub>2</sub> (ou Ag<sub>2</sub>O) et de benzoquinone (Schéma 6).

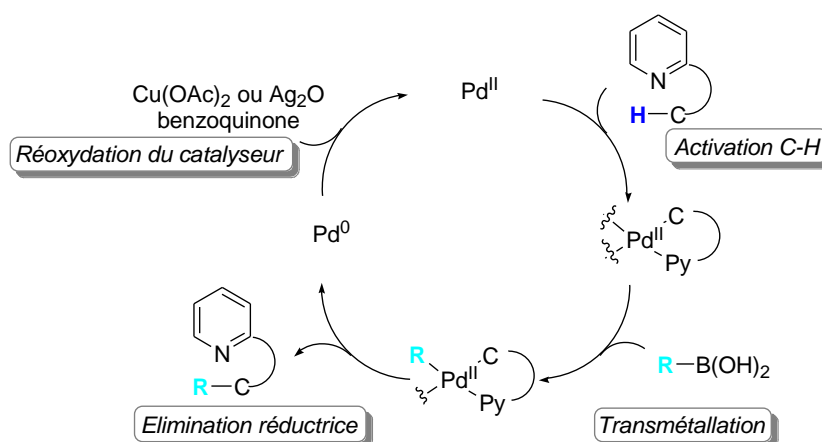
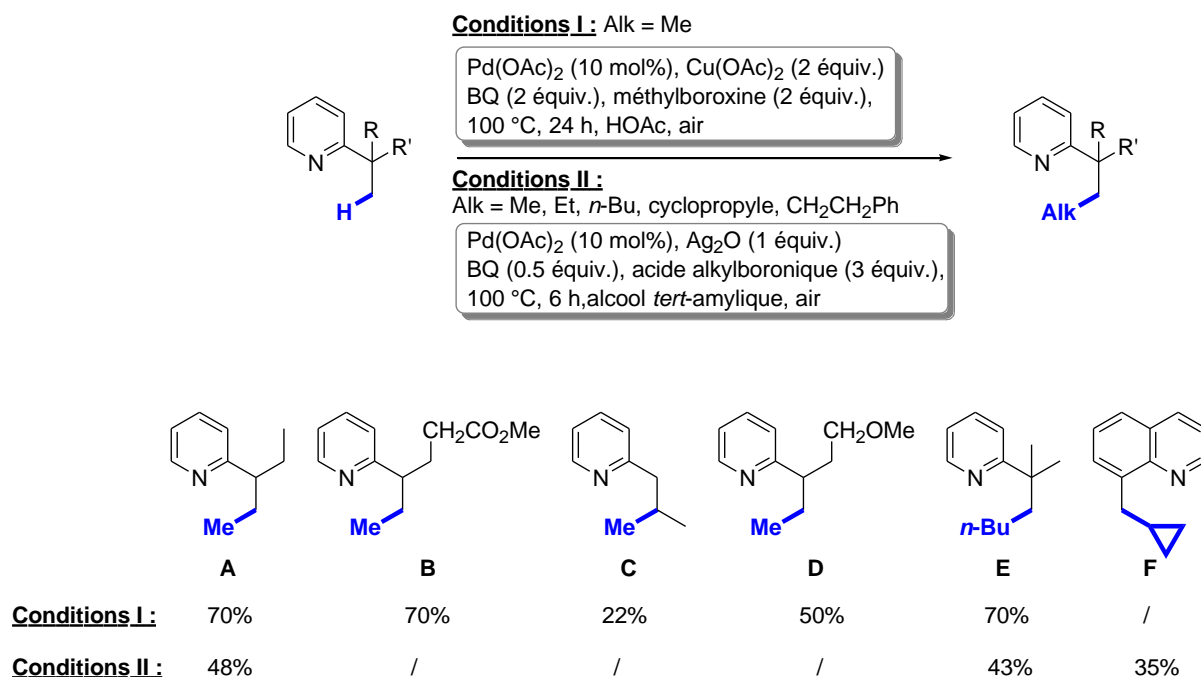


Schéma 6. Mécanisme simplifié proposé par J.-Q. Yu *et coll.* pour la réaction d'activation C-H comportant une étape de transmétallation avec un organoborane

Des études de marquage au deutérium ont montré que l'étape cinétiquement déterminante est probablement la coupure de la liaison C-H. La régiosélectivité de la réaction est imposée par la taille du palladacycle intermédiaire. Ainsi, les positions activées sont exclusivement celles qui conduisent à un chélate à 5 chaînons (**A**) (Schéma 7). Les positions situées en  $\alpha$  de groupements électroattracteurs (esters), pourtant plus labiles ne sont pas activées (**B**) et de faibles rendements sont obtenus lorsque l'activation est réalisée sur un carbone secondaire (**C**). La réaction est compatible avec des pyridines fonctionnalisées par des groupements de type éther (**D**) ou ester (**B**) mais se limite à l'utilisation de **méthyl**boroxine avec des rendements compris entre 33 et 80 % ou d'acides **alkyl**boroniques (rendements plus modestes entre 35 et 56%).

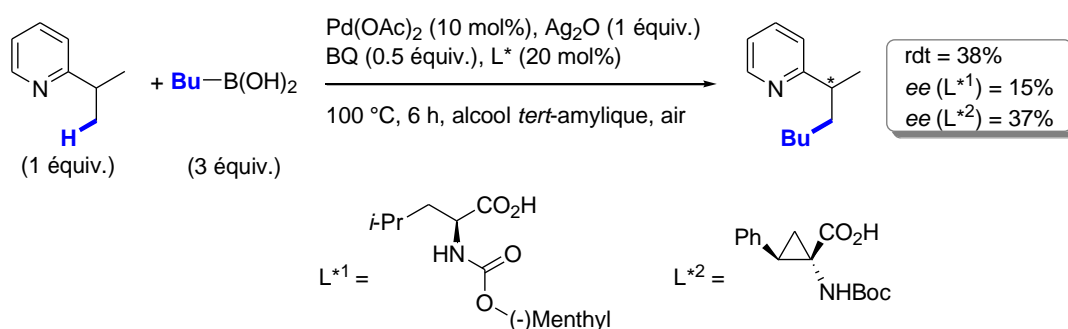
<sup>15</sup> X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78-79

<sup>16</sup> X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634-12635

Schéma 7. Conditions optimisées et champ d'application de la réaction d'activation C-H réalisée par J.-Q. Yu *et coll.*

### 1.2.1.2 Extension à une version énantiosélective

Cette stratégie d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H / couplage C-C a été récemment développée en version énantiosélective par le même groupe.<sup>17</sup> L'espèce catalytique chirale est composée de palladium (II) et d'un acide aminé énantio pur. Les excès énantiomériques et les rendements obtenus sont relativement modestes : ee de 15 à 37% suivant le ligand employé et 38% de rendement (Équation 2).

Équation 2. Conditions optimisées pour la version énantiosélective de la réaction d'activation C-H dirigée par un groupement pyridine (J.-Q. Yu *et coll.*)

<sup>17</sup> B.-F. Shi, N. Mangel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4882–4886

Cet exemple constitue la première activation C(sp<sup>3</sup>)-H énantiosélective et semble prometteuse. Un modèle stéréochimique basé sur un intermédiaire cyclopropane carboxylate chiral a été proposé pour expliquer la formation de l'énantiomère majoritaire.<sup>18</sup>

### 1.2.1.3 Utilisation d'un carboxylate en tant que groupement directeur

Un an plus tard, la même équipe rapporte la possibilité de fonctionnaliser des acides benzoïques en position *ortho* ainsi que des acides carboxyliques en position β.<sup>19</sup> Le concept décrit ici est analogue à celui proposé précédemment. Le groupement directeur utilisé pour la métallation est le groupement carboxylate qui permet une fonctionnalisation régiosélective d'une liaison C(sp<sup>3</sup>)-H située en β *via* une étape de transmétallation avec un phénylboronate. Cette méthode permet la fonctionnalisation d'acides carboxyliques simples (**A**), et d'acides portant des groupements tels que des éthers (**B**) ou esters (**C**) (Schéma 8, conditions **I**). Le système a ensuite été étendu à l'utilisation d'iodures d'aryles en modifiant quelque peu les conditions réactionnelles et sera détaillé au paragraphe 1.2.3.3 (page 48), Schéma 27, conditions **II**.

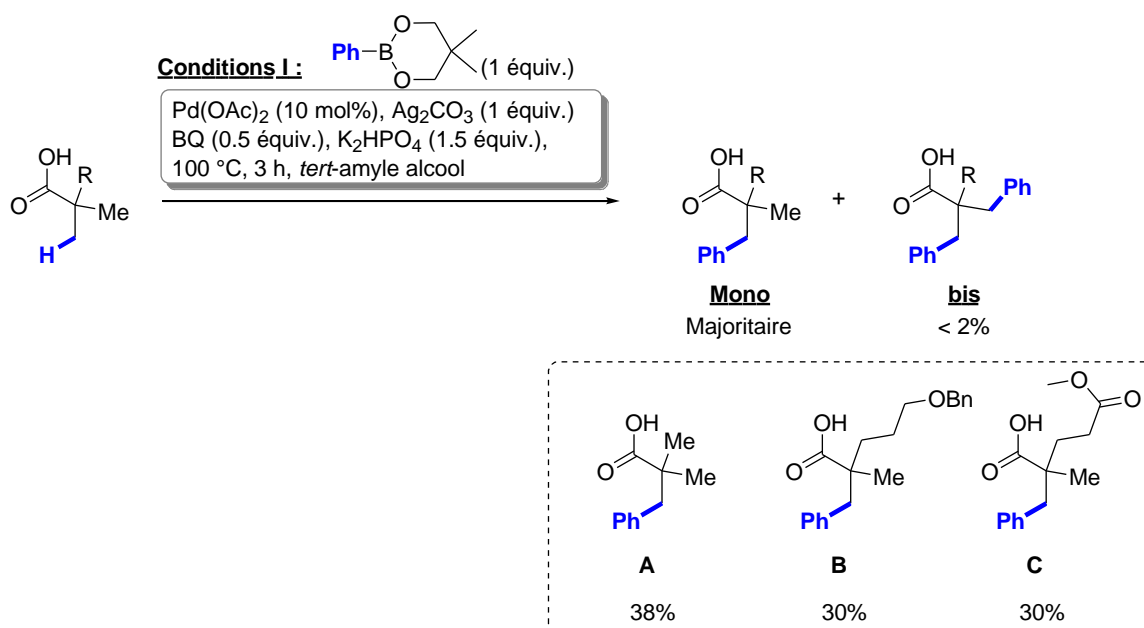


Schéma 8. Conditions optimisées et exemples de produits de la réaction d'activation C-H dirigée par un groupement carboxylate (J.-Q. Yu *et coll.*)

Malgré une bonne sélectivité en faveur du composé monoarylé, les produits β-arylés sont obtenus avec des rendements modestes, ce qui constitue la principale limite de cette méthodologie en plus de l'utilisation stoechiométrique d'Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou Ag<sub>2</sub>O comme agent oxydant. Le groupe de Jin-Quan Yu

<sup>18</sup> R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3242-3272

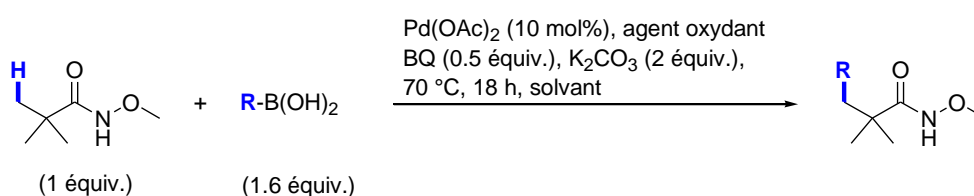
<sup>19</sup> R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510-3511



propose des hypothèses permettant d'expliquer le panel restreint de substrats borés compatibles avec la réaction. En effet, les acides boroniques de type alkyle ou phényle ne fonctionnent pas. Ainsi, dans certains cas, des réactions parasites d'homocouplage ou de  $\beta$ -H élimination sur les fragments alkyles des acides boroniques  $sp^3$  seraient largement responsables des rendements modestes observés.

#### 1.2.1.4 Utilisation d'un acide *O*-méthyle hydroxamique en tant que groupement directeur

Suite à cette étude, les acides *O*-méthyle hydroxamiques ont été utilisés comme nouveaux groupements directeurs permettant l'utilisation de dérivés d'acides boroniques de type alkyle et aryle (Schéma 9).<sup>20</sup>



	Solvant	Agent oxydant
<b>Conditions I</b>	alcool <i>tert</i> -amylique	Ag <sub>2</sub> O (2 équiv.)
<b>Conditions II</b>	2,2,5,5-Tetraméthyl-THF	Ag <sub>2</sub> O (2 équiv.)
<b>Conditions III</b>	2,2,5,5-Tetraméthyl-THF	20 atm air ou 20 atm air et 20 atm N <sub>2</sub>

Schéma 9. Conditions optimisées pour la réaction d'activation C-H dirigée par un acide *O*-méthyle hydroxamique développée par J.-Q. Yu *et coll.*

Divers solvants ont été étudiés et l'alcool *tert*-amylique ne permet pas l'utilisation d'acides alkylboroniques puisqu'il semble favoriser la  $\beta$ -H élimination. En revanche, l'emploi du 2,2,5,5-Tetraméthyl-THF permet l'utilisation d'un éventail d'acides boroniques plus étendu, agissant comme un ligand stériquement encombrant et défavorisant ainsi l'homocouplage et la  $\beta$ -H élimination. L'optimisation des conditions réactionnelles a montré que l'air pouvait servir d'oxydant stoechiométrique efficace permettant la réoxydation du palladium (0) en palladium (II). Dans ces nouvelles conditions (**III**) des rendements corrects sont obtenus, comparables à ceux obtenus dans les conditions (**II**) et les acides boroniques utilisés peuvent être aromatiques (**A**) et aliphatiques (**B**) (Schéma 10). Il est intéressant de noter que parmi les acides *O*-méthylhydroxamiques employés, certains représentent un réel intérêt synthétique en tant que dérivés d'acides aminés (**C**) ou d'acides possédant des propriétés biologiques comme le Gemfibrozil (agent régulateur de lipides) (**D**), acide dehydroabietic (agent promouvant l'ouverture de canaux ioniques) (**E**) fournissant ainsi un accès rapide à des analogues de ces molécules.

<sup>20</sup> D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190-7191

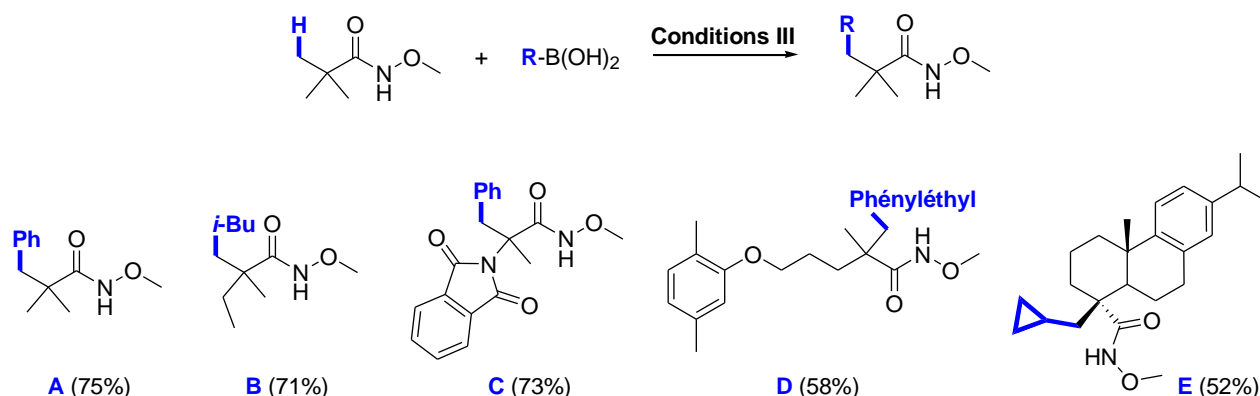


Schéma 10. Champ d'application de la réaction d'activation C-H dirigée par un acide *O*-méthylhydroxamique développée par J.-Q. Yu *et coll.*

### 1.2.1.5 Application en synthèse totale

L'intérêt synthétique de la formation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-C par cette séquence activation C(sp<sup>3</sup>)-H / transmétallation à partir d'un dérivé boré a été également illustré par l'équipe de Dalibor Sames<sup>21</sup> lors de la construction du cœur tricyclique de la téléocidine B-4 isolée du mycélium du *Streptomyces Mecliocidicus* par Takashima et Sakai en 1960.<sup>22</sup> D'abord considérée comme étant irritante pour la peau, elle a été ensuite reconnue en 1979 comme un agent promoteur de tumeurs extrêmement puissant.<sup>23</sup> Trois des étapes clés de la synthèse sont des fonctionnalisations C-H promues par le palladium (Schéma 11). Dans les deux premières, il est important de noter que le palladium est utilisé en quantité stoechiométrique. Toutefois, une étude plus poussée de cette réaction a permis de développer une méthodologie catalytique en palladium pour l'arylation et l'alcénylation de la *tert*-butylaniline qui sera détaillée au paragraphe 1.2.1.6 (page 34).

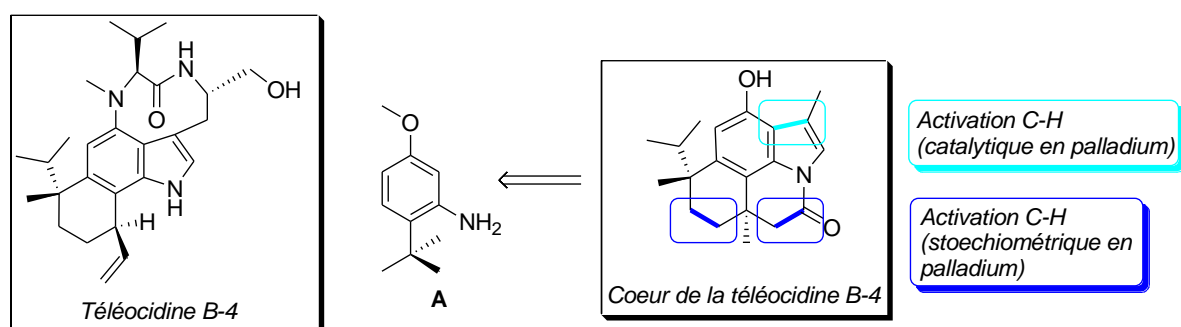


Schéma 11. Structure de la Téléocidine B4 et stratégie rétrosynthétique mise en œuvre pour la synthèse d'un analogue simplifié par D. Sames *et coll.*

<sup>21</sup> B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856-11857

<sup>22</sup> M. Takashima, H. Sakai *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, **1960**, *24*, 647-650

<sup>23</sup> H. Fujiki, M. Mori, M. Nakayasu, M. Terada, T. Sugimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *90*, 976-983

La première étape de la synthèse consiste en l'installation de la copule (imine) dans des conditions classiques (non détaillées ici) sur l'aniline **A** avec un rendement de 98%. Cette copule sert de groupement directeur pour les deux premières étapes d'activation C-H, permettant ainsi de conduire aux palladacycles **C** et **F**. Le palladacycle **C** est isolé puis mis en présence de l'acide boronique approprié dans une étape de transmétallation suivie d'une élimination réductrice donnant **D** qui subit une cyclisation de Friedel-Crafts. Le composé **E** ainsi obtenu est ensuite mis en présence de palladium ( $\text{PdCl}_2$ , en quantité stoechiométrique) pour former l'intermédiaire alkylpalladium **F** ( $ed = 71\%$ ) qui est piégé *in situ* par une séquence de carbonylation/hydrolyse/lactamisation au cours de laquelle la copule est coupée. **H** est obtenu à partir de **G** par *N*-alkylation. La dernière étape est une activation  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  assistée par précomplexation du substrat (addition oxydante, ligand de type X) et catalysée par le palladium qui fournit le cœur du motif de la télécidine B-4 (Schéma 12).

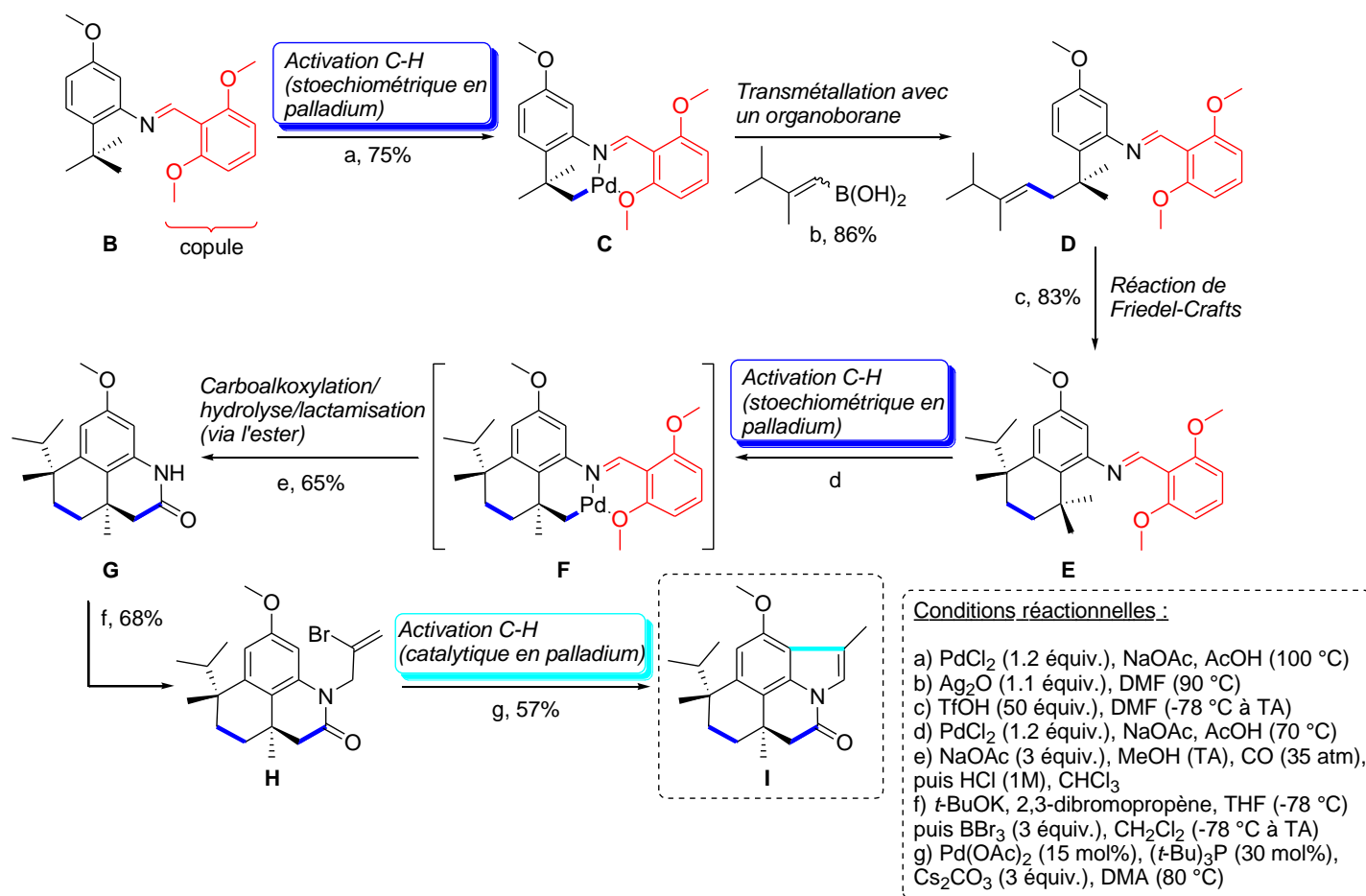
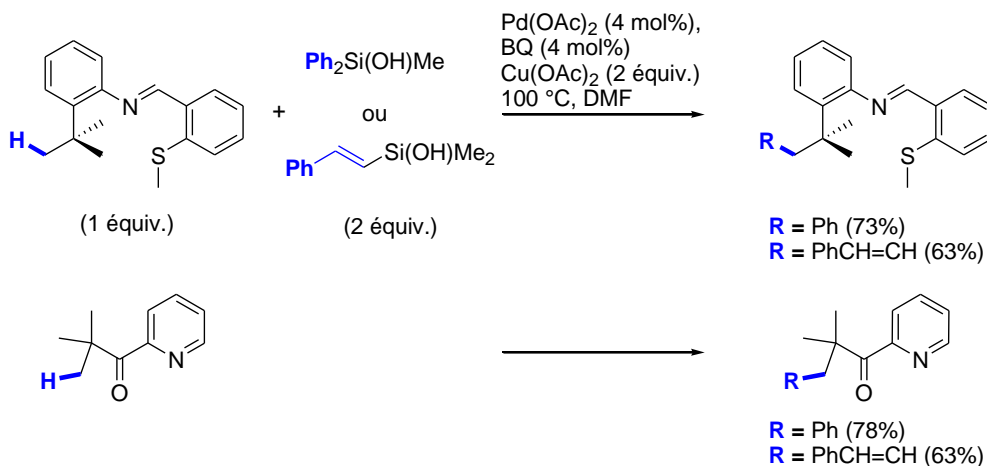


Schéma 12. Synthèse d'un modèle simplifié de la Télécidine B-4 par D. Sames *et coll.*

#### 1.2.1.6 Utilisation d'une base de Schiff – transmétallation avec un composé silylé

Sur la base des résultats obtenus pour la télécidine, le groupe de Dalibor Sames a montré que l'arylation d'un groupement *tert*-butyle sur une base de Schiff pouvait être réalisée en présence de

$\text{Ph}_2\text{Si}(\text{OH})\text{Me}$  et de palladium.<sup>24</sup> Après optimisation des conditions réactionnelles, il s'avère que la réaction fonctionne avec une source de palladium (II) en quantité catalytique et dans des conditions oxydantes (benzoquinone et  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ). Ces conditions sont applicables en série pyridine et permettent également l'alcénylation des substrats (Schéma 13). Le papier décrit a été retiré en 2006.



**Schéma 13. Conditions optimisées de la réaction consistant en l'activation C-H d'une base de Schiff par D. Sames *et coll.***

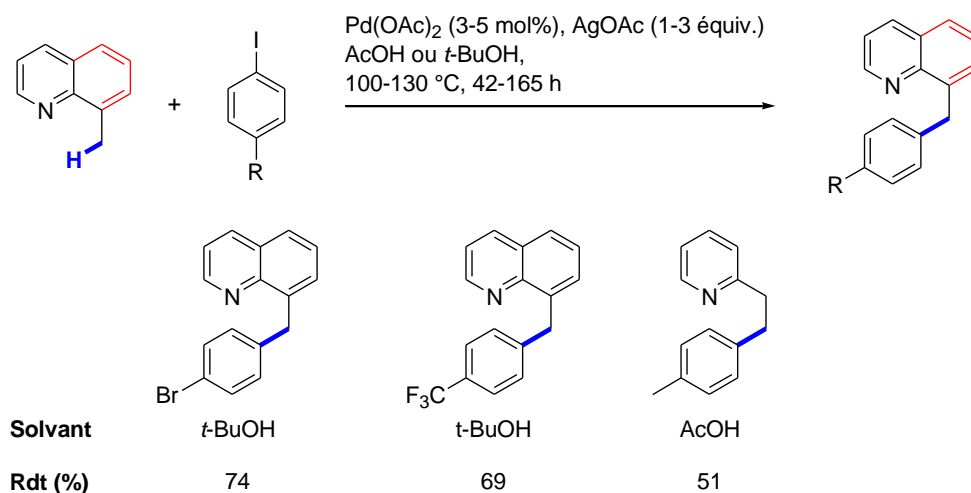
## 1.2.2 Arylations directes des azines ou de leurs dérivés avec des halogénures d'aryles

### 1.2.2.1 Arylation d'azines

Lors d'une étude menée sur des arylations de pyridines substituées par activation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  dirigées par l'azote de la pyridine, le groupe d'Olafs Daugulis a rapporté l'arylation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ .<sup>25</sup> Le système catalytique est composé d'une quantité stoechiométrique d' $\text{AgOAc}$  et d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . L'utilisation de solvants tels que l'acide acétique ou propionique permet d'obtenir des réactions rapides, sauf dans le cas de certains substrats plus réactifs où l'alcool *tert*-butylique est employé pour éviter la formation de produits de polyarylation et/ou de produits partiellement oxydés. Deux exemples d'activation de liaisons C-H benzyliques mais aussi d'une liaison  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  non activée homobenzylique sont présentés (Schéma 14). Le mécanisme mettrait en jeu une activation électrophile de la liaison C-H par une espèce Pd(II) suivie d'une étape d'addition oxydante du iodure d'aryle conduisant à un intermédiaire Pd(IV). Seule l'utilisation de 2-éthylpyridine ou de quinoléine permet une arylation propre et sélective, les autres composés conduisant à de la polyarylation.

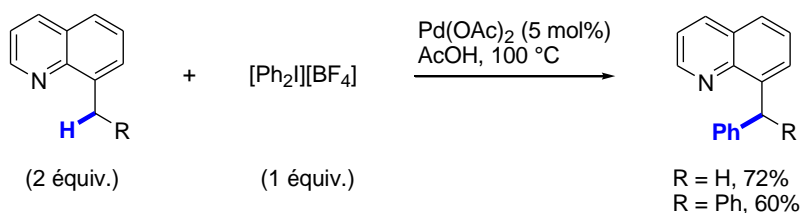
<sup>24</sup> B. Sezen, R. Franz, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13372-13373 ; retracted on June 21, 2006 (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8364)

<sup>25</sup> D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657-3659



**Schéma 14.** Conditions optimisées et champ d'application de la réaction d'activation C-H dirigée par une pyridine ou une quinoléine développée par O. Daugulis *et coll.*

Une autre stratégie développée par le groupe de Melanie Sanford permettant l'arylation d'azines fonctionnalisées met en jeu un réactif iodé à la valence III :  $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{BF}_4]$ .<sup>26</sup> La majorité de l'étude porte sur l'activation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ , mais un exemple montre une activation  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  en position benzylique (Équation 3).



**Équation 3.** Réaction mise au point par M. Sanford et coll. pour l'activation C-H en position benzylique d'un motif quinoléine.

Des études mécanistiques récentes<sup>27</sup> ont mis en évidence une espèce catalytique bimétallique où le palladium possède un haut degré d'oxydation (Schéma 15), soit en tant qu'espèce mixte Pd(IV)/Pd(II), soit en tant que dimère Pd(III)/Pd(III), comme l'avait indiqué également Tobias Ritter.<sup>28</sup>

<sup>26</sup> D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330-7331

<sup>27</sup> N. R. Deprezand, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234-11241

<sup>28</sup> D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050-17051

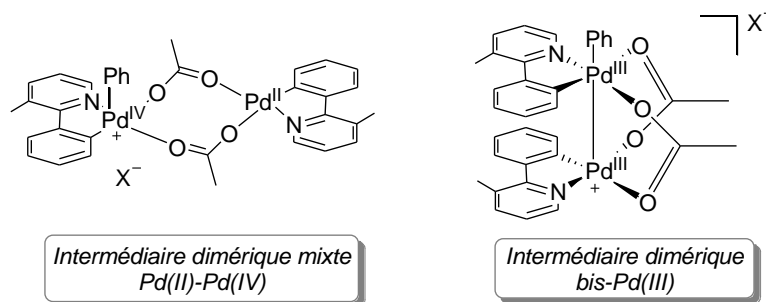
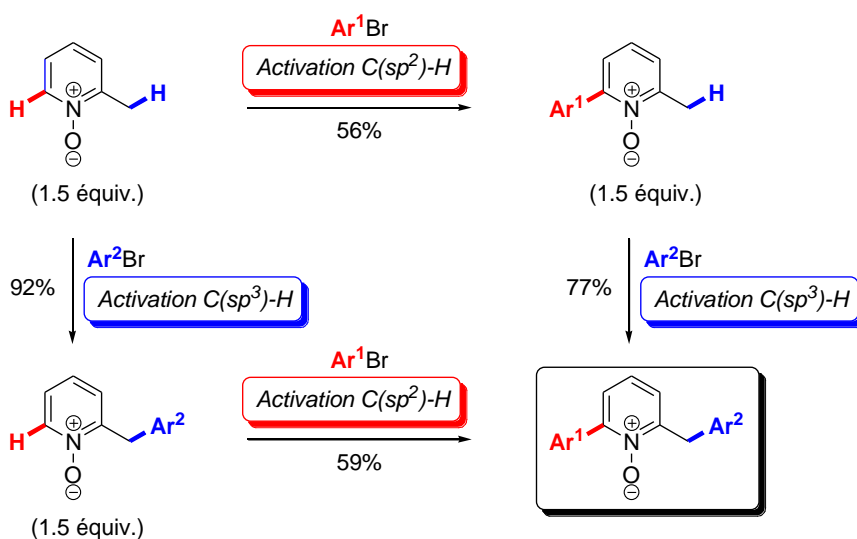


Schéma 15. Intermédiaires proposés par M. Sanford *et coll.* pour l'activation C-H en position benzylique d'un motif quinoléine.

### 1.2.2.2 Arylation de *N*-oxydes d'azines

Un exemple élégant et efficace décrit par le groupe de Keith Fagnou en 2005 permet l'arylation sélective de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H ou C(sp<sup>3</sup>)-H sur des *N*-oxydes d'azines selon un mécanisme impliquant un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II).<sup>29</sup> En fonction du système catalytique utilisé, la régiosélectivité observée est totale sur l'une ou l'autre des deux positions et ces fonctionnalisations peuvent être réalisées de manière divergente ou séquentielle (Schéma 16).



Conditions réactionnelles :

**Activation C(sp<sup>2</sup>)-H** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), (t-Bu)<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> (6 mol%)  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluène, 110 °C

**Activation C(sp<sup>3</sup>)-H** Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.5 mol%), X-Phos (5 mol%)  
NaOt-Bu, toluène, 110 °C

Schéma 16. Arylation sélective de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H ou C(sp<sup>3</sup>)-H sur des *N*-oxydes d'azines par K. Fagnou *et coll.*

<sup>29</sup> L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266-3267

Des études plus poussées ont permis d'une part, d'élargir le panel de substrats de départ possibles (tant au niveau de l'aryle que de l'azine), et d'autre part d'effectuer des expériences visant à comprendre le mécanisme de cette réaction.<sup>30</sup> Ainsi, concernant l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H, un large éventail d'*N*-oxyde d'azines peut être mis en réaction : pyridines encombrées stériquement (**I**), quinoléines (**II**) et isoquinoléines (**III**) entre autres (Schéma 17). Divers halogénures d'aryles peuvent également être utilisés comme des dérivés iodés, bromés et chlorés (**A**). La réaction donne également d'excellents rendements lorsque l'aryle considéré est encombré stériquement (**B**), moyennant l'utilisation de S-Phos comme ligand au lieu de X-Phos. L'emploi d'hétérocycles (**C**), ou d'aryles possédant des groupements donneurs (**D**, R = OMe) est également envisageable.

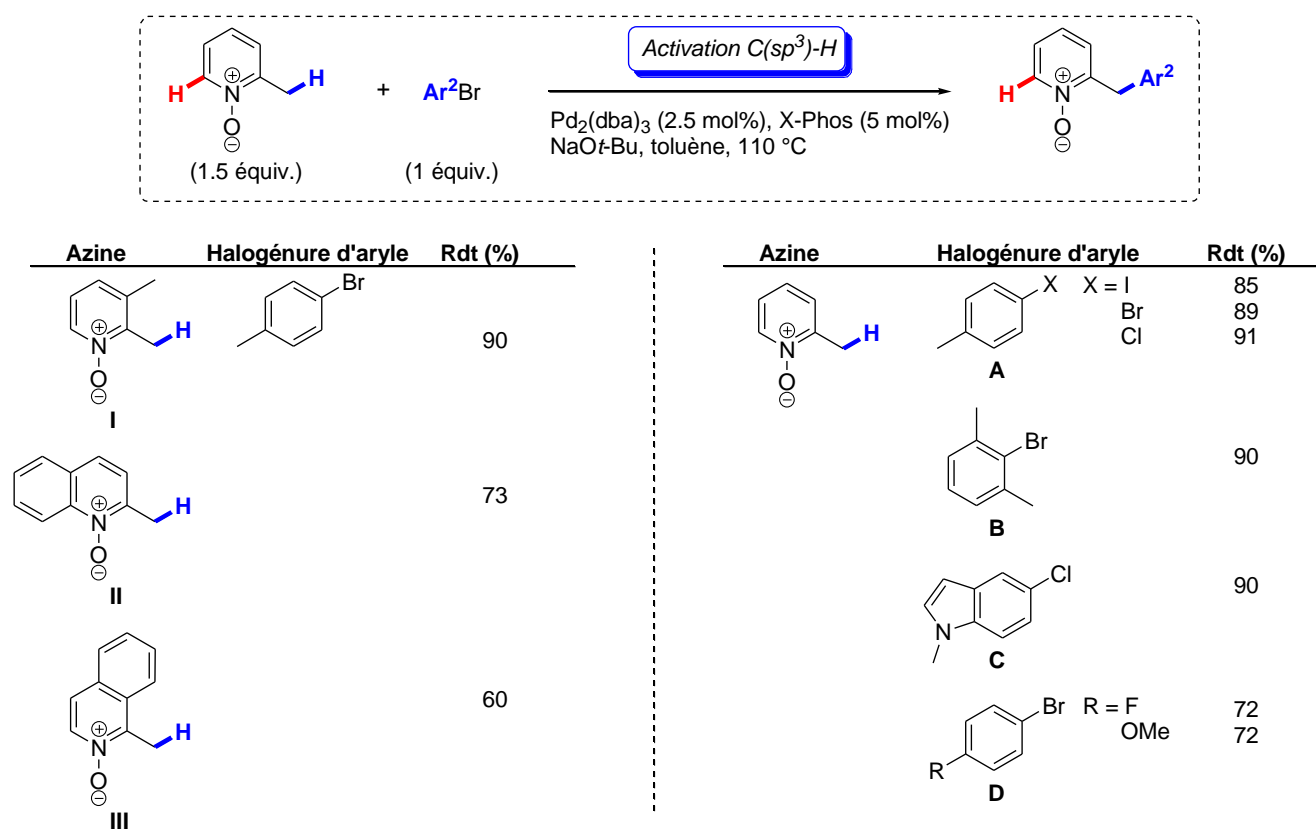
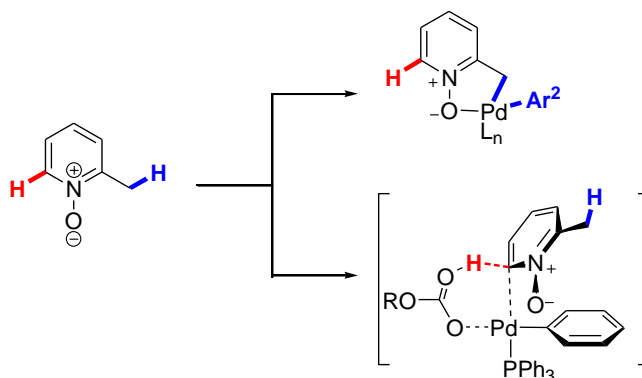


Schéma 17. Arylation sélective de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H sur des *N*-oxydes d'azines : champ d'application (K. Fagnou *et coll.*)

Une étude sur l'influence de la base a permis de montrer que son rôle était primordial quant à l'induction de la sélectivité activation C(sp<sup>2</sup>)-H / C(sp<sup>3</sup>)-H observée. Ainsi, l'utilisation d'une base forte comme NaOtBu serait responsable de l'abstraction d'un proton acide en position benzylique, et le mécanisme alors mis en jeu serait similaire à celui décrit pour la réaction d' $\alpha$ -arylation de carbonyles (qui sera détaillé dans le chapitre « réaction de  $\beta$ -arylation d'esters palladocatalysée »,

<sup>30</sup> D. J. Schipper, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155-3164

paragraphe 2, page 135).  $K_2CO_3$  permet le passage par un état de transition à 6 centres lors du mécanisme concerté de métallation-déprotonation (CMD) et active préférentiellement le carbone  $sp^2$  selon un intermédiaire décrit dans le Schéma 18 (ce genre d'état de transition a été étudié dans notre laboratoire et sera détaillé au paragraphe 2.1.3.2, page 79).



**Schéma 18.** Intermédiaire réactionnel et état de transition mis en jeu lors de l'arylation  $C(sp^3)$ -H ou  $C(sp^2)$ -H de N-oxydes d'azines (K. Fagnou *et coll.*)

### 1.2.2.3 Application en synthèse

L'équipe de Keith Fagnou a su tirer profit de cette nouvelle méthodologie en l'appliquant à la synthèse totale de deux molécules naturelles de même famille : la Papavérine et la Crykonisine. Ces synthèses étant relativement similaires, seule la synthèse de la Papavérine sera détaillée ici. Cette molécule est un des quatre composés majeurs de l'opium. Alcaloïde extrait du latex du pavot (*Papaver Somniferum*), la Papavérine est utilisée en pharmacognosie en tant qu'agent spasmolytique et musculotrope non-narcotique. Son action résulterait principalement d'une activité inhibitrice de la phosphodiesterase. Le composé **A** est tout d'abord oxydé puis est soumis aux conditions d'arylation  $C(sp^3)$  décrites au paragraphe précédent pour donner avec un rendement correct l'analogue oxydé (**C**) de la Papavérine. Une simple étape de réduction au zinc permet l'obtention de la Papavérine avec un rendement global de 30% sur les trois étapes (Schéma 19). Cette synthèse représente une bonne illustration de la méthodologie mise au point permettant un accès rapide à des molécules naturelles.



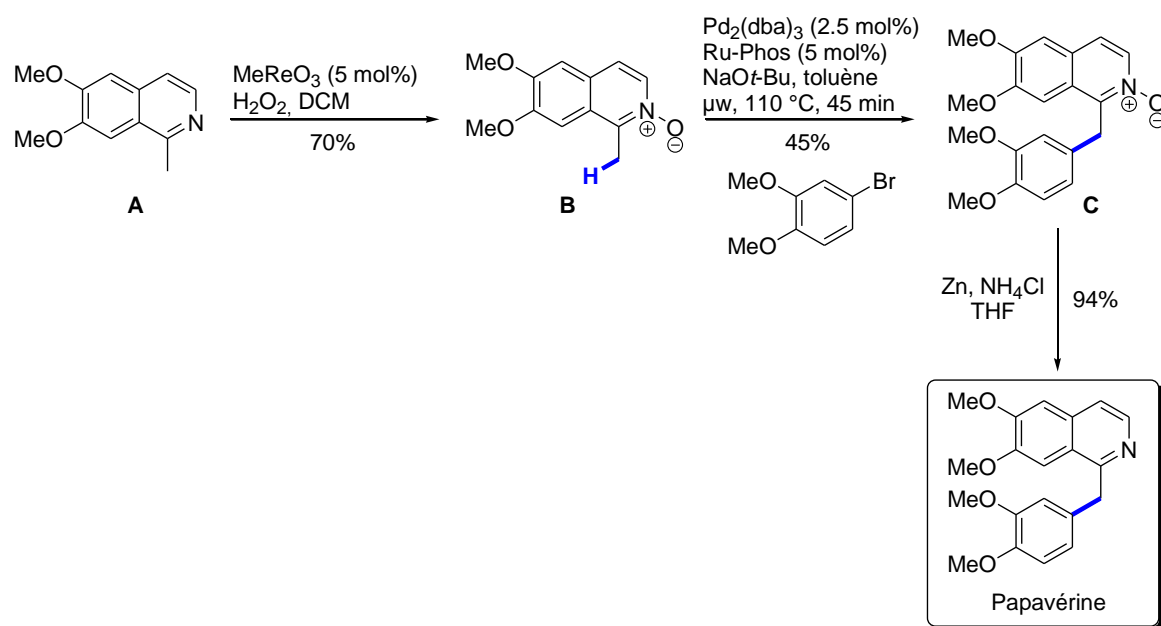
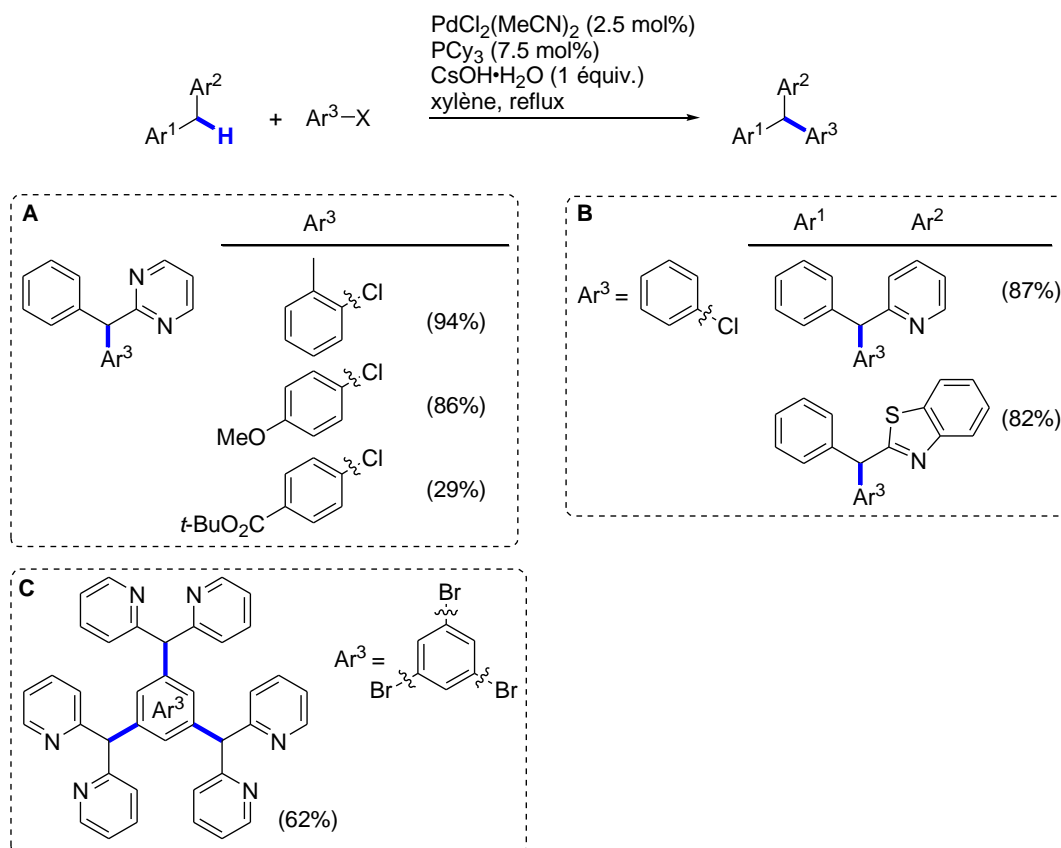


Schéma 19. Synthèse totale de la Papavérine comportant une étape d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H (K. Fagnou et *coll.*)

#### 1.2.2.4 Arylations directes d'aryl(azaaryl)méthane

Selon une procédure similaire aux travaux décrits précédemment par Keith Fagnou, le groupe de Koichiro Oshima a décrit l'arylation directe de diarylméthane avec des chlorures d'aryles.<sup>31</sup> Le système catalytique optimisé repose sur un mélange de palladium ( $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ) et de phosphine ( $\text{PCy}_3$ ) en présence d'une base ( $\text{CsOH}$ ). La réaction est réalisée au reflux du xylène. Différents chlorures d'aryles ont été testés et de très bons rendements sont obtenus (62 à 96%) sauf dans le cas de chlorures d'aryles électrodéficients qui ralentissent l'étape d'élimination réductrice (**A**). Les diarylméthanes peuvent être symétriques ou comporter deux aryles différents dont des hétérocycles variés (**B**). Des polyarylations sont également réalisables (**C**) (Schéma 20). Dans le mécanisme proposé, l'hydroxyde de césium déprotonne le diarylméthane. L'anion ainsi formé réalise une étape de transmétallation sur le complexe de palladium résultant de l'addition oxydante entre le palladium et l'halogénure d'aryle. Le produit est ensuite formé par élimination réductrice.

<sup>31</sup> T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2373-2375

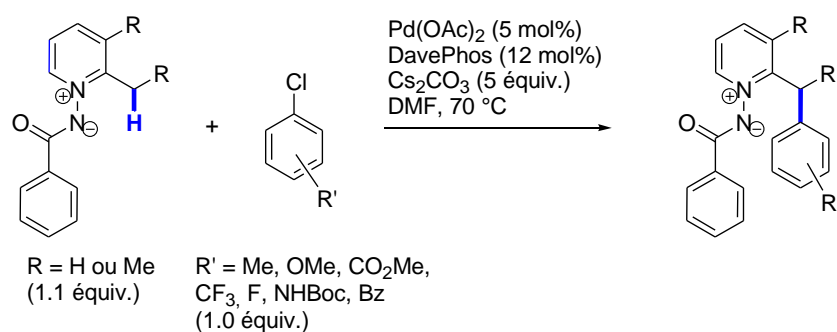


**Schéma 20.** Arylation directe de diarylméthanés. Conditions optimisées et champ d'application de la réaction (K. Oshima *et coll.*)

### 1.2.2.5 Arylation d'ylures de *N*-iminopyridinium

Lors d'études menées sur l'arylation directe en *ortho* d'ylures de pyridines le groupe d'André Charette a observé la formation du produit arylé en position benzylique lorsque la pyridine étudiée possède un groupement méthyle en position *ortho*. Après optimisation des conditions, il s'est avéré qu'une combinaison de Pd(OAc)<sub>2</sub>, DavePhos et d'une base de type carbonate (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) permet d'obtenir exclusivement les produits provenant de l'arylation sélective de cette liaison C(sp<sup>3</sup>)-H, donnant accès à une large gamme de pyridines fonctionnalisées (Équation 4).<sup>32</sup> Les électrophiles les plus efficaces sont les chlorures d'aryle substitués par des groupements électroattracteurs (CO<sub>2</sub>Me, Bz, F, CF<sub>3</sub>) ou électrodonneurs (Me, OMe, NHBoc) par effet inductif ou mésomère en position *ortho*, *meta* ou *para* permettant ainsi d'obtenir les produits arylés désirés avec des rendements variant de 43 à 94%. La stratégie développée est également valable pour des pyridines qui possèdent un groupement éthyle en *ortho*, et conduit à l'arylation sélective de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H secondaire. L'encombrement stérique du pyridinium par un groupement méthyle en position 3 ne diminue pas l'efficacité de la réaction.

<sup>32</sup> J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641-1643



Équation 4. Arylation en position benzylique d'ylures de *N*-iminopyridinium par A. Charette *et coll.*

### 1.2.3 Arylations en position $\beta$ de groupements électroattracteurs par des halogénures d'aryle

#### 1.2.3.1 Utilisation de pyridines ou de quinoléines comme groupements directeurs

Les conditions réactionnelles d'arylation appliquée aux pyridines (détaillée au paragraphe 1.2.2.1 page 35) et développées par le groupe d'Olafs Daugulis sont relativement générales. Le système catalytique employé est également compatible avec la réaction d'arylation d'acétanilides en position *ortho*.<sup>33</sup> Dans le but de réaliser des arylation d'acides carboxyliques en position  $\beta$ , le groupe a alors décidé d'utiliser la pyridine comme auxiliaire amovible. La fonction acide carboxylique serait masquée sous forme d'amide qui formerait alors le lien entre l'acide et la pyridine (Figure 1).

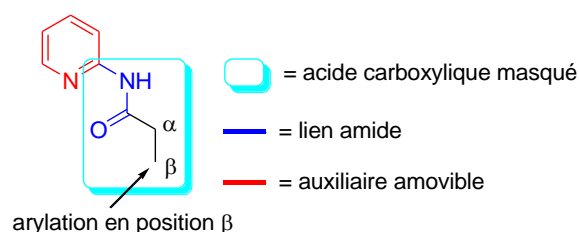


Figure 1. Représentation schématique de l'auxiliaire amovible utilisé par O. Daugulis *et coll.* pour effectuer l'arylation d'acides carboxyliques masqués en position  $\beta$ .

La pyridine est vue ici comme un ligand potentiel du palladium permettant de faciliter l'étape d'addition oxydante et de stabiliser l'intermédiaire putatif Pd(IV). De plus, le fait de saturer la sphère de coordination du métal pourrait défavoriser la  $\beta$ -H élimination lorsque l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H est réalisée sur des substrats sensibles à ce phénomène<sup>34, 35</sup>. Suivant le sens dans lequel le groupement

<sup>33</sup> O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046-4048

<sup>34</sup> O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q.-N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382-3388

amide est attaché, la réaction permet soit des arylations en position  $\beta$  d'acides carboxyliques (**A**) soit des arylations en position  $\gamma$  d'amines (**B**) (Schéma 21), l'origine de cette sélectivité étant due à la formation préférentielle d'un palladacycle à 5 chaînons favorisé cinétiquement.

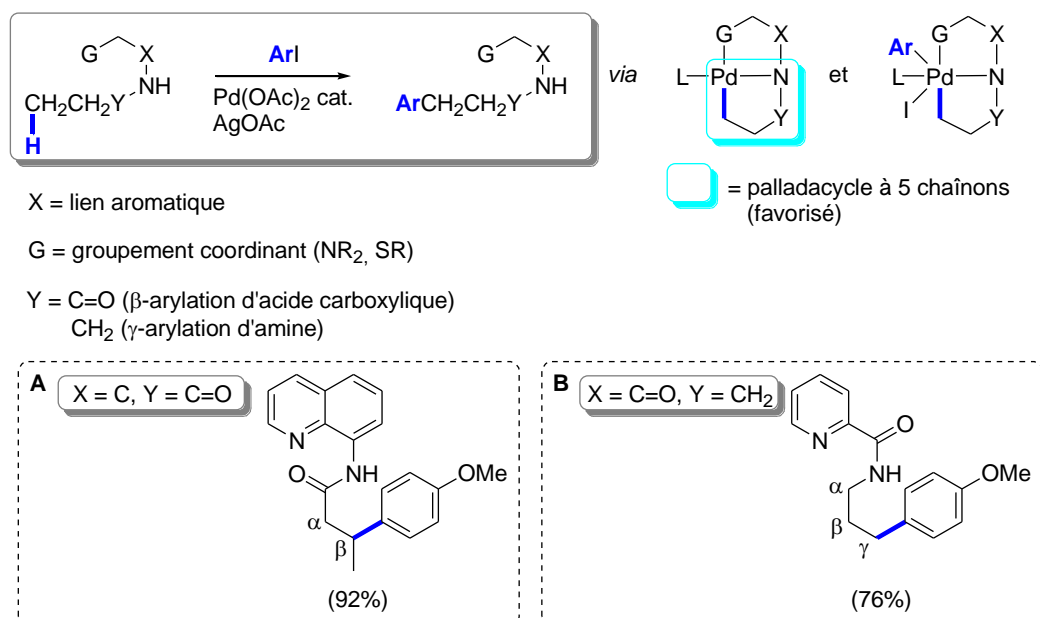
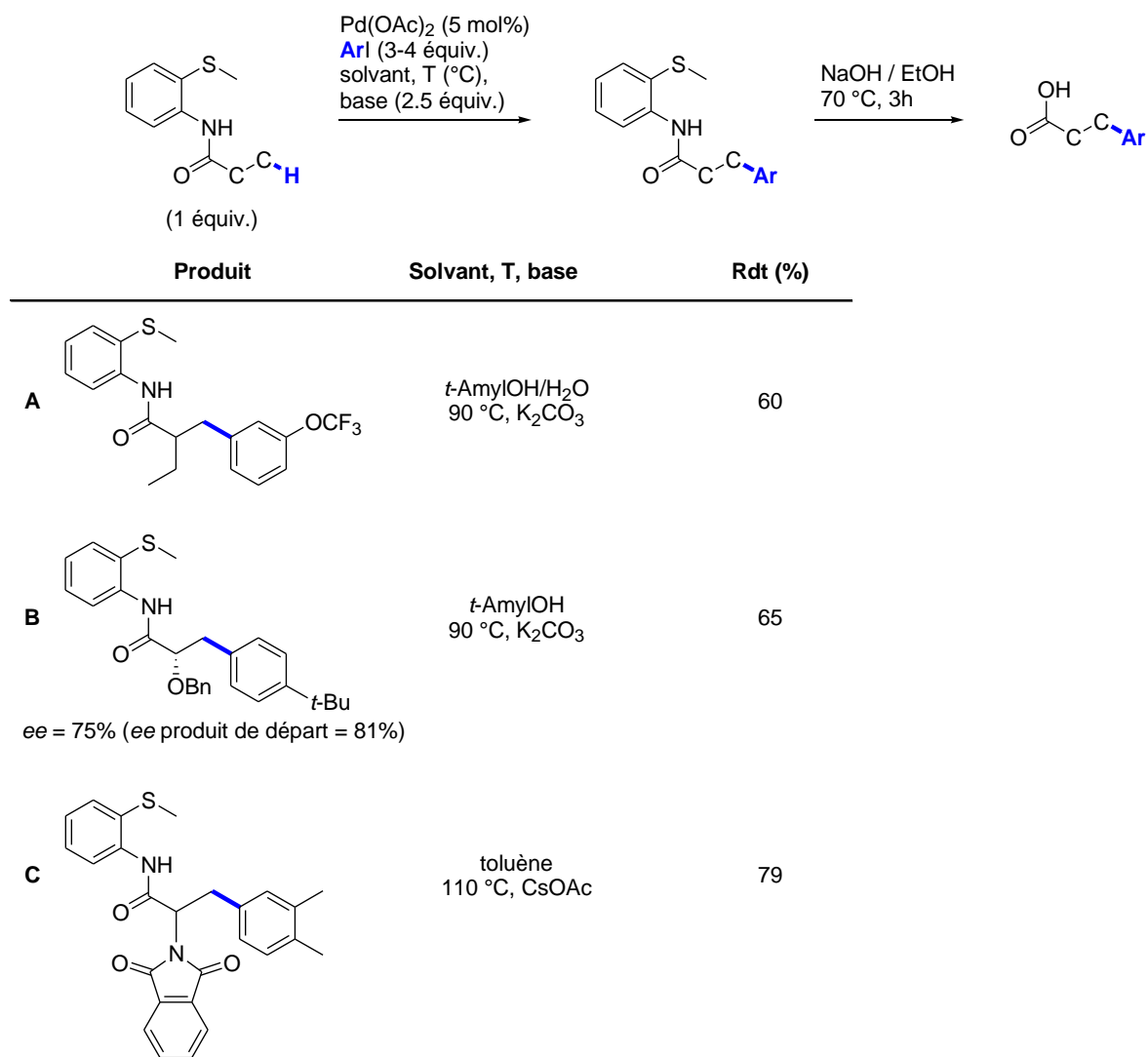


Schéma 21. Arylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques ou arylation en positions  $\gamma$  d'amines (O. Daugulis *et coll.*)

Une étude d'optimisation des conditions réactionnelles, notamment de l'auxiliaire utilisé a révélé que la 2-méthylthioaniline était également adaptée à l'arylation de C(sp<sup>3</sup>)-H primaires.<sup>36</sup> En effet, grâce à cette copule, une bonne sélectivité monoarylation *versus* polyarylation est observée, ainsi qu'une discrimination totale en faveur des carbones primaires par rapport aux carbones secondaires (**A**). Les solvants utilisés ainsi que les bases diffèrent selon les substrats employés. Divers acides fonctionnalisés comme un dérivé de l'acide lactique (**B**) où une racémisation partielle du centre en  $\alpha$  est observée, ou une alanine protégée (**C**) peuvent être engagés dans la réaction (Schéma 22). La coupure de la copule peut ensuite être réalisée en milieu basique.

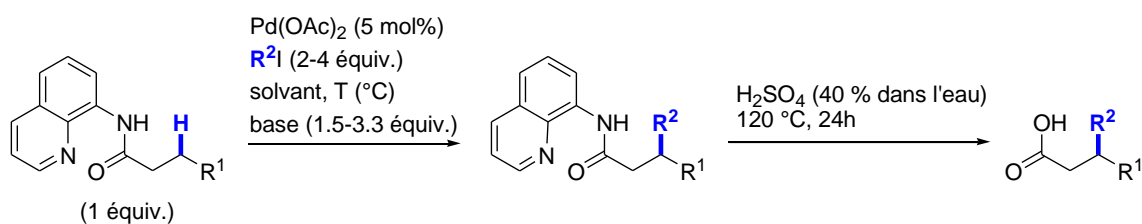
<sup>35</sup> V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155

<sup>36</sup> D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965-3972



**Schéma 22.** Utilisation de l'auxiliaire 2-méthylthioaniline pour réaliser l'arylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques sur des carbones primaires (O. Daugulis *et coll.*)

Les arylations sur des C(sp<sup>3</sup>) secondaires se sont montrées en revanche plus efficaces en utilisant la 8-aminoquinoline comme auxiliaire qui privilégie dans ce cas aussi l'arylation en position  $\beta$  (**D**). C'est cette copule qui a également été utilisée pour l'alkylation de C(sp<sup>3</sup>) primaires (**E**) (Schéma 23).



	Produit	Solvant, T, base	Rdt (%)
D		<i>t</i> -AmylOH 90 °C, Cs <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	81
E		<i>t</i> -AmylOH 110 °C, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> PivOH (20 mol%)	58

**Schéma 23. Utilisation de l'auxiliaire 8-aminoquinoline pour réaliser l'arylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques sur des carbones secondaires ou l'alkylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques sur des carbones primaires (O. Daugulis *et coll.*)**

Le groupe a ensuite cherché à élucider le mécanisme de cette réaction d'arylation directe de liaisons C-H. D'après leur postulat, le palladium acétate réagit avec la 8-pivaloylaminoquinoléine pour donner l'amidure de palladium **H**. L'étape suivante implique une rapide cycloméallation du groupement *tert*-butyle aboutissant à la formation du composé **I**. Il a été démontré que seuls les amides possédant un groupement NH sont réactifs. La formation de l'intermédiaire **H** est donc essentielle au bon déroulement de la réaction. L'addition oxydante de l'iodure d'aryle ou d'alkyle sur le composé **I** mène au produit **J** où le palladium est au degré d'oxydation (IV). Bien qu'un intermédiaire de type Pd(III) ne soit pas totalement exclu, la probabilité d'existence d'espèces dimériques est faible dans des solvants fortement coordinants comme l'acétonitrile (employé dans quelques exemples). De plus le complexe **I** a pu être isolé. Mis en réaction, ce complexe s'avère compétent pour assurer la catalyse de la réaction, il est donc un intermédiaire probable du cycle catalytique. Enfin, une élimination réductrice (**K**), suivie d'un échange de ligand permet d'aboutir au composé désiré (**L**) (Schéma 24).

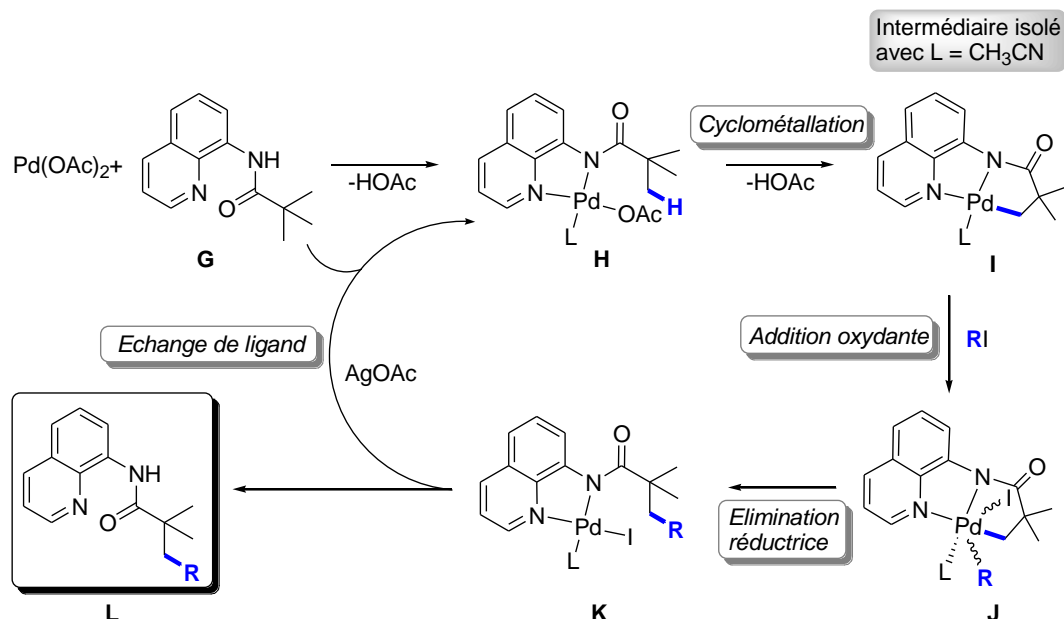


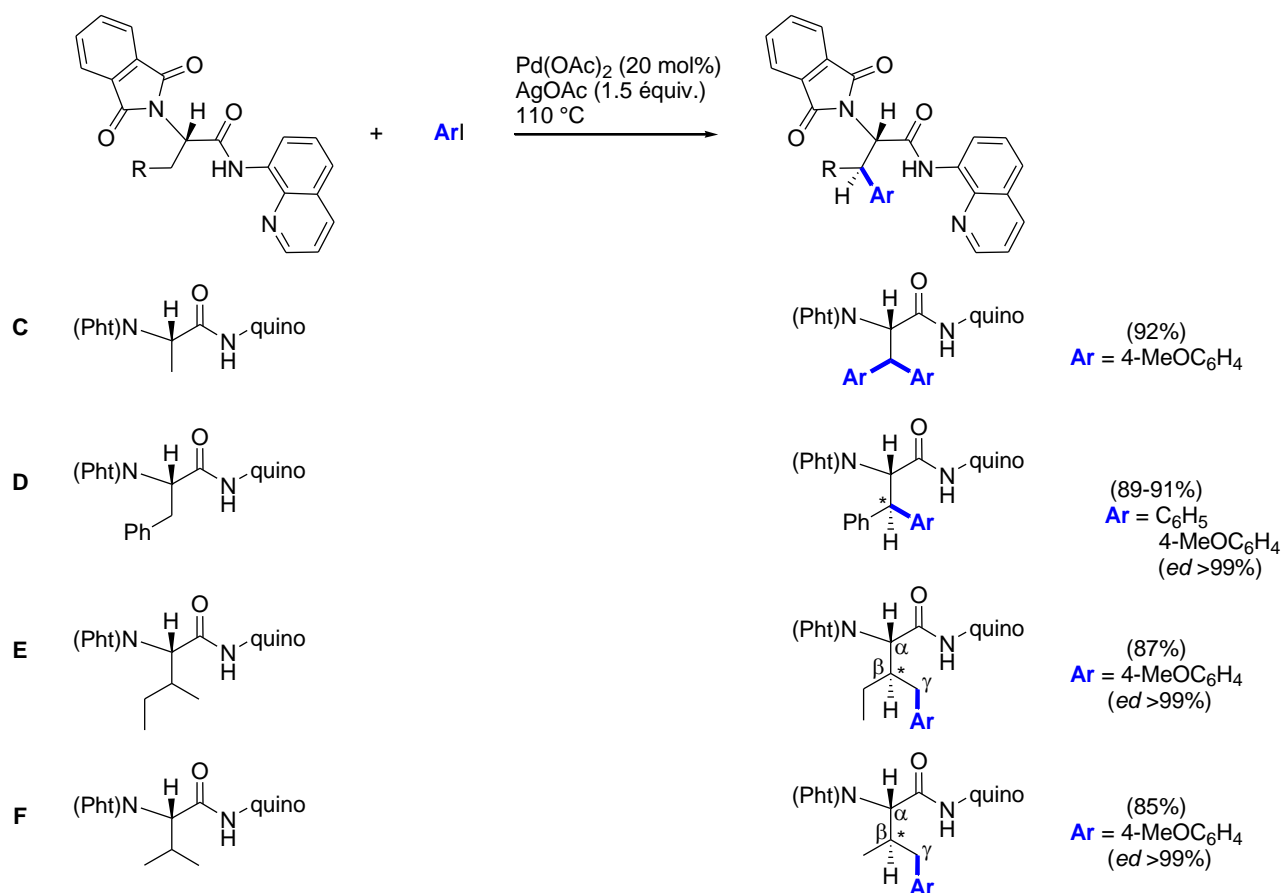
Schéma 24. Mécanisme proposé pour l'arylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques (O. Daugulis *et coll.*)

Peu de temps avant Olafs Daugulis, le groupe d'E. J. Corey a rapporté l'arylation en position  $\beta$  et  $\gamma$  de dérivés d'acides aminés catalysée au palladium.<sup>37</sup> La méthode avait tout d'abord été mise au point pour réaliser l'acétoxylation en  $\beta$  d'acides aminés. La partie amine est protégée sous forme de phtalimide et la partie acide est masquée en utilisant un auxiliaire 8-aminoquinoléine selon le même type de stratégie qu'Olafs Daugulis. Le mécanisme proposé est similaire à celui proposé précédemment en utilisant 20 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> et AgOAc comme oxydant. L'électrophile est mis en excès (3 à 4 équiv.) et sert alors également de solvant. Le milieu réactionnel est chauffé à une température de 110 °C. Dans ces conditions, la leucine est couplée avec des aryles variés portant des groupements électrodonneurs par effet inductif (Me), ou électroattracteurs par mésomérie ou effet inductif (NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>), avec d'excellents rendements de 79 à 93%. Deux résultats méritent d'être notés (Schéma 25) :

- La réaction de l'alanine protégée avec le *para*-iodoanisole (**C**) donne le produit de diarylation. Des produits diarylés de façon dissymétrique peuvent être obtenus au départ de la phénylalanine protégée (**D**) (rendements d'environ 90%).
- L'isoleucine (**E**) ou la valine (**F**), encombrées en position  $\beta$  (le carbone  $\beta$  est tertiaire), induisent l'arylation exclusive du carbone en  $\gamma$  avec des rendements de 87 et 85% respectivement.

Cette méthode donne un accès rapide et stéréosélectif (*ed* > 99%) à des acides aminés originaux. La diasétéréosélectivité est obtenue par formation préférentielle d'un palladacycle trans.

<sup>37</sup> B. V. Subba Reddy, L. Rajender Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391-3394

Schéma 25. Champ d'application de la réaction de  $\beta$ - ou  $\gamma$ -arylation d'acides aminés (E. J. Corey *et coll.*)

### 1.2.3.2 Illustration en synthèse totale

L'équipe de Gong Chen a réalisé récemment la synthèse de la Celogentin (Schéma 26) *via* une étape clef d'activation C-H.<sup>38</sup> Cette molécule est isolée de la plante *Celosia argenta* d'origine tropicale et possède une activité inhibitrice de la polymérisation des tubulines ( $\text{IC}_{50} = 0.8\ \mu\text{M}$ ). La synthèse ne sera pas détaillée dans son ensemble mais l'étape d'activation C-H mérite d'être décrite. Le groupe est inspiré par les travaux d'Olafs Daugulis et E. J. Corey pour former la liaison entre la leucine et le tryptophane et a utilisé la 8-aminoquinoline comme groupement directeur auxiliaire (Équation 5). Ainsi, l'intermédiaire désiré est obtenu avec un bon rendement de 85% et une diastéréosélectivité totale et ce, sur une échelle de 3 g. L'auxiliaire a pu ensuite être coupé quantitativement dans des conditions douces ( $\text{LiOH}$  (1.2 équiv.),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5 équiv.),  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  à TA).

<sup>38</sup> Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958-961



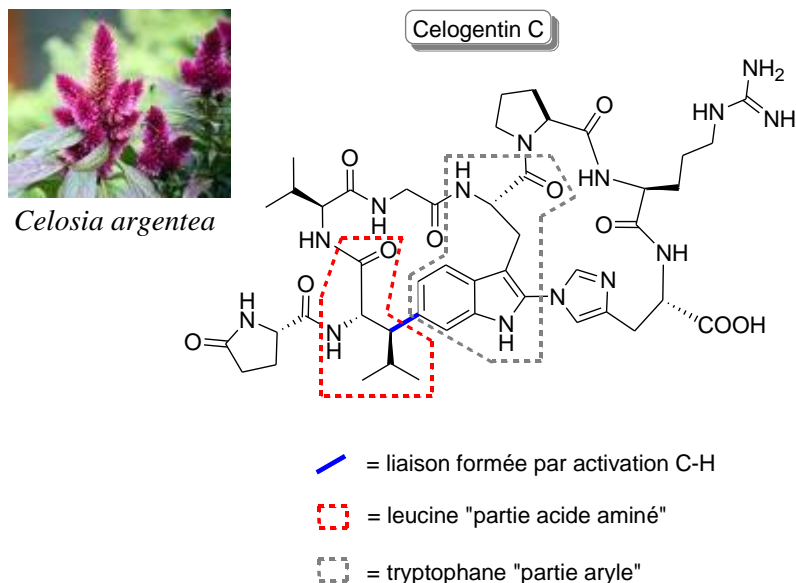
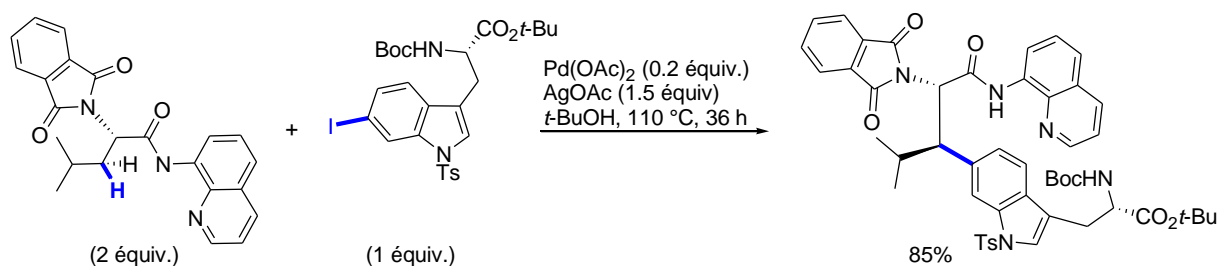


Schéma 26. Structure de la Celogentin C

Équation 5. Etape clef par activation C(sp<sup>3</sup>)-H utilisée lors de la synthèse totale de la Celogentin par G. Chen *et coll.*

### 1.2.3.3 Utilisation d'acides carboxyliques ou dérivés comme groupements directeurs

Comme décrit précédemment au paragraphe 1.2.1.3 (page 31), l'équipe de Jin-Quan Yu a développé une méthodologie permettant la fonctionnalisation d'acides carboxyliques en position *ortho*, via une étape de transmétallation avec un phénylboronate.<sup>39</sup>

Le système décrit a ensuite été étendu à l'utilisation d'iodures d'aryles (Schéma 27), en modifiant quelque peu les conditions réactionnelles **I** décrites au paragraphe 1.2.1.3 (page 31) (Schéma 7). De bons rendements sont alors obtenus mais une chute de la sélectivité mono vs diarylation est observée. L'intermédiaire proposé est une espèce Pd(IV) (Figure 2).

<sup>39</sup> R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510-3511

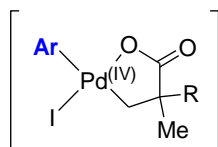


Figure 2. Intermédiaire supposé pour la fonctionnalisation d'acides carboxyliques (Yu *et coll.*)

Un mécanisme *via* une catalyse Pd(II) / Pd(IV) est cohérent avec l'obtention de produits de diarylation où le Pd(II) resterait coordonné au carboxylate et conduirait à une deuxième arylation.

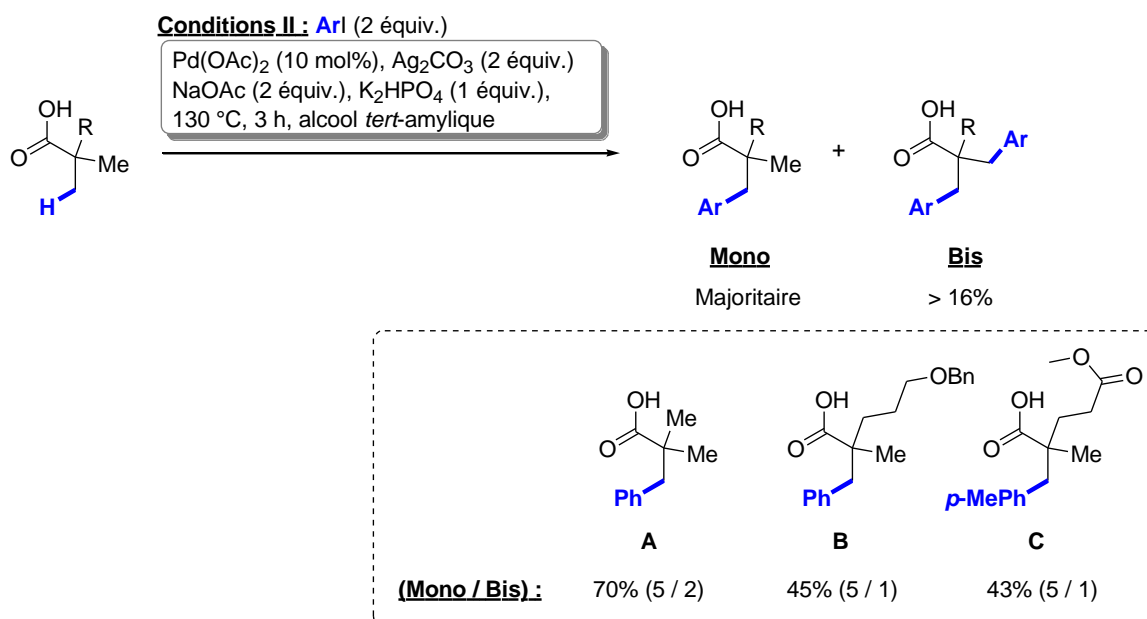


Schéma 27. Conditions utilisées pour l'arylation en position  $\beta$  d'acides carboxyliques (J.-Q. Yu *et coll.*)

Plus récemment, le même groupe a rapporté l'arylation en position  $\beta$  d'amides *N*-pentafluorophényles *via* une catalyse Pd(0) / Pd(II).<sup>40</sup> Le groupement fortement électroattracteur pentafluoré permet de diminuer la nucléophilie de l'azote et de s'affranchir de la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig. Parmi les bases testées, seule CsF est compatible avec les substrats possédant des hydrogènes en  $\alpha$  du groupement amide. Dans les conditions optimisées, la réaction est réalisable avec divers substrats qui peuvent comporter des groupements fonctionnels tels qu'une amine protégée (A), un éther (B), une cétone (C). Pour certains substrats la sélectivité en faveur du composé monoarylé n'est pas totale et le produit biarylé peut même être obtenu majoritairement (D) (Schéma 28). Cette méthodologie permet un accès rapide à des analogues de médicaments tels que l'ibuprofène (E). Le mécanisme de cette réaction n'a pas encore été élucidé, cependant l'hydrogène acide sur l'azote semble être essentiel. De plus le fait qu'aucun produit secondaire d'amination ne soit observé dans les conditions optimisées

<sup>40</sup> M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886-9887

tend à prouver que le palladium est complexé par l'oxygène de l'amide. Un intermédiaire possible est proposé (**F**). La coupure du groupement directeur est réalisée en milieu basique (2 N KOH) dans l'éthylène glycol.

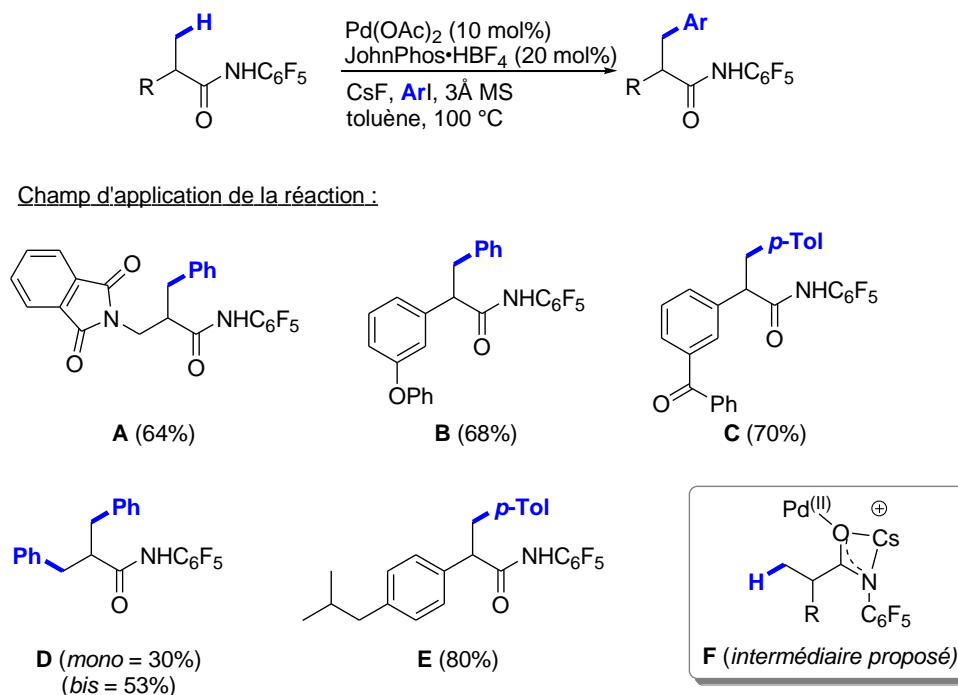


Schéma 28. Conditions optimisées et champ d'application de la réaction d'arylation en position  $\beta$  d'amides *N*-pentafluorophényles (J.-Q. Yu *et coll.*)

### 1.3 Métallation dirigée *via* une insaturation

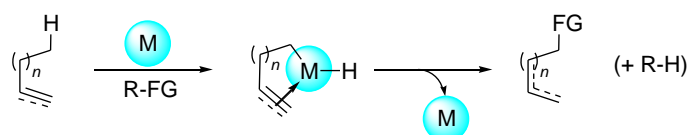


Schéma 29. Représentation schématique d'une métallation dirigée par une insaturation

Cette méthodologie est souvent utilisée pour la formation de liaisons C-O (oxydations), ou C-N (aminations) par fonctionnalisation de liaisons C-H allyliques (travaux de Christina White et Zhang-Jie Shi notamment). Ce type de réactions ne sera pas traité ici et l'étude se limitera à la formation de liaisons C-C (alkylations).

## 1.3.1.1 Exemples pionniers

Déjà en 1973, Barry Trost exposa un exemple stoechiométrique en palladium permettant une alkylation allylique d'un alcène non fonctionnalisé.<sup>41</sup> Le traitement de l'alcène **A** par PdCl<sub>2</sub> en présence de chlorure de sodium et d'acétate de sodium dans l'acide acétique donne le complexe **B** dimérique avec un excellent rendement en présence de triphénylphosphine (Schéma 30). Lorsque le complexe est alkylé avec l'anion dérivant de méthylsulfinylacétate de méthyle, le produit **C** est obtenu en tant que seul isomère.

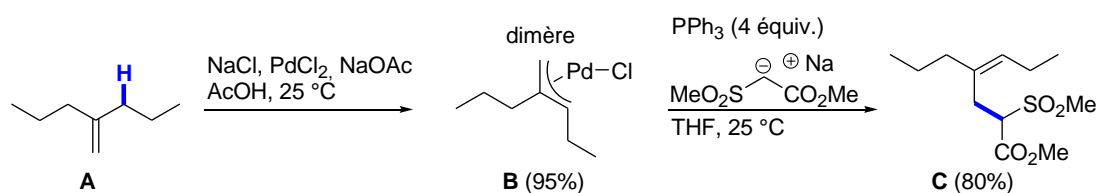
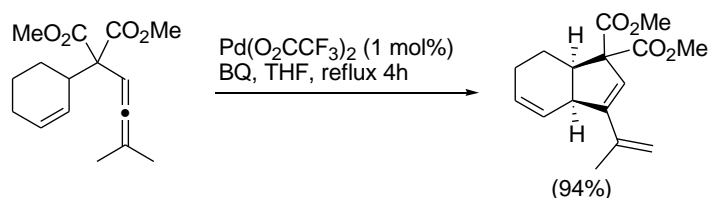


Schéma 30. Exemple stoechiométrique en palladium permettant une alkylation allylique d'un alcène non fonctionnalisé (**B. Trost et coll.**)

L'utilisation stoechiométrique de palladium limite les applications synthétiques de cette réaction. Le premier exemple d'oxydation allylique catalytique en palladium(II) conduisant à la formation d'une liaison C-C a été rapporté récemment par Jan-Erling Bäckvall.<sup>42</sup> Le système catalytique proposé repose sur un mélange de Pd(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et de *p*-benzoquinone (Équation 6). La réaction est menée dans le THF à reflux et permet une carbocyclisation intramolécule entre un allène et une oléfine.

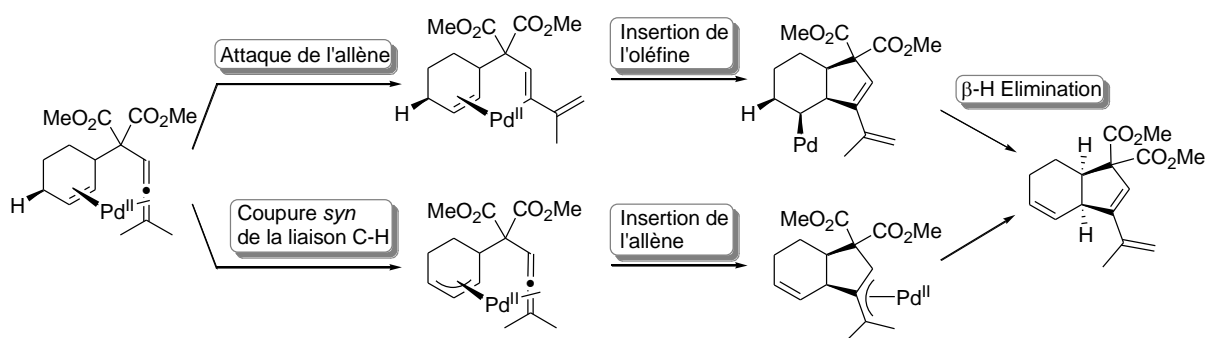


Équation 6. Oxydation allylique catalytique en palladium(II) (**Bäckvall et coll.**)

Le mécanisme proposé (Schéma 31) suppose la formation d'un intermédiaire  $\eta^3$ -cycloheptenyl-palladium qui subit, dans un ordre encore non défini, une insertion de l'alcène et une attaque nucléophile de l'allène.

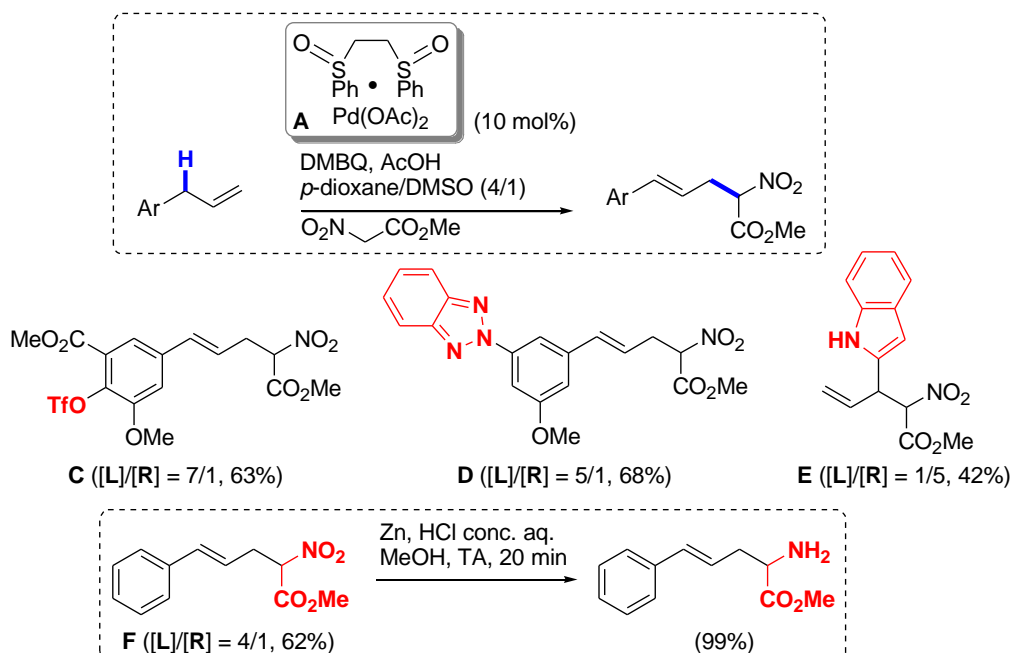
<sup>41</sup> B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294

<sup>42</sup> J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6056-6057

Schéma 31. Mécanismes proposés pour l'oxydation allylique développée par Bäckvall *et coll.*

### 1.3.1.2 Utilisation des complexes palladium bissulfoxyde

Le groupe de Christina White a rapporté le premier exemple d'alkylation C-H allylique catalysée au palladium(II) de manière intermoléculaire.<sup>43</sup> Le système catalytique employé est un complexe de palladium bissulfoxyde **A**. L'utilisation de DMBQ (2,6-diméthylbenzoquinone) en présence d'acide acétique s'est avérée être un bon système oxydant et l'emploi de nucléophiles mous dans le DMSO a permis d'obtenir les produits désirés avec d'excellents rendements et une bonne régiosélectivité (formation préférentielle du produit linéaire **L** par rapport au produit ramifié **R**). Ces conditions sont compatibles avec des substrats de départ fonctionnalisés par des groupements sensibles de type triflate (**C**), avec des hétérocycles tels que le benzotriazole (**D**) ou l'indole non protégé (**E**) (dans ce cas, la sélectivité ramifié/linéaire est inversée, du fait de la richesse électronique du substrat). Cette méthode fournit un accès rapide à des dérivés d'acides aminés fonctionnalisés (**F**) (Schéma 32).

Schéma 32. Conditions optimisées et champ d'application de la réaction d'alkylation C-H développée par C. White *et coll.*

<sup>43</sup> A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*,14090-14091

Le groupe de Zhang-Jie Shi a également rapporté l'alkylation de liaisons C-H allyliques, en utilisant un système catalytique similaire à celui proposé précédemment.<sup>44</sup> La réaction est réalisée dans le toluène sous atmosphère d'oxygène en association avec l'utilisation de benzoquinone (Schéma 33). La méthodologie mise au point en système intramoléculaire (**A**) sur des composés de type dione a ensuite été étendue à une version intermoléculaire (**B**) et la sélectivité en faveur du composé linéaire est totale.

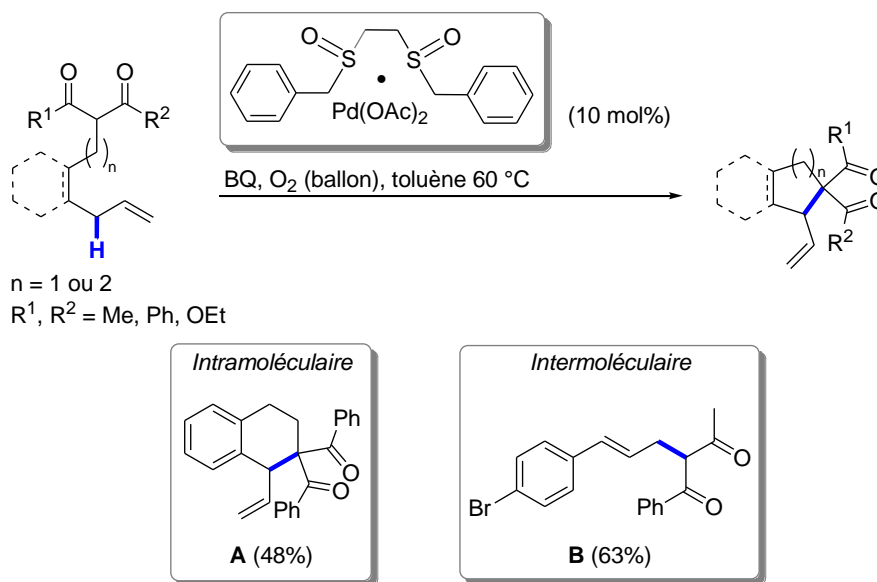


Schéma 33. Conditions optimisées et champ d'application de la réaction d'alkylation de liaisons C-H allyliques développée par Z.-J. Shi *et coll.*

<sup>44</sup> S. Lin, C.-X. Song, G.-X. Cai, W.-H. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901-12903

## 1.4 Métallation dirigée *via* une première étape d'addition oxydante

L'addition oxydante d'une liaison C(sp<sup>3</sup>)-H-X sur un complexe métallique forme une espèce qui peut engendrer une activation C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire formant ainsi un palladacycle intermédiaire. Ce palladacycle peut subir plusieurs transformations pour conduire à la formation de composés cycliques *via* une étape d'insertion ou d'élimination réductrice, ou à la formation d'oléfines *via* une étape de β-H élimination. Des hydrocarbures fonctionnalisés peuvent également être obtenus *via* une étape de transmétallation (Schéma 34).

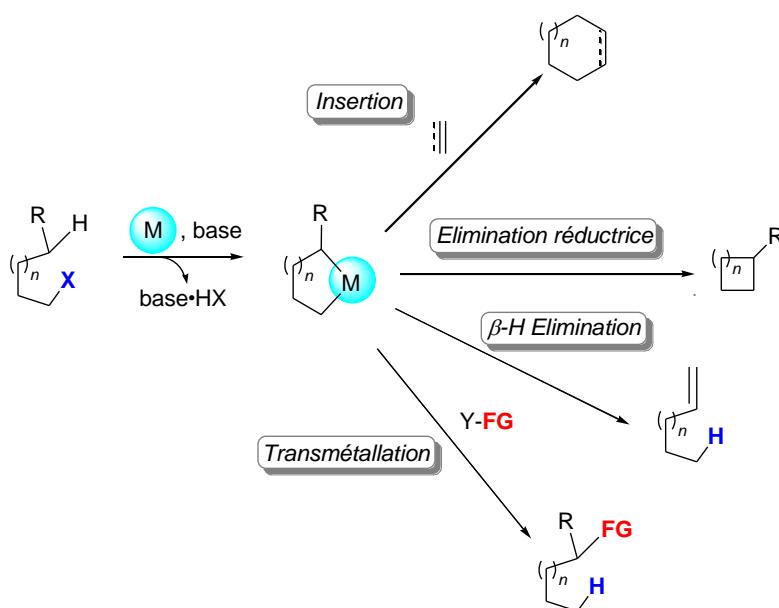


Schéma 34. Représentation schématique d'une métallation dirigée par une étape d'addition oxydante

Les réactions développées par notre laboratoire dans ce domaine seront détaillées dans le paragraphe 2 page 71.

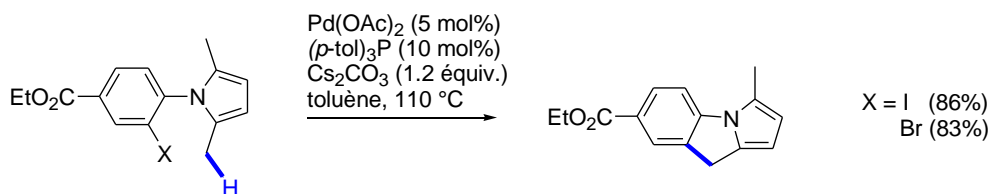
### 1.4.1 Réactions de cyclisation

#### 1.4.1.1 Dérivés du pyrrole

Le groupe de Paul Knochel a développé il y a quelques années une méthodologie permettant la formation d'hétérocycles azotés par fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H en position benzylique sur un pyrrole, catalysée par le palladium (0).<sup>45, 46</sup> Les conditions optimisées sont représentées sur la figure suivante :

<sup>45</sup> H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465

<sup>46</sup> H. Ren, Z. Li, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433



Équation 7. Conditions optimisées utilisées pour la méthodologie de fonctionnalisation  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  en position benzylique d'un pyrrole (P. Knochel *et coll.*)

Le mécanisme proposé fait intervenir un palladacycle à 6 chaînons formé par la coupure intramoléculaire d'une liaison  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ . Cet intermédiaire subit ensuite une élimination réductrice pour donner le composé tricyclique (C) et générer le  $\text{Pd}(0)$  qui peut alors être réengagé dans un nouveau cycle catalytique (Schéma 35).

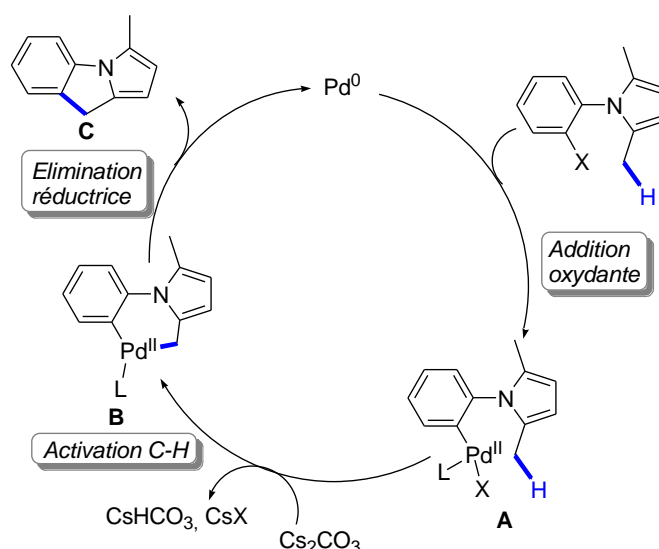


Schéma 35. Mécanisme proposé pour la fonctionnalisation  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  en position benzylique d'un pyrrole (P. Knochel *et coll.*)

Les résultats obtenus dépendent très largement du substrat. Tout d'abord, les groupements électro-attracteurs du noyau phényle (esters, nitrile, cétone, aldéhyde, nitro) (A, Schéma 36) sont compatibles, toutefois les rendements obtenus sont variables, tandis que les groupements électro-donneurs tels que les amines ne sont pas tolérés. La méthode est limitée à la fonctionnalisation de groupements méthyles benzyliques. Ainsi, la fonctionnalisation des groupements éthyles n'est pas possible (A). Lorsqu'un groupement phényle est présent en position *ortho* du pyrrole, l'activation aura lieu préférentiellement sur ce noyau (activation  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ ) plutôt que sur la position méthyle en *ortho'* et ce malgré la formation d'un palladacycle à 8 chaînons. Ainsi, lorsque le phényle de départ est dihalogéné, moyennant un temps de réaction plus long, deux activations  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  et  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  peuvent être réalisées dans un même pot (B). Des *N*-acylpyrroles aromatiques et non aromatiques ont également été engagés avec succès dans la réaction donnant ainsi un accès direct à des hétérocycles originaux (C et D) (Schéma 36).



*Conditions réactionnelles:* Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), (*p*-tol)<sub>3</sub>P (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 équiv.), toluène, 110 °C

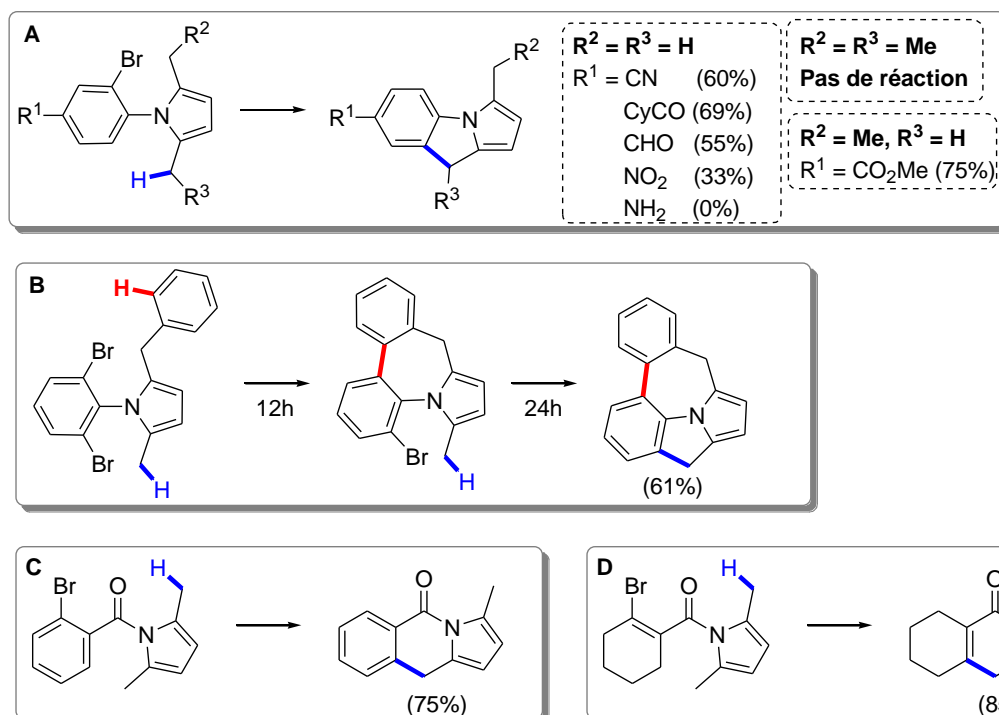
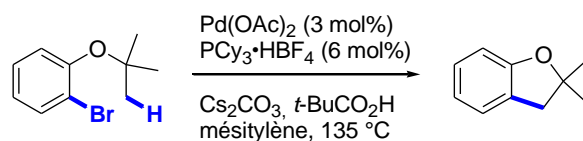


Schéma 36. Rappel des conditions réactionnelles utilisées et champ d'application de la réaction de fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H en position benzylique d'un pyrrole (P. Knochel *et coll.*)

#### 1.4.1.2 Dérivés du furane

D'autres travaux portant sur la formation de composés polycycliques par activation C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire ont été développés notamment par le groupe de Keith Fagnou qui a rapporté la synthèse de 2,2-dialkyldihydrofuranes.<sup>47</sup> Dans les conditions optimisées la réaction est réalisée dans un solvant apolaire (le mésitylène) en présence d'une base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et d'un additif (l'acide pivalique) (Équation 8).



Équation 8. Conditions réactionnelles optimisées pour la formation de 2,2-dialkyldihydrofuranes par activation C(sp<sup>3</sup>)-H (K. Fagnou *et coll.*)

Ces résultats d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H dans un solvant apolaire font suite à une étude de réactions d'arylation du benzène dans des conditions similaires développées par le même groupe.<sup>48, 49</sup> De cette

<sup>47</sup> M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571

<sup>48</sup> Lafrance M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497

<sup>49</sup> M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756

étude, ressortent des informations concernant le mécanisme d'activation C-H qui sont en accord avec les travaux de Feliu Maseras et Antonio Echavarren.<sup>50, 51</sup>

Le ligand anionique, qui n'est autre que la base employée, est impliqué directement dans la coupure de la liaison C-H. Ce résultat a d'ailleurs été confirmé lors de l'étude mécanistique de formation des benzocyclobutènes dans notre laboratoire par des calculs DFT.<sup>52</sup> Le groupe de Fagnou a développé un cocatalyseur palladium-acide pivalique qui permet d'obtenir d'excellents résultats en arylation directe. Des observations expérimentales et des calculs théoriques permettent de mettre en évidence le rôle de l'acide pivalique en tant qu'agent clef permettant d'abaisser la barrière énergétique nécessaire à la coupure de la liaison C-H. Une réaction acide base a lieu entre le carbonate de césium, insoluble dans le solvant de la réaction, et l'acide pivalique. C'est le pivalate formé qui va aider à l'étape d'activation C-H. Les calculs montrent que l'étape de palladation et celle de déprotonation sont concertées et que la déprotonation a lieu dans la sphère de coordination du métal. L'état de transition est stabilisé par des interactions agostiques à trois centres (Figure 3).

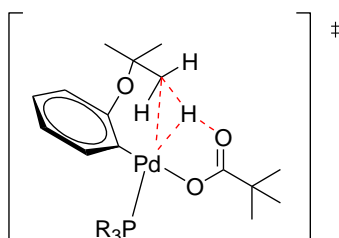


Figure 3. Intermédiaire proposé pour l'étape de coupure de la liaison C-H

Cette nouvelle méthodologie a donc été appliquée à la synthèse de 2,2-dialkyldihydrobenzofuranes en série C(sp<sup>3</sup>). La méthode de la cocatalyse palladium-acide pivalique permet d'obtenir les produits désirés avec d'excellents rendements. Les substituants sur le noyau phényle peuvent être variés. En effet, de bons résultats sont obtenus avec des groupements électroattracteurs : nitro, nitrile, fluor, ou électro-donneurs : méthyle, méthoxy (**A**) (Schéma 37). Une sélection exclusive en faveur de l'activation des groupements méthyles par rapport à des carbones secondaires est observée, et ce même dans le cas d'une compétition méthyle / CH<sub>2</sub> benzylique où les hydrogènes sont pourtant plus acides (**B**). Ce type de réactivité est caractéristique d'une coupure de la liaison C-H dans la sphère de coordination interne du métal.<sup>12</sup> Ici encore, la fonctionnalisation est préférentielle sur un groupement aromatique par rapport à un groupement méthyle ce qui illustre la meilleure réactivité des liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H (**C**).

<sup>50</sup> D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067

<sup>51</sup> D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886

<sup>52</sup> M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166

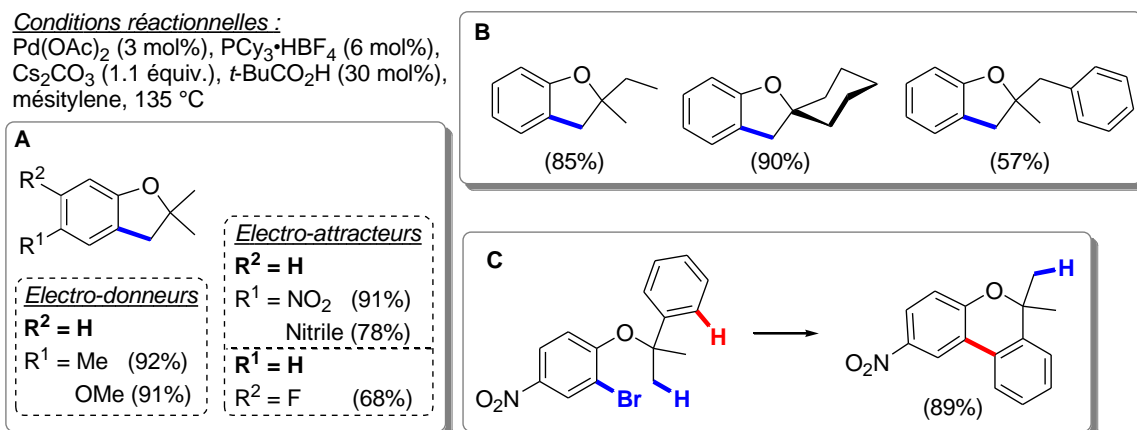


Schéma 37. Rappel des conditions réactionnelles optimisées utilisées pour la formation de 2,2-dialkyldihydrofuranes par activation C(sp<sup>3</sup>)-H et champ d'application de la réaction (K. Fagnou *et coll.*)

### 1.4.1.3 Dérivés d'indoles

Peu de temps après ces résultats, le groupe d'Hiroaki Ohno décrit la synthèse d'indolines dans des conditions réactionnelles similaires.<sup>53</sup> Cette stratégie permet l'utilisation d'aryles substitués par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (A), mais également des hétérocycles (B). L'activation C-H peut être réalisée sans assistance d'un carbone quaternaire en α (C) et est réalisable sur des carbones secondaires moyennant une légère augmentation du temps de réaction (Schéma 38).

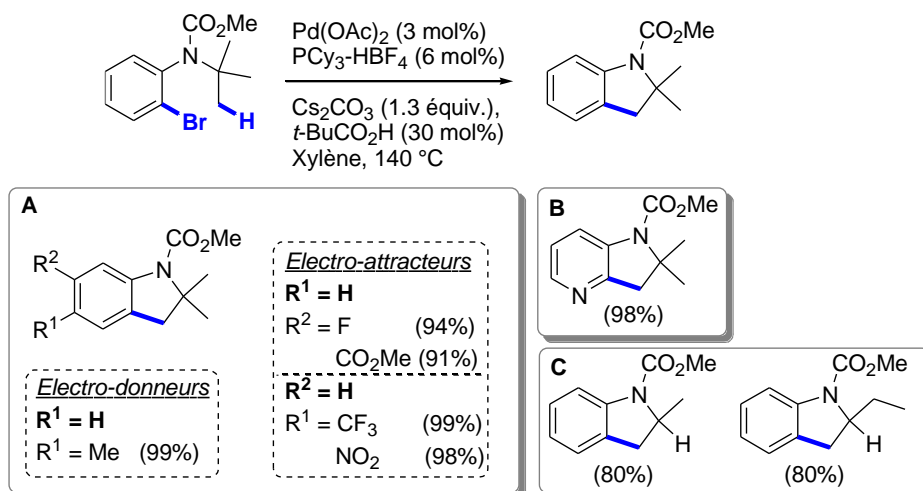
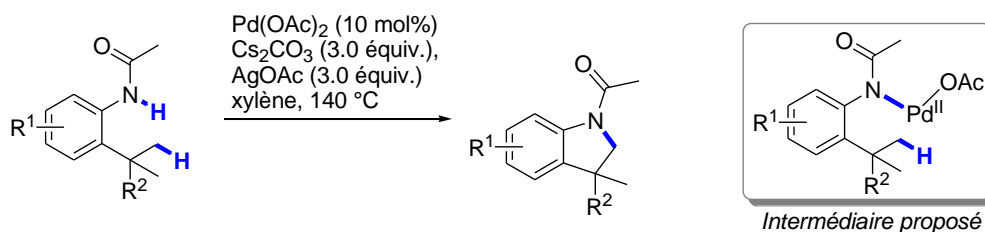


Schéma 38. Conditions réactionnelles optimisées utilisées pour la synthèse d'indolines par activation C(sp<sup>3</sup>)-H et champ d'application de la réaction (H. Ohno *et coll.*)

Le mécanisme décrit est le même que celui rapporté par Keith Fagnou et présenté sur le Schéma 35 avec un intermédiaire du même type que celui représenté sur la Figure 3.

<sup>53</sup> T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762

Plus récemment Franck Glorius a mis au point une méthodologie permettant la synthèse d'indolines *via* un processus différent.<sup>54</sup> Les conditions optimisées sont représentées sur l'équation suivante :



Équation 9. Conditions optimisées utilisées pour la synthèse d'indolines par activation C(sp<sup>3</sup>)-H par F. Glorius *et coll.*

L'acétanilide de départ est un groupement directeur qui se coordine facilement au catalyseur palladium(II) en remplaçant un des ligands acétate pour former ainsi l'intermédiaire proposé (Équation 9) qui est à l'origine de l'activation de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H. L'élimination réductrice permet ensuite la formation du produit attendu. Une autre voie est cependant possible où l'étape d'élimination réductrice serait précédée d'une étape conduisant à un intermédiaire palladium(IV) par acétoxylation grâce à AgOAc. L'étape finale d'élimination réductrice serait alors facilitée. La réaction est compatible avec un très large éventail d'aromatiques substitués en position *para* par des groupements électroattracteurs (esters, **A**) ou donneurs (methoxy, **B**) et des groupements relativement sensibles (acétals, éthers silylés par exemple **C**) (Schéma 39).

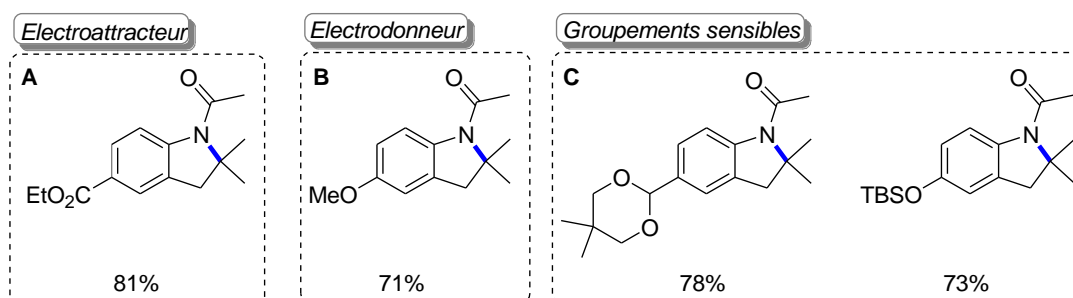
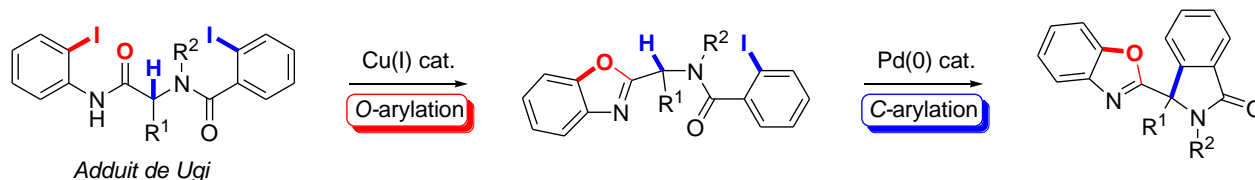


Schéma 39. Champ d'application de la réaction permettant la synthèse d'indolines par activation C(sp<sup>3</sup>)-H (F. Glorius *et coll.*)

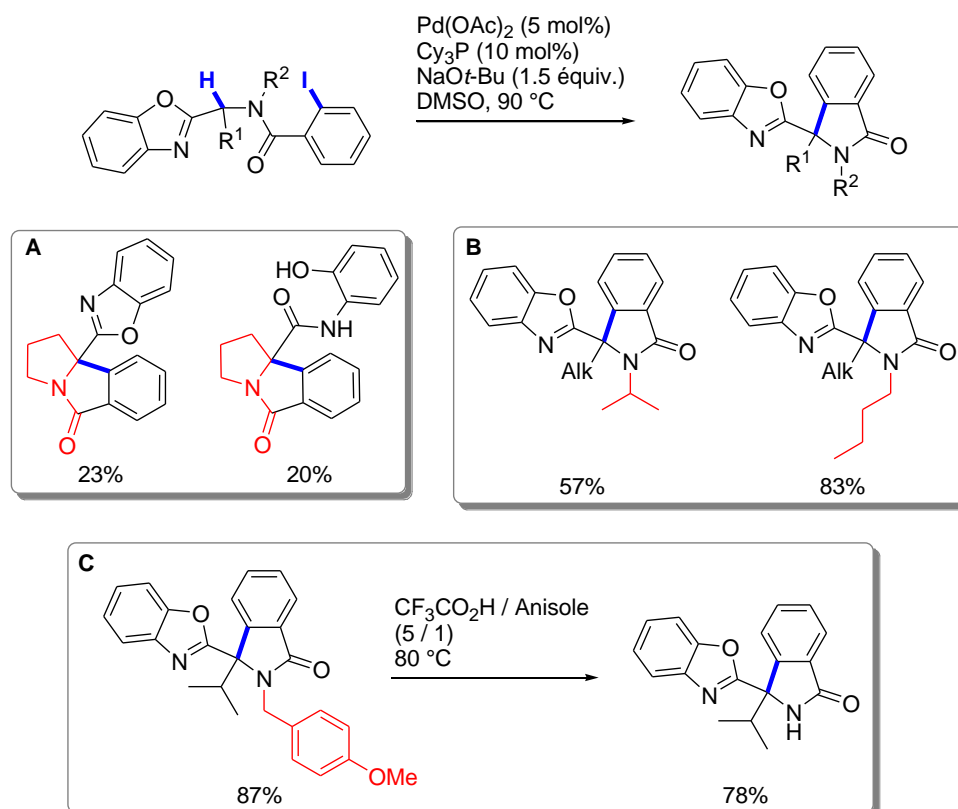
L'équipe de Jieping Zhu a développé une méthode de *C*-arylation directe intramoléculaire de méthylènebenzoxazole. Le substrat de départ est un produit de la réaction de Ugi possédant deux unités iodures d'aryle permettant deux arylations séquentielles intramoléculaires (*O*- puis *C*-arylation) aboutissant à la synthèse de 3-benzoxazolyloindolinones fonctionnalisées (Schéma 40).<sup>55</sup>

<sup>54</sup> J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892-6895

<sup>55</sup> A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603

Schéma 40. Arylations séquentielles sur un adduit de Ugi (J. Zhu *et coll.*)

Les conditions optimisées de l'étape de C-arylation sont rapportées sur le Schéma 41 et permettent d'obtenir les produits désirés avec des rendements allant de 20 à 83%. Dans le cas du dérivé benzoxazole de la proline, une hydrolyse partielle du produit conduit à un mélange (A). L'azote de la fonction amide peut être substitué par différents groupements tels que isopropyle, *n*-butyle (B), ou encore *para*-méthoxybenzyle qui peut être coupé pour aboutir à l'isoindolinone libre (C). Les variations possibles des substituants au niveau du carbone activé sont plus difficiles. En effet les groupements de type alkyles sont tolérés (isopropyle, *n*-propyle ou *n*-hexane) mais la présence d'un simple hydrogène ou d'un groupement phényle (induisant pourtant une augmentation de l'acidité du proton activé) aboutit seulement à une dégradation du produit de départ.

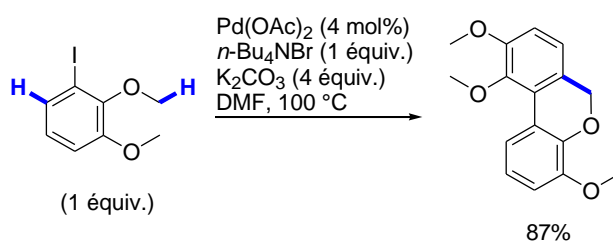
Schéma 41. Conditions optimisées utilisées pour la C-arylation d'adduits de Ugi et champ d'application de la réaction (J. Zhu *et coll.*)

## 1.4.2 Réactions domino mettant en jeu une étape d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H

Des métallacycles formés par activation C(sp<sup>3</sup>)-H peuvent être impliqués dans des procédés domino.

### 1.4.2.1 Exemples pionniers

En 1992, Gerald Dyker présente la première activation C(sp<sup>3</sup>)-H sur le groupement méthoxy d'un anisole conduisant à la synthèse de dibenzopyranes par un procédé domino impliquant deux molécules de substrat (Équation 10).<sup>56, 57</sup>



Équation 10. Dimérisation du 1-iodo-2,3-diméthoxybenzène catalysée par le palladium (Dyker)

Le mécanisme de cette réaction n'est pas trivial et il met en jeu des intermédiaires métallacycles à 5 et 7 chaînons de type **A** et **B** (Figure 4).

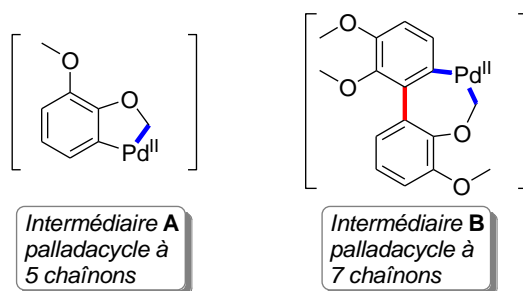


Figure 4. Intermédiaires possibles de la réaction domino de dimérisation du 1-iodo-2,3-diméthoxybenzène par activation C-H catalysée par le palladium (Dyker)

Un procédé analogue, conduisant à des benzocyclobutènes par fonctionnalisation d'un groupement *t*-Bu est possible dans des conditions similaires.<sup>58</sup> Ce procédé domino permet le couplage de deux motifs aryles, soit identiques, soit différents (Schéma 42).

<sup>56</sup> G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1023-1025

<sup>57</sup> G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *127*, 739-742

<sup>58</sup> G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105

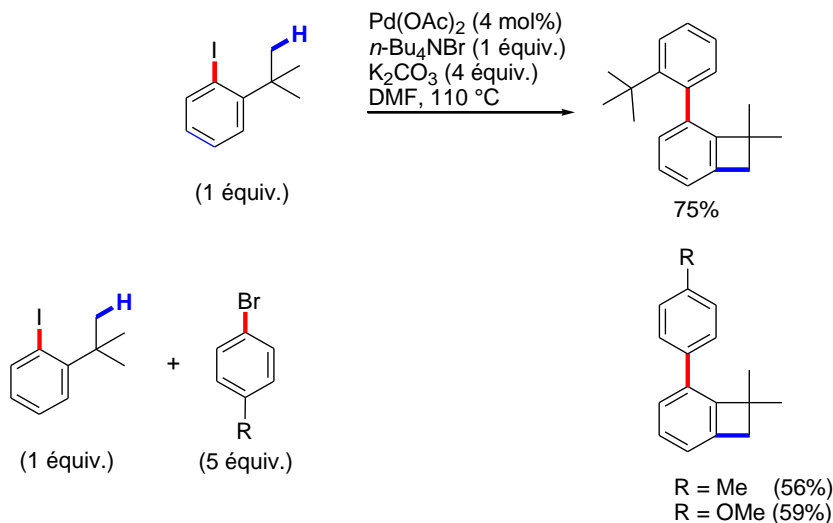


Schéma 42. Accès à des benzocyclobutènes par fonctionnalisation intramoléculaire de liaisons C-H (Dyker)

Ultérieurement, Marta Catellani a montré que la réaction du 2,6-diméthylidobenzène avec le norbornène en présence d'une base et d'une quantité catalytique de palladium(II) conduit à un produit majoritaire polycyclique **A** incorporant une unité d'aryle et deux unités norbornènes (Schéma 43).<sup>59</sup> L'intérêt synthétique de cette méthode est cependant limité par la formation d'un sous-produit **B** en quantité non négligeable.

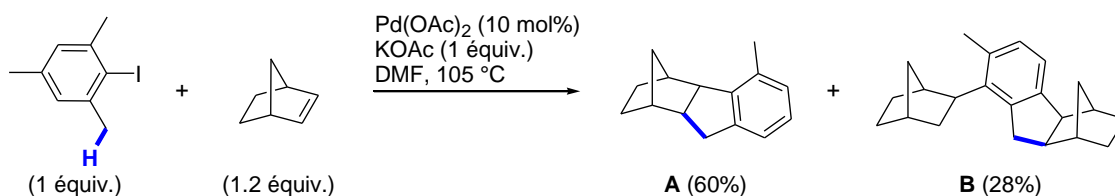


Schéma 43. Réaction domino arylation/cyclisation par fonctionnalisation C-H (M. Catellani *et coll.*)

Le mécanisme proposé implique la coupure d'une liaison C(sp<sup>3</sup>)-H benzylique pour former un palladacycle à 6 chaînons qui évolue soit par élimination réductrice (formation de **A**) soit par réouverture puis nouvelle insertion du norbornène (formation de **B**) (Schéma 44).

<sup>59</sup> M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Comm.* **2000**, 2003-2004

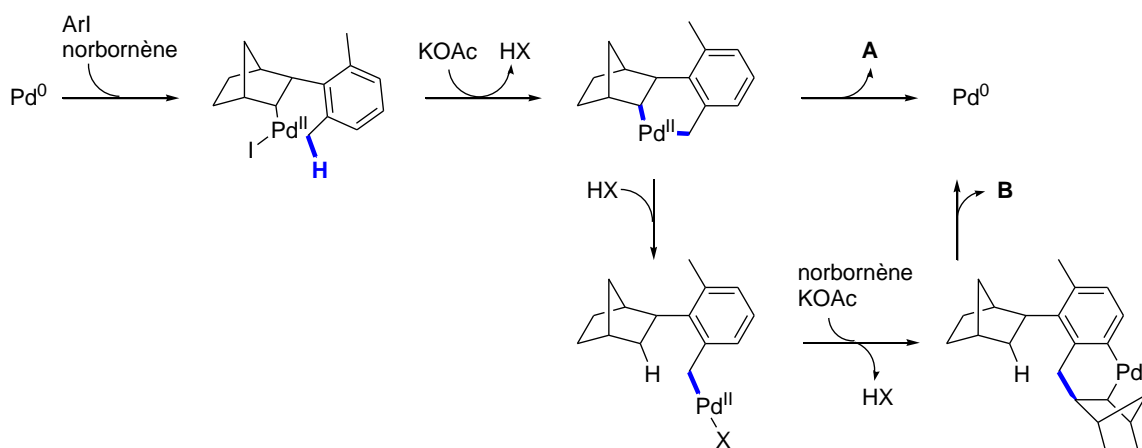
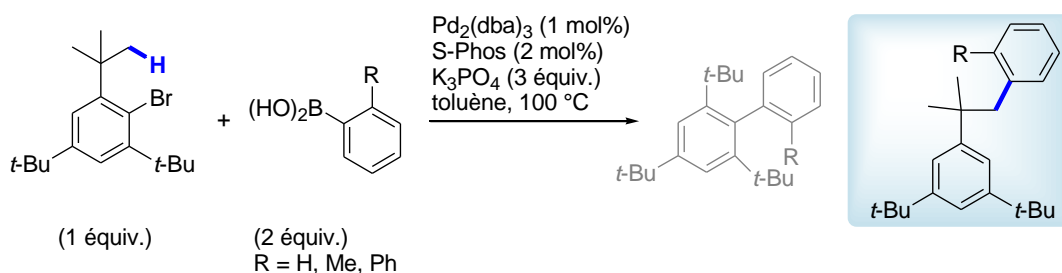


Schéma 44. Mécanisme mis en jeu lors de la réaction domino arylation/cyclisation par fonctionnalisation C-H (M. Catellani *et coll.*)

#### 1.4.2.2 *Transmétallation avec un acide boronique*

Cette ouverture du palladacycle intermédiaire a été également observée et mise à profit par le groupe de Buchwald. La transformation considérée met en jeu une réaction domino activation C(sp<sup>3</sup>)-H / couplage de Suzuki-Miyaura.<sup>60</sup> Dans cette étude, le but était de démontrer l'efficacité du nouveau ligand S-Phos dans le couplage de Suzuki-Miyaura en tant que ligand général permettant de coupler tout type d'aryles : hétéroaromatiques, électroniquement riches ou pauvres et encombrés stériquement. En espérant repousser la limite du degré d'encombrement stérique des substrats de départ, le couplage de Suzuki est alors réalisé sur des bromures d'aryle encombrés en position *ortho*, *ortho'* et *para* par des groupements *tert*-butyles. Les produits ainsi obtenus ne sont pas ceux issus d'un couplage direct entre le bromure d'aryle et l'acide boronique, mais des composés fonctionnalisés sur un des deux groupements *tert*-butyles en position *ortho* (Équation 11).



Équation 11. Conditions réactionnelles utilisées pour la réaction domino activation C(sp<sup>3</sup>)-H / couplage de Suzuki-Miyaura (S. Buchwald *et coll.*)

Le mécanisme proposé pour la formation de ce composé est le suivant (Schéma 45) :

<sup>60</sup> T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685-4696



Après une étape d'addition oxydante, le complexe de palladium (II) (**A**) formé conduit à la formation d'un palladacycle à 5 chaînons (**B**) via l'abstraction d'un des hydrogènes d'un groupement *tert*-butyle par activation C(sp<sup>3</sup>)-H. Une espèce alkyllpalladium est ensuite générée par protonation de la position C(sp<sup>2</sup>). Cet intermédiaire subit une étape de transmétallation avec l'acide boronique et conduit ainsi, par élimination réductrice, au composé observé.

Ce mécanisme explique la formation exclusive du produit arylé en position C(sp<sup>3</sup>) et les rendements observés sont excellents (de 95 à 99%). La formation de produits secondaires est certainement évitée du fait de l'absence d'hydrogène en β sur l'intermédiaire **C**.

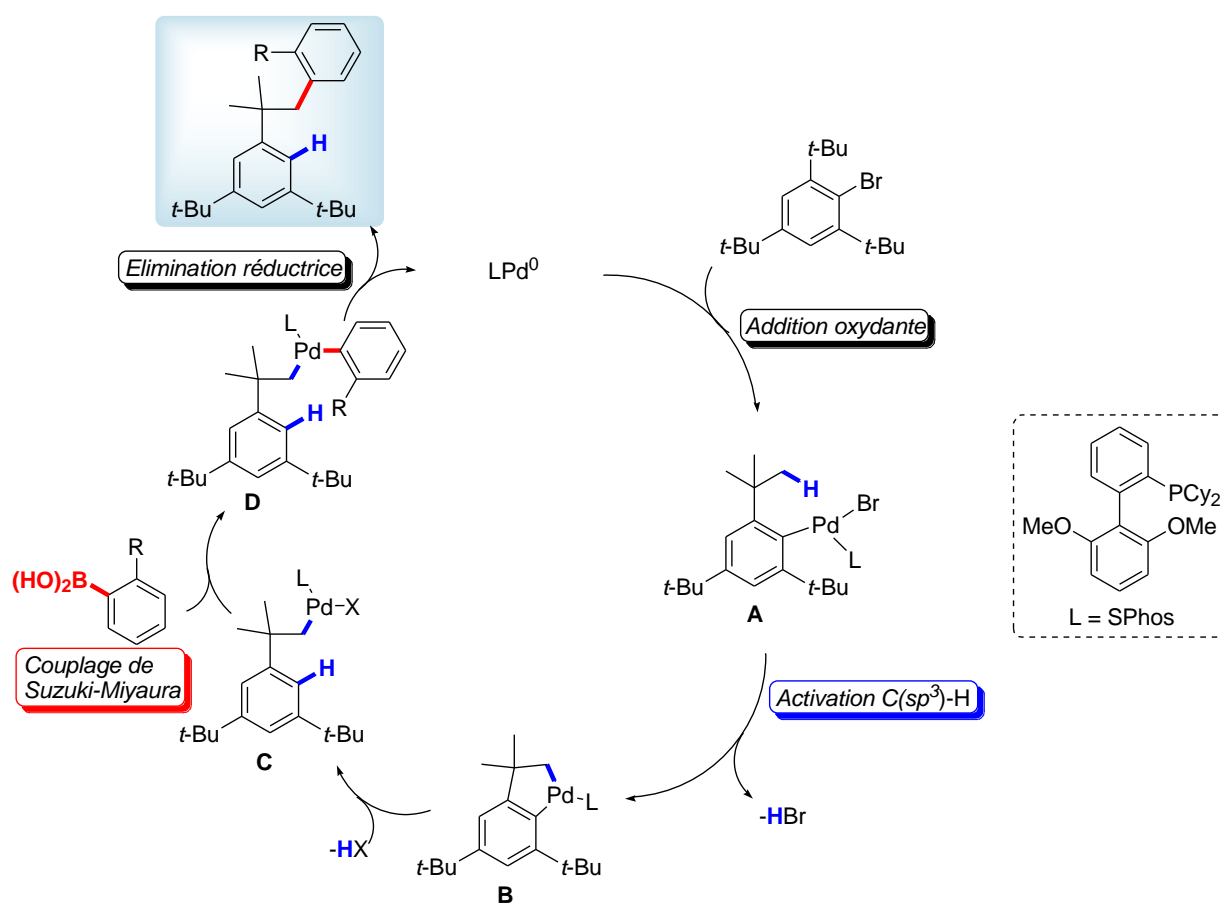


Schéma 45. Mécanisme proposé pour la réaction domino activation C(sp<sup>3</sup>)-H / couplage de Suzuki-Miyaura (S. Buchwald *et coll.*)

#### 1.4.2.3 Transmétallation avec un organomagnésien

Plus récemment, Qiao-Shen Hu s'est intéressé au couplage de 1,2-dihalobenzène avec des organomagnésiens. Les premiers résultats ont montré qu'après une première étape de couplage croisé entre le 1,2-dibromobenzène, ou le 1,2-diiodobenzène, et un réactif de Grignard encombré stériquement, l'intermédiaire obtenu pouvait subir une étape d'activation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H

catalysée au palladium avant de subir une cyclisation.<sup>61</sup> La base employée pour l'étape d'activation C-H est alors le réactif de Grignard lui-même, mis en excès. Cette méthode permet un accès direct à des fluorènes substitués.

Une étude visant à optimiser les conditions réactionnelles a montré que l'utilisation d'un ligand (phosphine ou NHC) était superflu suggérant la formation d'un intermédiaire réactionnel de type aryne associé au palladium. En partant de cette hypothèse, la réaction a pu être étendue avec succès à un éventail plus large d'aryles possédant d'autres groupements partants tels que tosyloxy ou un atome de chlore en *ortho* de l'halogène (brome ou iode). Les résultats de cette étude sont représentés dans le Schéma 46.<sup>62</sup> Dans le cas où l'aryle porte un groupement  $R^1 \neq H$ , l'aryne intermédiaire obtenu n'est pas symétrique et deux régioisomères **A** et **B** sont obtenus dans des proportions variables. Des études mécanistiques ont ensuite été menées par le groupe afin de vérifier l'hypothèse de cet aryne intermédiaire.<sup>63</sup>

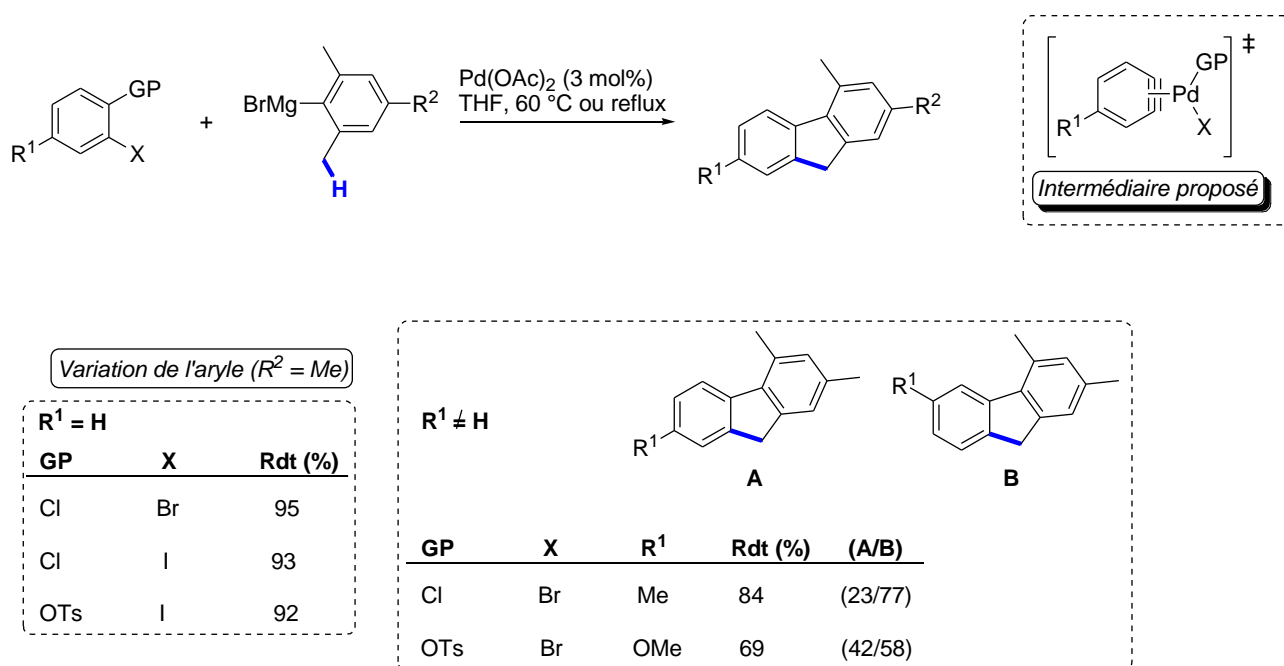


Schéma 46. Conditions réactionnelles optimisées utilisées pour la réaction d'activation C-H mettant en jeu une étape de transmétallation avec un organomagnésien (Q.-S. Hu *et coll.*)

Cette méthodologie a ensuite été appliquée aux alcynes qui remplacent alors le benzène dihalogéné permettant ainsi de synthétiser des indènes substitués.<sup>64</sup> La méthodologie est quasiment identique à celle utilisée précédemment puisque le réactif de Grignard effectue une transmétallation avec le

<sup>61</sup> C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292

<sup>62</sup> C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060

<sup>63</sup> C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2537-2552

<sup>64</sup> C.-G. Dong, P. Yeung, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366

palladium complexé à l'alcyne (Schéma 47). Après une étape de carbopalladation puis de cyclisation par activation C-H le produit désiré est obtenu. L'ajout d'un additif oxydant (1,2-dibromoéthane) permet d'obtenir d'excellents rendements quels que soient les substituants de l'alcyne (phényle, methoxy ou alkyle).

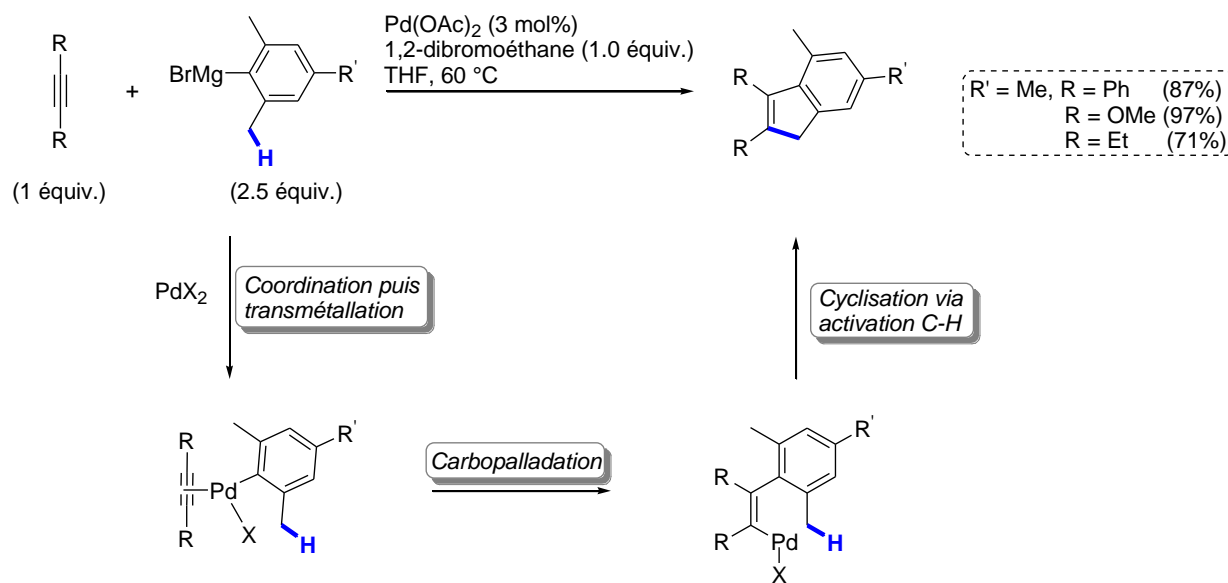


Schéma 47. Application aux alcynes de la méthodologie développée par Q. S. Hu *et coll.*

#### 1.4.2.4 Formation de cyclopropanes

Des structures originales tricycliques incluant un cyclopropane ont été obtenues par Paul Knochel par une séquence de réactions domino carbopalladation / activation C-H intramoléculaire.<sup>65</sup> Le groupe cherchait à réaliser la synthèse de nouveaux ligands et avait mis en œuvre une stratégie qui visait à piéger un complexe de palladium intermédiaire par un nucléophile. Cependant, au lieu d'effectuer l'attaque nucléophile attendue, une activation C-H a été observée pour conduire à la formation d'un palladacycle à 4 chaînons (Schéma 48), ce qui est assez remarquable pour être noté. Les conditions ont alors été optimisées pour être appliquées à la synthèse d'hétérocycles avec des rendements modestes. Il est intéressant de noter que dans ce cas l'activation C-H est plus rapide que la  $\beta$ -H élimination et a lieu régiosélectivement sur le carbone le plus encombré stériquement. Cet effet serait dû à un effet Thorpe-Ingold du groupement diphenylphosphino (Équation 12).

<sup>65</sup> F. Liron, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4943-4946

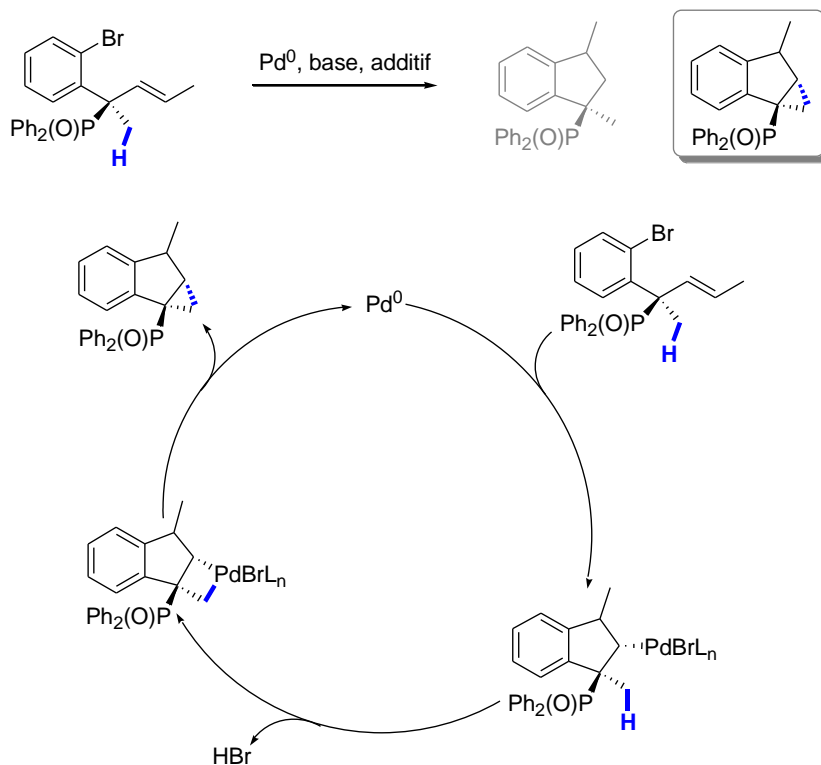
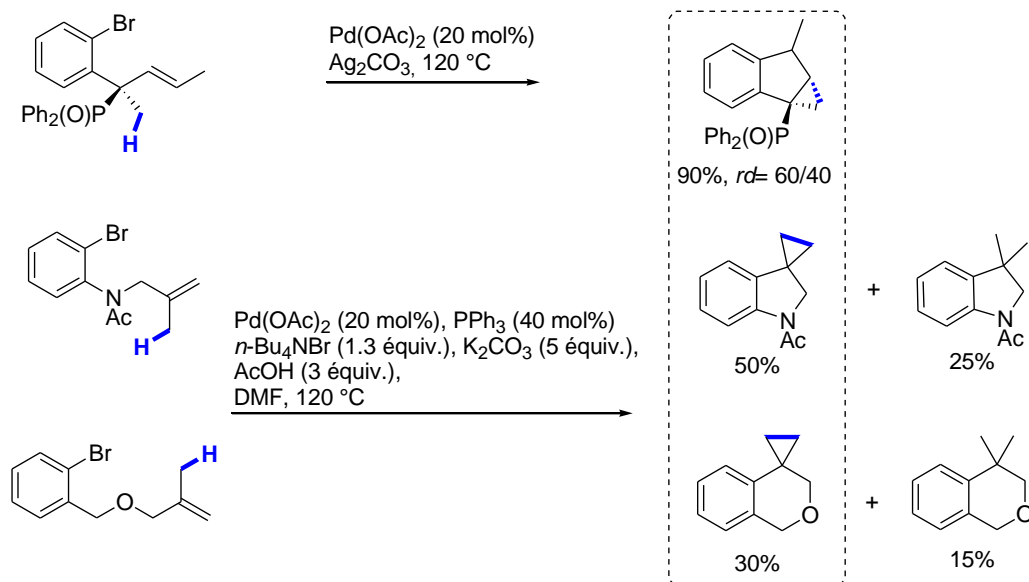
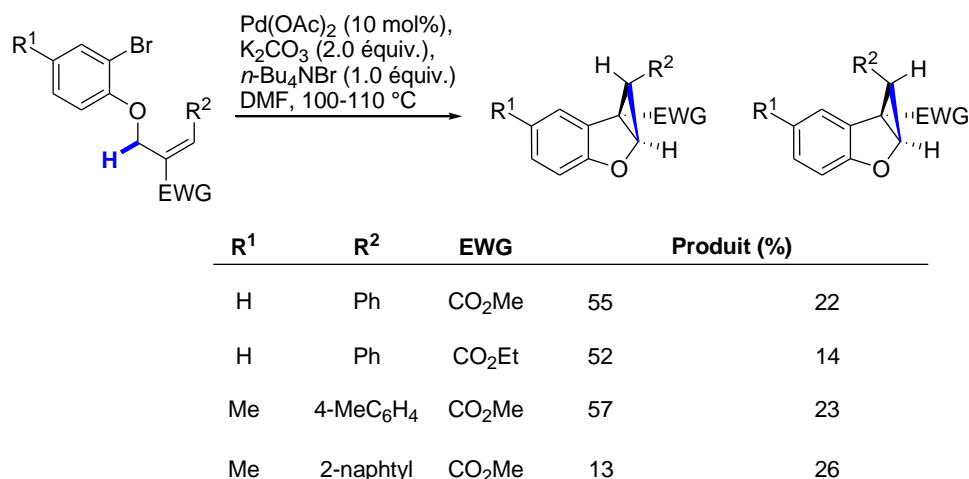


Schéma 48. Mécanisme proposé pour la séquence de réactions domino carbopalladation/activation C-H intramoléculaire (P. Knochel *et coll.*)



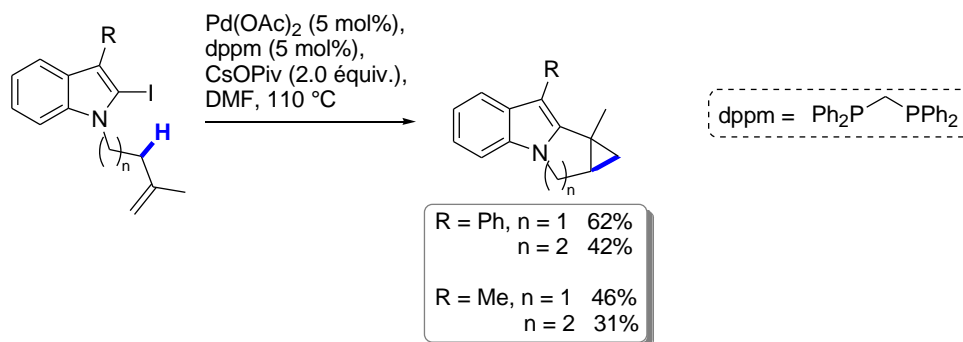
Équation 12. Conditions réactionnelles utilisées pour la séquence de réactions domino carbopalladation/activation C-H intramoléculaire et champ d'application de la réaction (P. Knochel *et coll.*)

Des benzofurocyclopropanes ont également été obtenus par un mécanisme faisant également intervenir un palladacycle à 4 chaînons par le groupe de Jae Nyoung Kim.<sup>66</sup> Les conditions utilisées conduisent à la formation du produit désiré sous la forme de deux diastéréoisomères. Les résultats sont détaillés sur le Schéma 49.



**Schéma 49.** Conditions réactionnelles optimisées utilisées pour la réaction de formation de benzofurocyclopropanes et résultats (J. N. Kim *et coll.*)

Plus récemment le groupe de Richard Larock a mis au point une stratégie permettant la synthèse de cyclopropapyrrolo[1,2-*a*]indoles.<sup>67</sup> Cette méthodologie procède selon un mécanisme identique à ceux décrits précédemment et n'est applicable pour le moment qu'aux noyaux indoliques (Schéma 50).



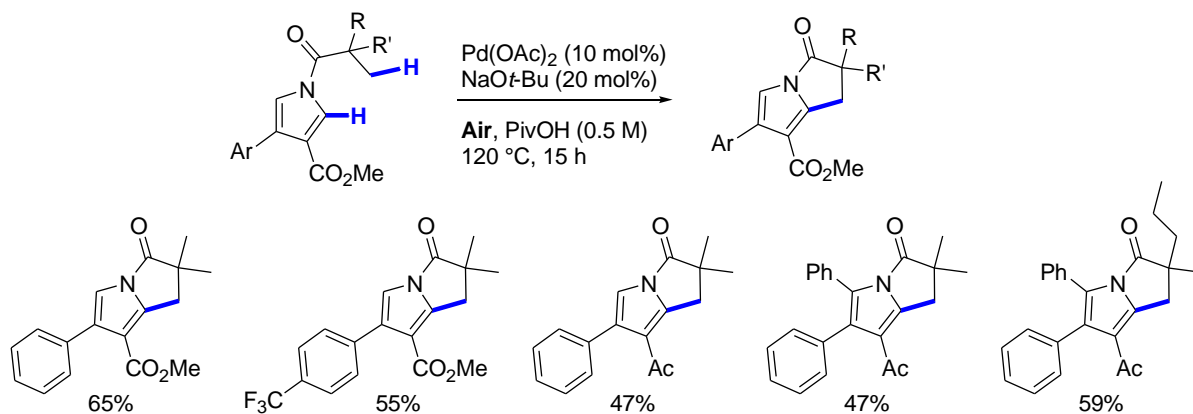
**Schéma 50.** Conditions optimisées utilisées pour la synthèse de cyclopropapyrrolo[1,2-*a*]indoles (R. Larock *et coll.*)

<sup>66</sup> H. S. Kim, S. Gowrisankar, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3858-3861

<sup>67</sup> Q. Huang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7235-7238

1.4.2.5 Réaction domino activation C(sp<sup>2</sup>-H) / C(sp<sup>3</sup>-H)

Après une étude préliminaire sur des réactions en cascade C(sp<sup>2</sup>)-H / C(sp<sup>2</sup>)-H entre un indole et un aryle simple,<sup>68</sup> le groupe de Keith Fagnou a décrit récemment une nouvelle réaction domino activation C(sp<sup>2</sup>)-H / activation C(sp<sup>3</sup>)-H entre un pyrrole et un substituant méthyle non-activé catalysée par le palladium (II) (Schéma 51).<sup>69</sup>



**Schéma 51. Conditions optimisées pour la réaction domino activation C(sp<sup>2</sup>)-H / activation C(sp<sup>3</sup>)-H développée par K. Fagnou *et coll.* et champ d'application de la réaction.**

La réaction est efficace uniquement sur les pyrroles substitués à la fois par un groupement aromatique (substitué ou non) et par un groupement électroattracteur (ester ou cétone), ce qui limite considérablement la stratégie. Une sélectivité de l'activation C-H est observée : les hydrogènes portés par des groupements méthyles sont favorisés par rapport à ceux portés par des carbones secondaires.

Le palladium est impliqué dans les deux étapes d'activations C-H. Une première palladation réversible du pyrrole donne l'intermédiaire **A** qui subit ensuite l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H donnant le composé voulu *via* la formation d'un palladacycle à 6 chaînons et une étape d'élimination réductrice. L'étape d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H dépend donc du résultat de la première étape d'activation et plusieurs transformations ont lieu dans le même cycle catalytique ce qui définit cette réaction comme réaction « pure domino » (Schéma 52).<sup>70, 71</sup>

<sup>68</sup> D.R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, 316, 1172-1175

<sup>69</sup> B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008**, 27, 4841-4843

<sup>70</sup> G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem* **2002**, 67, 9456-9459

<sup>71</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136

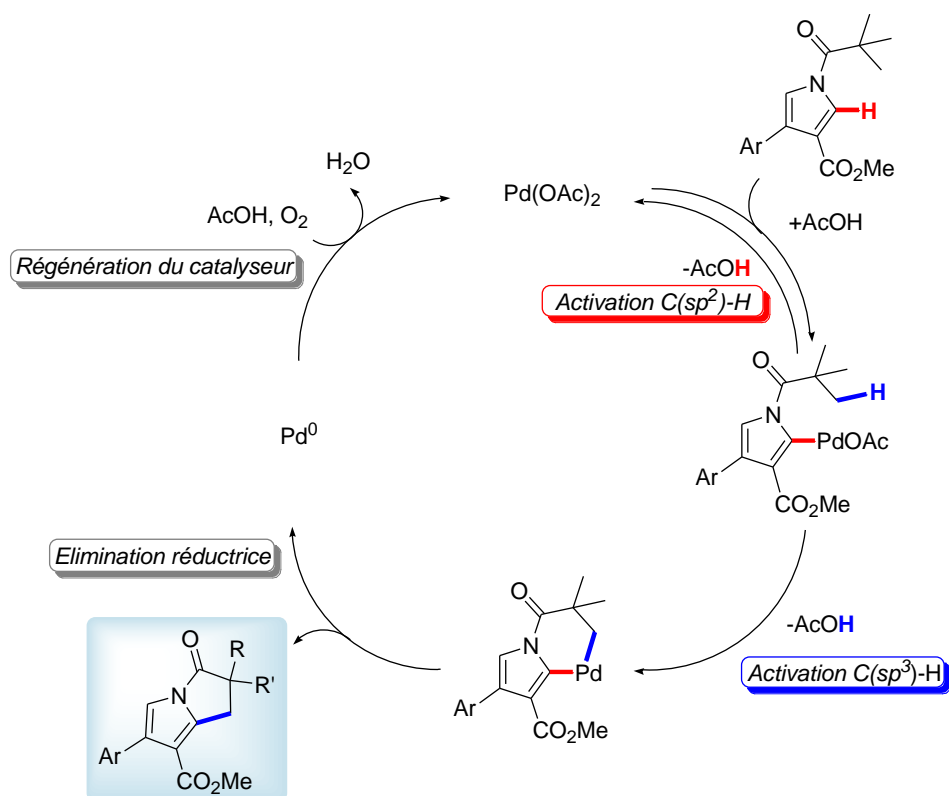


Schéma 52. Mécanisme proposé pour la réaction domino activation C(sp<sup>2</sup>)-H / activation C(sp<sup>3</sup>)-H développée par K. Fagnou *et coll.*

Le palladium (0) formé est réoxydé en palladium (II) par simple action de l'oxygène de l'air. Cette réaction représente un bel exemple de procédé économe en atomes.

## 1.5 Conclusion sur l'étude bibliographique

L'ensemble des résultats issus de la littérature et présentés dans ce chapitre atteste les efforts déployés, souvent récents et couronnés de succès, pour faire de la fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H un outil polyvalent pour la synthèse organique. De nombreuses méthodologies ont été mises au point pour la formation de liaisons C-C. La fonctionnalisation C-H ouvre des perspectives non seulement en proposant de nouvelles déconnexions rétrosynthétiques mais aussi en permettant un accès direct et simple à des produits difficiles à obtenir par des approches plus traditionnelles.

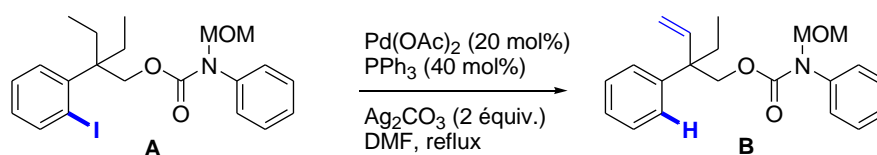
Une partie des travaux de notre laboratoire est inscrite dans le cadre de ces recherches sur l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H dans le but d'élaborer de nouvelles méthodologies puis de les valoriser en les appliquant en synthèse multi-étapes.

## 2 RESULTATS ANTERIEURS OBTENUS AU LABORATOIRE

### 2.1 Premiers résultats

#### 2.1.1 Découverte de la réaction – premières optimisations

Dans le cadre d'une étude menée au laboratoire portant sur des biaryles inspirés de molécules naturelles antimittotiques, la synthèse d'un analogue simplifié du rhazinilame a été entreprise et l'une des stratégies envisagées pour la construction de l'axe biarylique consistait en une arylation directe intramoléculaire à partir du dérivé iodé **A**. Le produit de cyclisation n'a cependant pas pu être isolé : dans les conditions employées, la réaction conduit à un alcène **B**, résultant de la création d'une nouvelle insaturation sur l'un des groupements éthyle portés par le carbone benzylique quaternaire (Équation 13). Cette transformation consiste donc en la fonctionnalisation directe de ce groupement alkyle benzylique.

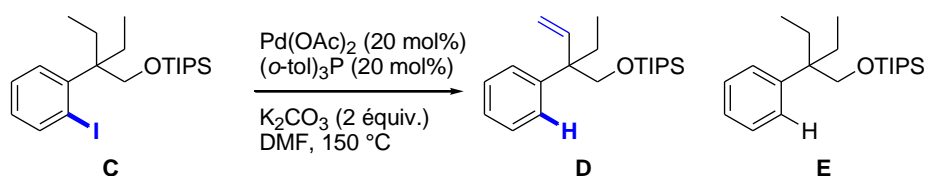


**Équation 13.** Tentative d'arylation directe vers la synthèse d'un analogue du rhazinilame : découverte de la réaction de fonctionnalisation intramoléculaire de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H

Cette réaction inattendue a fait l'objet d'une première optimisation en utilisant le substrat **C** comme modèle.<sup>72</sup> Les différents paramètres de la réaction (source de palladium, phosphine, base et solvant) ont été optimisés pour favoriser la formation de l'oléfine **D** et limiter la formation de **E** issu d'une réaction parasite d'hydrodéhalogénéation. Les conditions optimales consistent en l'utilisation d'une combinaison de Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%) et (*o*-tol)<sub>3</sub>P (20 mol%) comme catalyseur, en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base, dans le DMF à 150 °C. L'oléfine a alors pu être isolée avec un rendement satisfaisant de 82% et le sous produit avec un rendement de 4% (Équation 14).

<sup>72</sup> O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5736-5740





Équation 14. Conditions optimisées au laboratoire pour la réaction de déshydrogénation d'un groupement alkyle benzylique, catalysée par le palladium.

Par la suite le composé **E** sera appelé produit de déhalogénéation.

Le champ d'application de la réaction a ensuite été évalué (Schéma 53) :

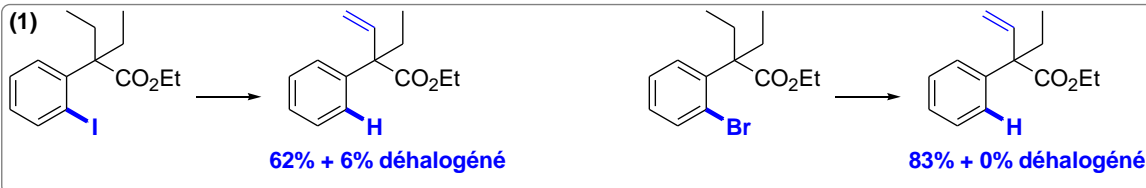
- Les dérivés bromés sont plus efficaces que leurs analogues iodés. L'addition oxydante étant plus facile dans une liaison C-I ce qui induit également un taux de déhalogénéation plus important (1).
- Aucune réaction n'a lieu si le carbone benzylique est tertiaire (2).
- La présence d'un alcool protégé, directement lié au carbone benzylique ne permet pas d'obtenir un bon rendement (3).
- La présence d'un groupement électroattracteur stériquement encombrant semble faciliter la réaction (4).

La nature des substituants alkyles a également été étudiée :

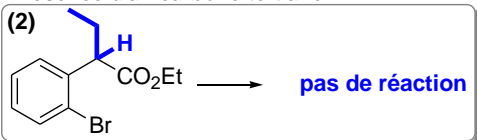
- Un substrat *gem*-diméthyle conduit à la formation d'un benzocyclobutène (5).
- Un substrat symétrique portant des groupements *n*-propyles conduit à la formation de deux isomères (l'un *E*, l'autre terminal) (6).
- Un substrat dissymétrique est fonctionnalisé majoritairement sur la position la moins encombrée, ce qui est caractéristique d'une coupure de la liaison C-H dans la sphère de coordination du métal (7).

**Conditions réactionnelles :** Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mol%), (o-tol)<sub>3</sub>P (20 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 équiv.), DMF, 150 °C

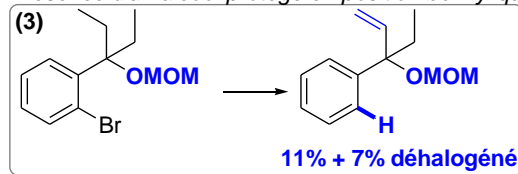
*Iode vs Brome*



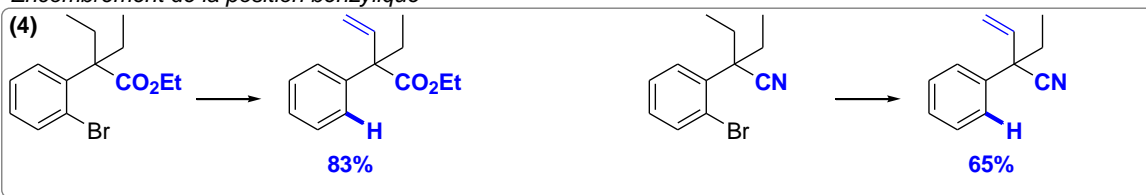
*Présence d'un carbone tertiaire*



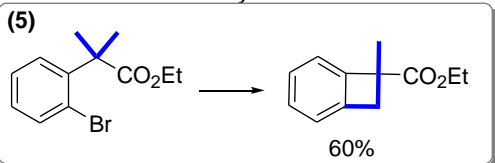
*Présence d'un alcool protégé en position benzylique*



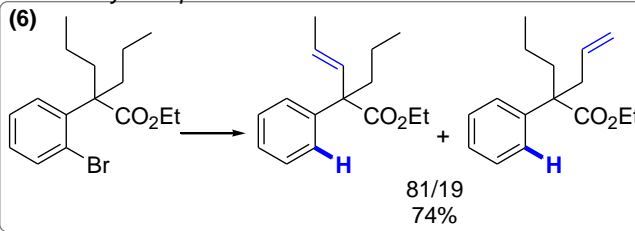
*Encombrement de la position benzylique*



*Formation d'un benzocyclobutène*



*Substrat symétrique*



*Substrats dissymétriques*

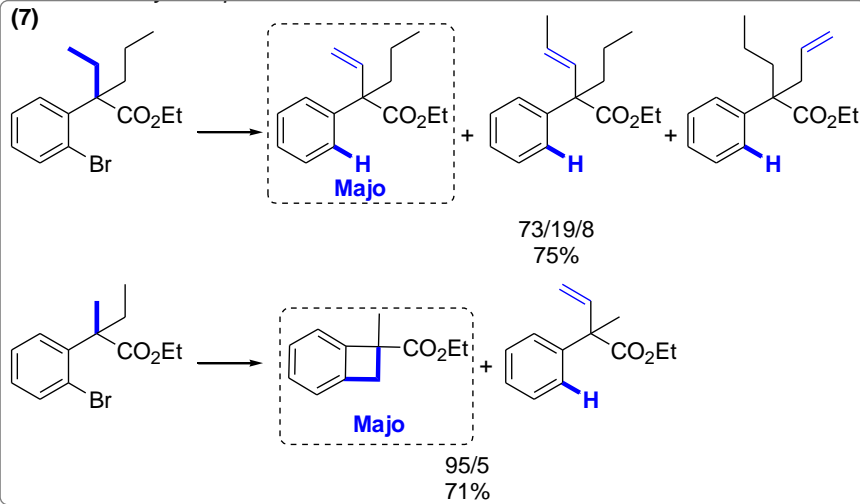
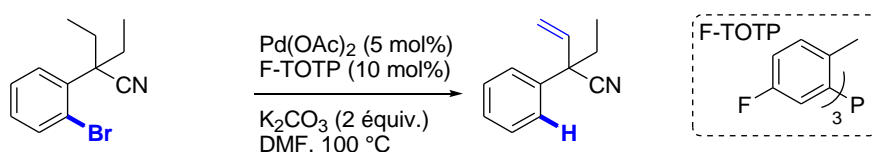


Schéma 53. Fonctionnalisation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H : champ d'application avec le système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/(o-tol)<sub>3</sub>P.

## 2.1.2 Etude sur les oléfines

### 2.1.2.1 Optimisation

Les conditions présentées précédemment sont relativement dures pour une application éventuelle en synthèse. Une seconde optimisation a donc été réalisée afin d'obtenir des conditions plus douces<sup>73</sup> et d'élargir le champ d'application concernant la formation des oléfines et de molécules bi- et tricycliques (Équation 15).



**Équation 15.** Conditions réoptimisées au laboratoire pour la réaction de formation d'oléfines, catalysée par le palladium.

Les nouvelles conditions mises au point permettent l'utilisation d'un groupement nitrile (peu encombrant) en position benzylique ce qui représente une nette amélioration puisque la fonctionnalisation du substrat par des groupements alkyles encombrés stériquement sera plus aisée (Schéma 54).

- Le noyau aromatique peut être substitué par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (**1**).
- Le substrat *n*-propyle symétrique donne dans ces nouvelles conditions une régiosélectivité et une stéréosélectivité totales en faveur de l'alcène *E* (**2**).
- Des composés de type cycloalcanes ont également pu être mis en réaction (**3**).
- Des substrats comportant un carbone benzylique substitué par des groupements *gem*-diisopropyles ou diméthylcycloalkyles ont permis l'obtention de composés bi- ou tricycliques de structure intéressante et sous forme d'un seul diastéréoisomère (**4**).

<sup>73</sup> J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799

**Conditions réactionnelles :** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), F-TOTP (10 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 équiv.), DMF, 100 °C

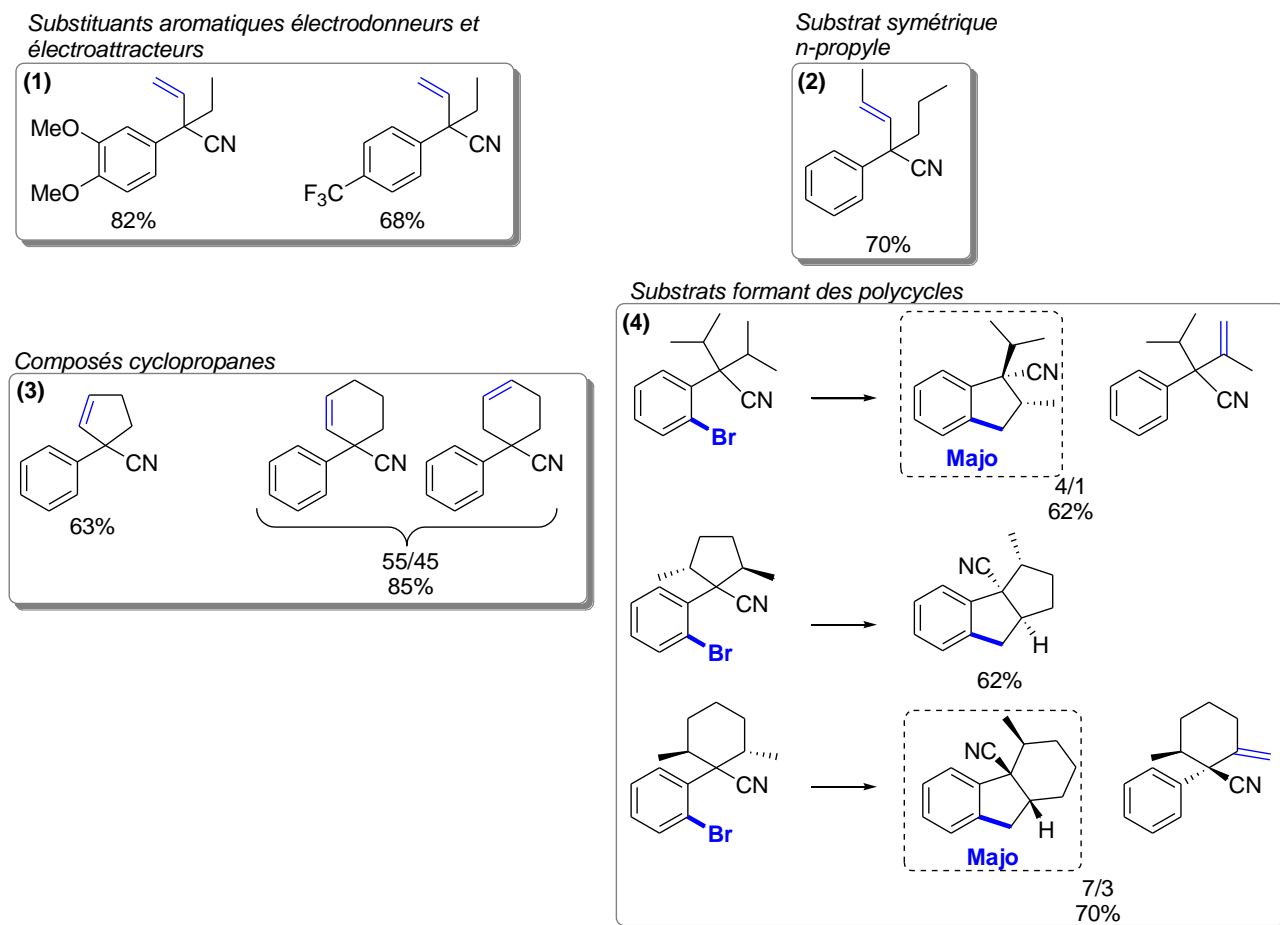


Schéma 54. Fonctionnalisation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H : champ d'application avec le système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/F-TOTP.

### 2.1.2.2 Etude mécanistique

Un mécanisme expliquant la formation des oléfines et des indanes a été proposé (Schéma 55). Une première étape d'addition oxydante du substrat **A** sur le palladium(0) conduit à une espèce palladium(II) (**B**) qui réalise une cyclopalladation de manière concomitante avec la coupure de la liaison C-H pour former un palladacycle à 5 (**D**) ou 6 (**C**) chaînons correspondant à la coupure de la liaison  $\alpha$ - ou  $\beta$ -benzylique respectivement. L'ouverture de ce palladacycle (par exemple **D**  $\rightarrow$  **E**) par reprotonation de l'aryle donnerait l'intermédiaire **E** qui, par  $\beta$ -élimination d'hydruure, conduirait à l'oléfine observée. Alternativement, une élimination réductrice directe à partir de **C** donnerait l'indane **G**.

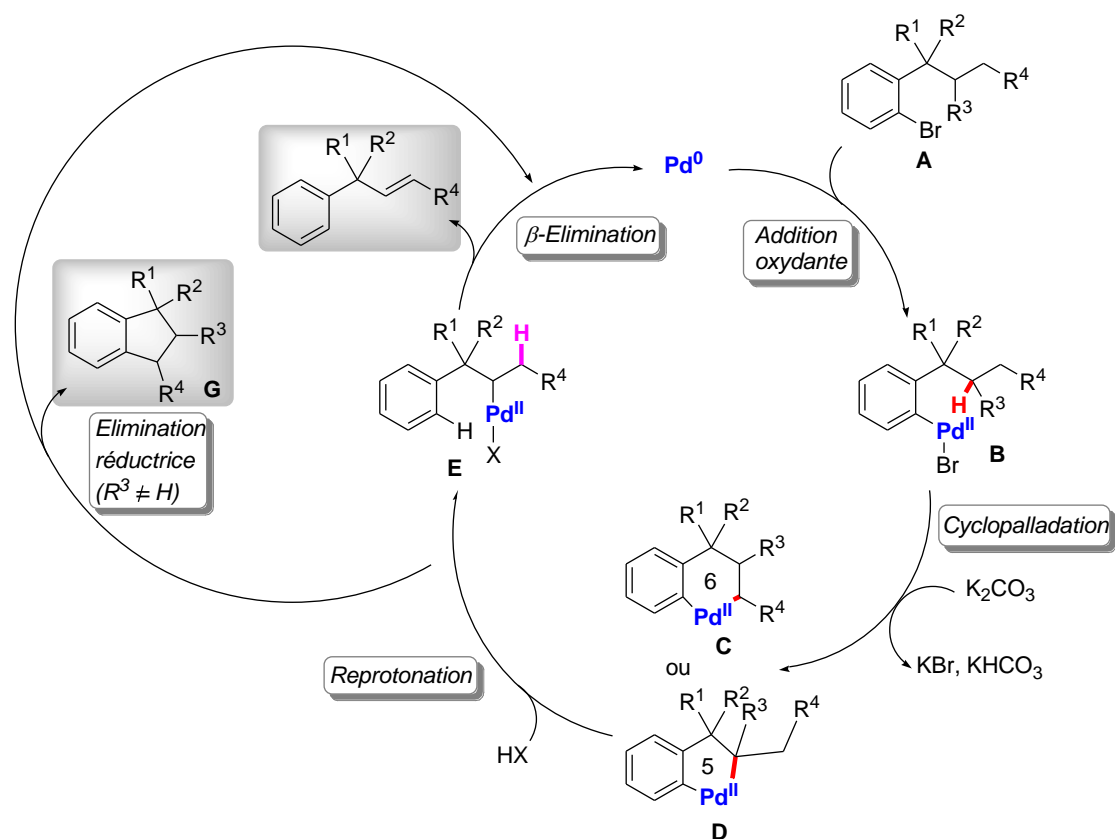


Schéma 55. Mécanisme de formation des oléfines et des indanes par fonctionnalisation intramoléculaire d'un groupement alkyle benzylique catalysée par le palladium

### 2.1.2.3 Synthèse du verapamil

La méthodologie développée précédemment a été appliquée à la synthèse du verapamil (Schéma 56), agent antagoniste du calcium, qui modifie les mouvements ioniques du calcium à l'intérieur des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et des cellules du myocarde. L'aryle de départ commercial est alkylé séquentiellement par action du iodoéthane et 2-iodopropane. Le composé alkylé obtenu est fonctionnalisé régiosélectivement sur la position la moins encombrée dans les conditions décrites au paragraphe précédent pour fournir l'alcène attendu avec un bon rendement de 82%. Une hydroamidation directe permet l'obtention de l'amide qui est finalement méthylé et réduit sélectivement pour aboutir au composé final avec un rendement global de 18% sur 6 étapes.

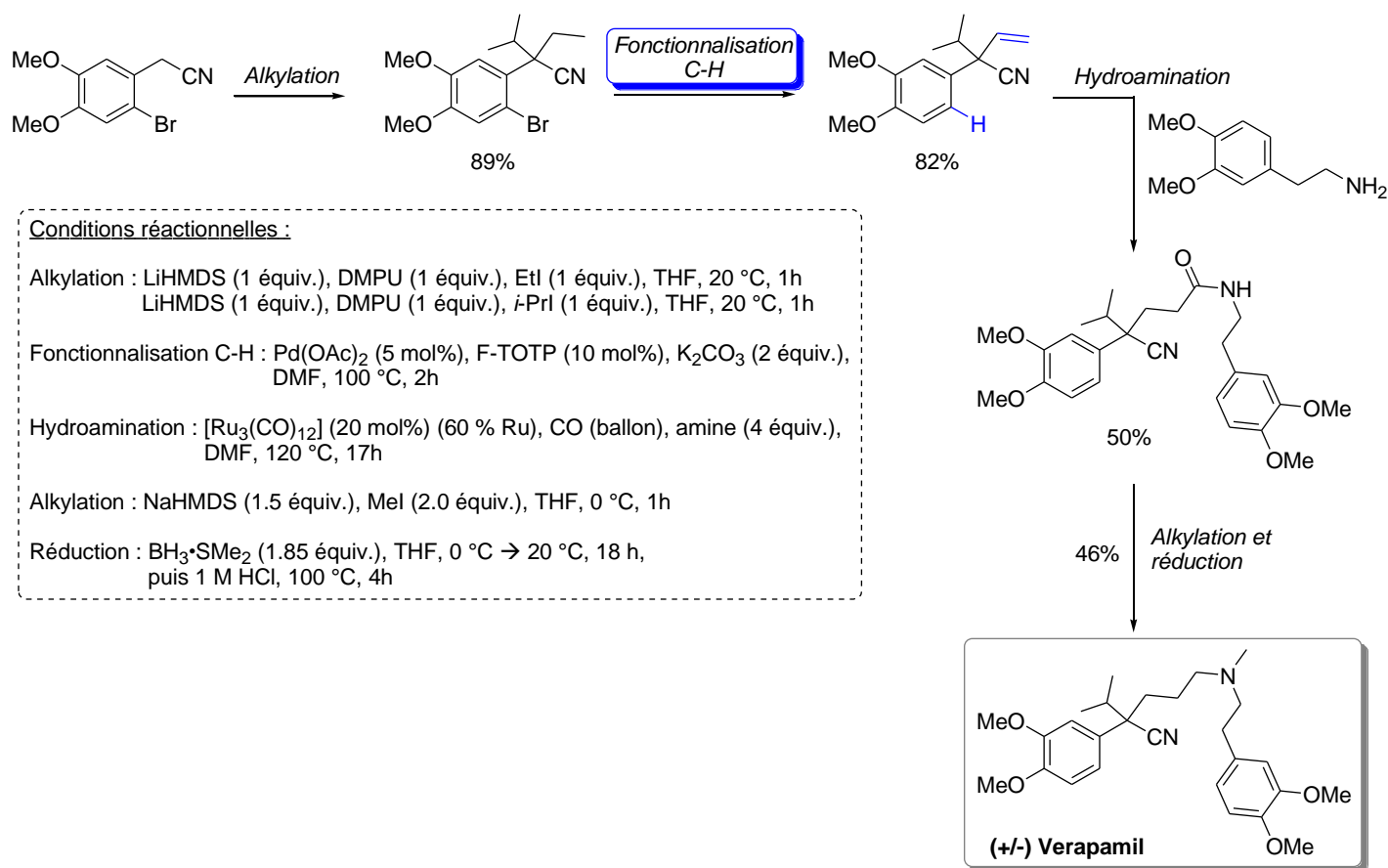


Schéma 56. Synthèse totale du Verapamil comprenant une étape clef d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H

#### 2.1.2.4 Mise à profit des oléfines dans des réactions en cascade

Afin de mettre à profit les oléfines formées, notre groupe a envisagé de les inclure dans des réactions en cascade afin de construire des benzocarbycles.<sup>74</sup> En particulier, une cascade de réactions activation C(sp<sup>3</sup>)-H / cyclisation intramoléculaire de Mizoroki-Heck / arylation de Heck a été optimisée et a fourni des composés de type **B** sous forme d'un seul isomère *via* un intermédiaire **A** (Schéma 57).

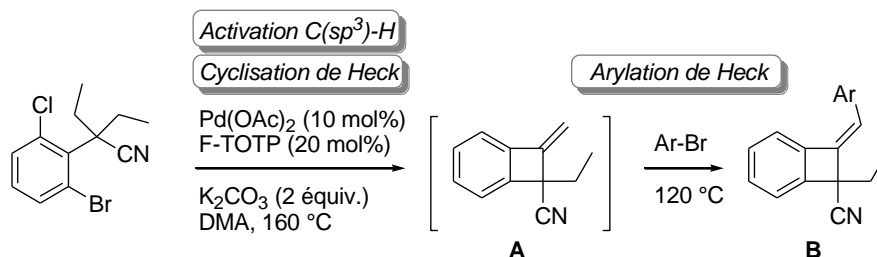


Schéma 57. Séquence de réactions en cascade activation C(sp<sup>3</sup>)-H / cyclisation intramoléculaire de Mizoroki-Heck / arylation de Heck

<sup>74</sup> J. Hitce, O. Baudoin, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2054-2060

Une étude de cette réaction a montré que les bromures d'aryle portant des groupements donneurs (OMe, NMe<sub>2</sub>) et attracteurs (CN, Ac) peuvent être employés. Un exemple mérite d'être cité puisqu'il permet la formation d'un analogue de la combretastatine A-4 (inhibiteur de la polymérisation de tubuline) (Schéma 58).

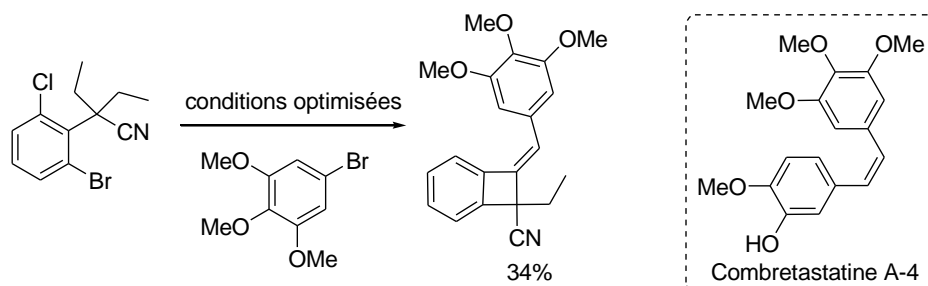
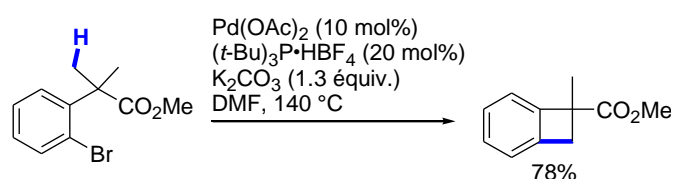


Schéma 58. Synthèse d'un analogue de la combretastatine A-4

### 2.1.3 Etude sur les benzocyclobutènes

#### 2.1.3.1 Optimisation

Les conditions initialement découvertes n'étaient pas optimales pour la préparation des benzocyclobutènes. Une étude a montré que la nature du solvant et de la base est cruciale quant à la réussite de la réaction.<sup>52</sup> Une optimisation des conditions réactionnelles a permis d'obtenir les benzocyclobutènes avec des rendements très satisfaisants (Équation 16).



Équation 16. Conditions réoptimisées au laboratoire pour la réaction de formation de benzocyclobutènes, catalysée par le palladium.

Le champ d'application a ensuite été largement étendu (Schéma 59). Mais la principale limite de cette stratégie concerne l'utilisation de substrats possédant un carbone quaternaire en position benzylique. Dans ce cadre, la variation des substituants benzyliques a été évaluée (A). La présence d'un groupement électroattracteur n'est pas une condition *sine qua non* pour assurer la réussite de la réaction. Ainsi, la réaction au départ du 2-bromo-*tert*-butylbenzène donne le produit souhaité avec un rendement modeste de 46% seulement dû à la volatilité de celui-ci. Des groupements fonctionnels tels que esters (méthylique, *tert*-butylique), diesters, nitrile, amine ou alcool protégés, sont également

compatibles avec la réaction. Les rendements sont alors compris entre 58 et 85%. Les chaînes alkyles peuvent également varier moyennant la présence d'au moins un groupement méthyle qui sera activé préférentiellement, ce qui est bien caractéristique d'une coupure de la liaison C-H dans la sphère de coordination du métal. Les chaînes alkyles testées (*n*-propyle, *i*-propyle) et même une chaîne alkyle plus longue possédant une oléfine terminale ont permis l'obtention des produits attendus avec de bons rendements compris entre 72 et 75%. Les substituants portés par le cycle benzénique ont également été modifiés (**B**). La réaction permet la fonctionnalisation C-H sur des molécules portant des groupements électroattracteurs (ester, fluor, trifluorométhane) ou électrodonneurs (méthyle, méthoxy, alcool ou amine protégés) et même la fonctionnalisation d'un noyau pyridine. On note, dans les cas où un substituant électroattracteur est présent en *para* du brome, la formation d'un isomère du produit attendu en mélange avec celui-ci (**C**).

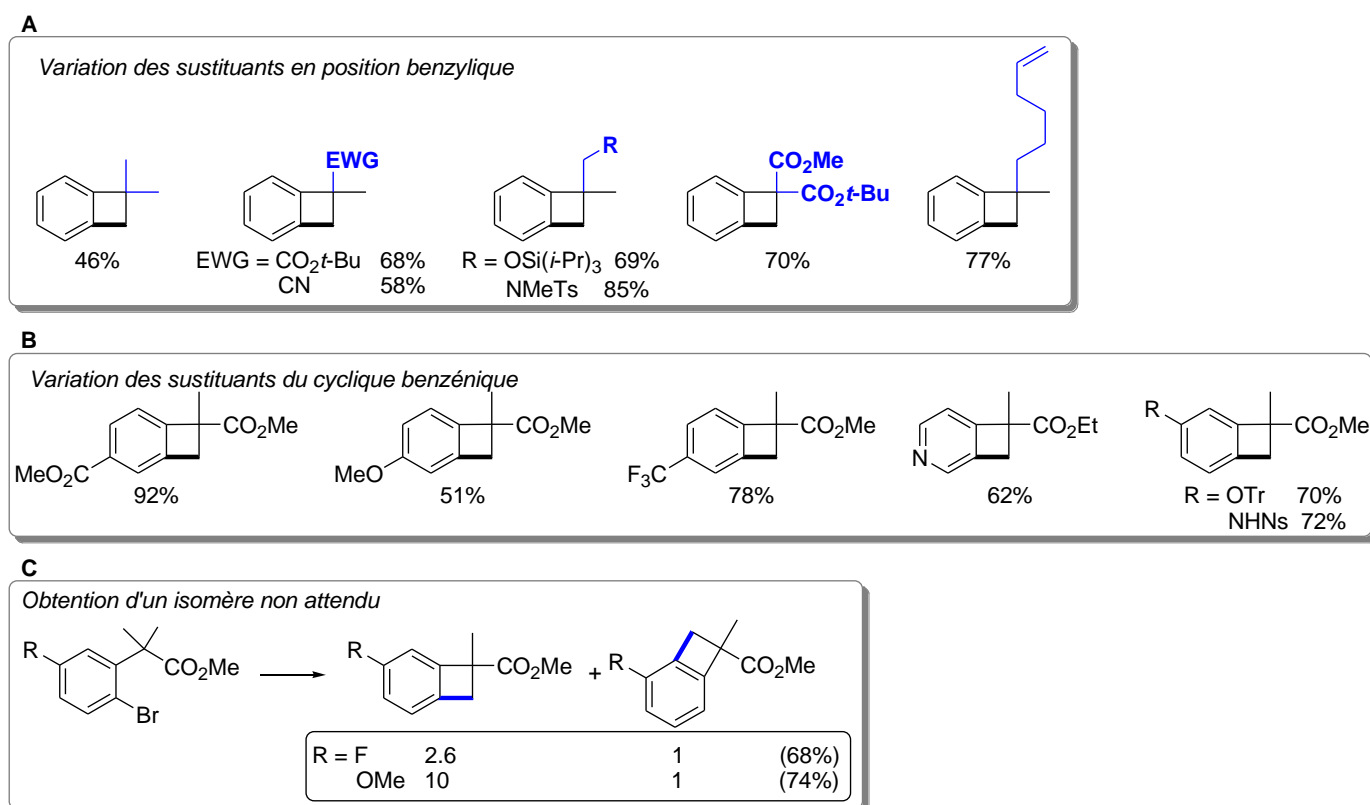


Schéma 59. Formation des benzocyclobutènes par fonctionnalisation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H : champ d'application.

### 2.1.3.2 Etudes mécanistiques

Des études mécanistiques appuyées par des calculs DFT ont ensuite été menées. L'encombrement stérique de la phosphine est nécessaire pour générer l'espèce catalytique active **A** qui est un complexe de palladium monocoordiné sur lequel se produit l'addition oxydante (**B**). Une telle phosphine permet également la formation d'une interaction  $\kappa^1$  entre la base et le métal après substitution du brome (**C**),



la base étant en position *cis* par rapport au cycle aromatique coordonné. La base vient réaliser l'activation C-H dans la sphère de coordination du métal (**C** → **D**). Celle-ci est rendue plus facile (énergie d'activation plus basse) de part la basicité du carbonate employé et la présence d'une liaison agostique géminale (**C**). C'est cette étape d'activation C-H qui représente l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. Un mécanisme d'ouverture du palladacycle par l'hydrogénocarbonate lié au palladium (**D** → **E**) permet d'expliquer la formation des isomères non-attendus (**F**) décrits au paragraphe précédent (Schéma 60). Elle permet également d'expliquer la formation d'oléfines (Schéma 55).

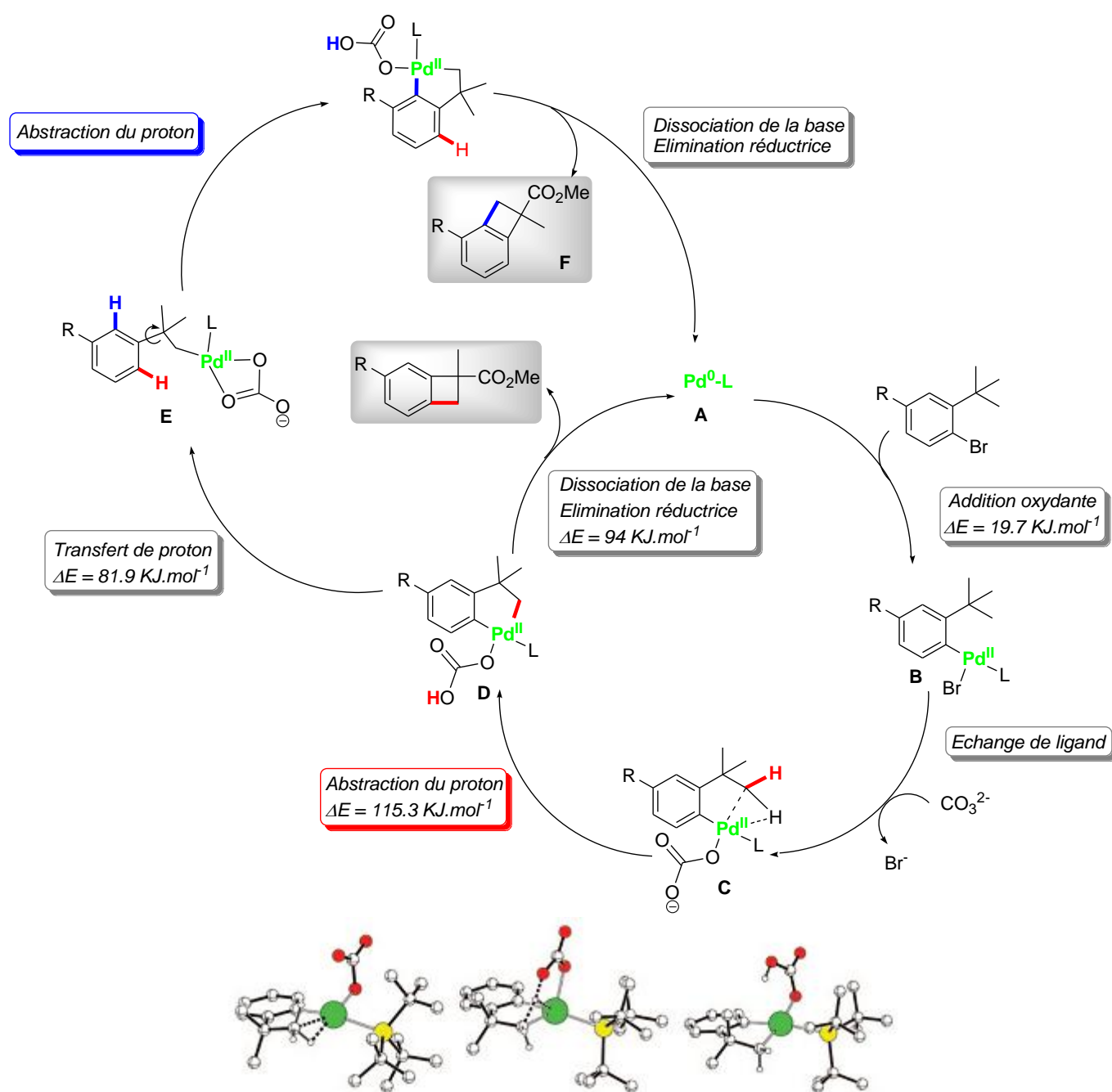


Schéma 60. Mécanisme de formation des benzocyclobutènes par fonctionnalisation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H

### 2.1.3.3 Mise à profit des benzocyclobutènes

Les benzocyclobutènes ainsi formés ont ensuite été valorisés et mis en réaction dans des réactions de Diels Alder (Schéma 61).<sup>75</sup> Les réactions sont réalisées sous irradiation microondes ce qui permet l'ouverture électrocyclique conrotatoire et la formation du diène qui, en présence d'un diénophile (**A**), donne le produit tricyclique attendu. Une bonne diastéréosélectivité est observée dans l'étape de cycloaddition ce qui reflète à la fois la torquosélectivité de l'ouverture électrocyclique et la sélectivité endo de la cycloaddition.

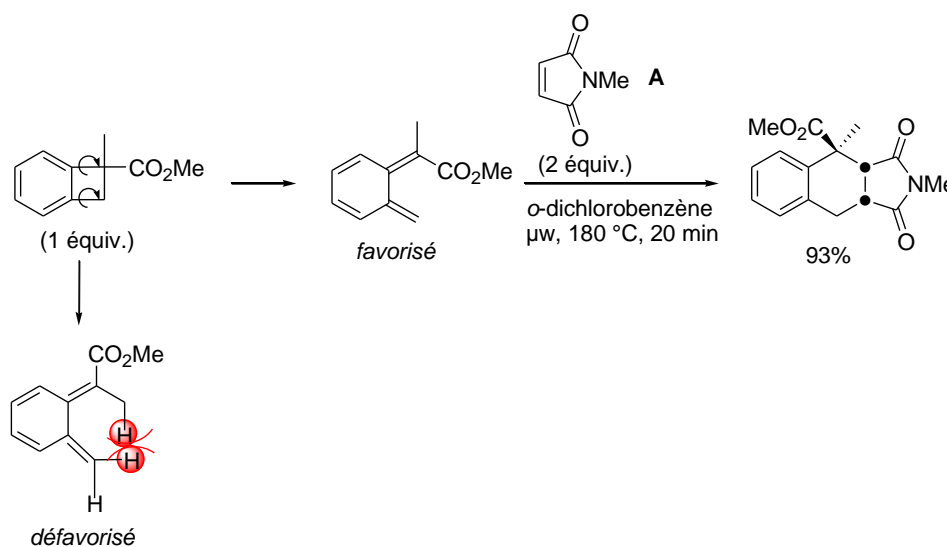
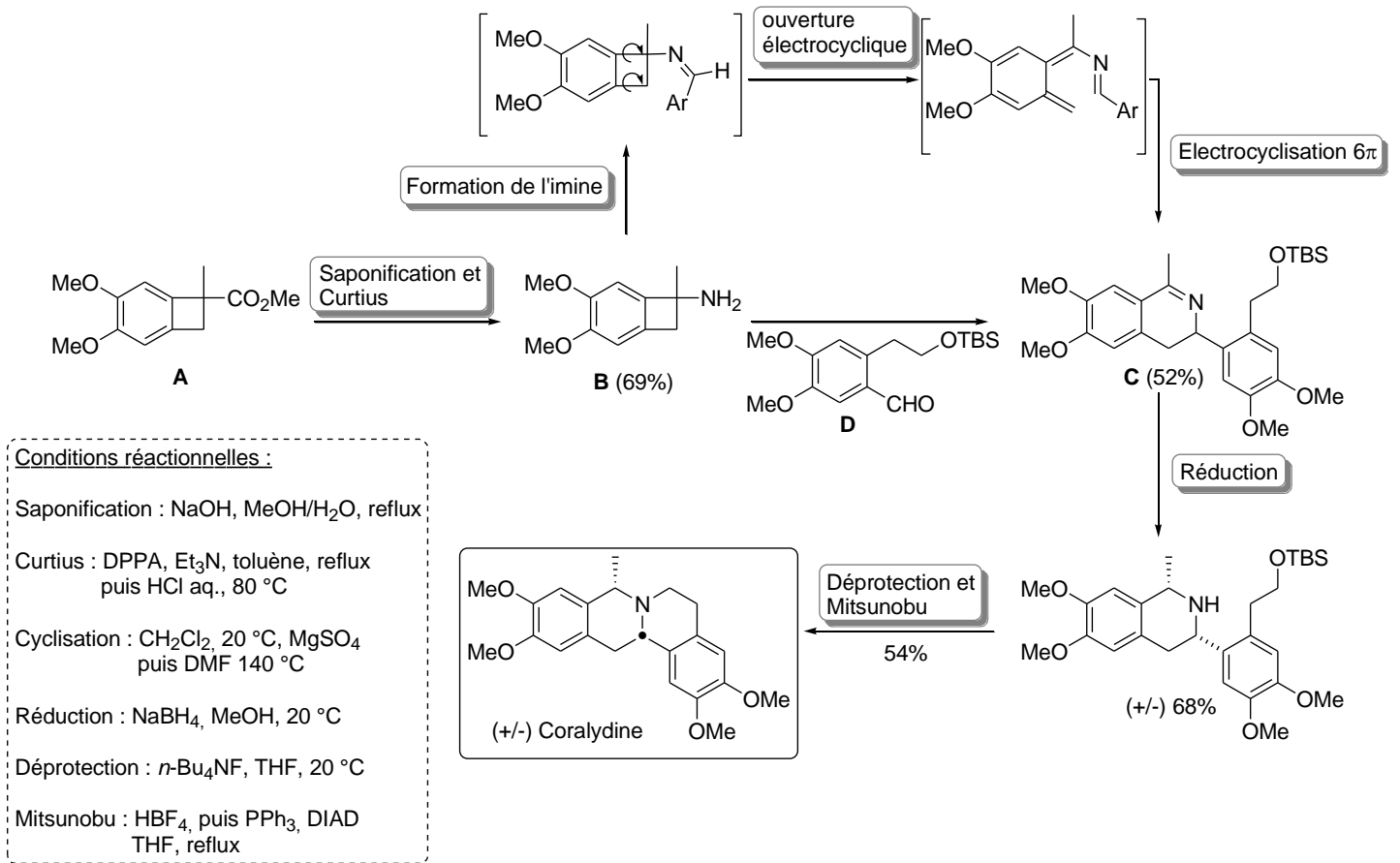


Schéma 61. Mise à profit des benzocyclobutènes dans des réactions d'ouverture électrocyclique puis réactions de Diels-Alder

Les benzocyclobutènes ont également été valorisés dans des réactions d'électrocyclisation-6 $\pi$ , qui ont permis la synthèse totale de la coralydine (Schéma 62)<sup>76</sup> qui est un alcaloïde de type tétrahydroprotoberbérine. Le benzocyclobutène de départ (**A**) est synthétisé dans les conditions optimisées, et converti en aminobenzocyclobutène (**B**) *via* une saponification puis un réarrangement de Curtius. L'imine (**C**) est ensuite obtenue en présence de l'aldéhyde (**D**) puis par une étape de thermolyse permettant d'induire le tandem ouverture électrocyclique / électrocyclisation-6 $\pi$ . La réduction de l'imine donne un mélange de diastéréoisomères dont le *cis* majoritaire est isolé puis déprotégé. Une réaction de Mitsunobu permet l'obtention de la (+/-) coralydine avec un rendement global de 6.2% en 9 étapes.

<sup>75</sup> M. Chaumontet, P. Retailleau, O. Baudoin, *J.Org. Chem.* **2009**, 74, 1774-1776

<sup>76</sup> M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 179-182



**Activation C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire en  
série non aromatique – Vers la synthèse de  
cyclobutènes ou cyclobutanes**

# ACTIVATION C(sp<sup>3</sup>)-H INTRAMOLECULAIRE EN SÉRIE NON-AROMATIQUE – VERS LA SYNTHÈSE DE CYCLOBUTÈNES ET CYCLOBUTANES

## 1 INTRODUCTION

Comme précisé dans l'introduction de ce manuscrit (paragraphe 2.1.3, page 78), une méthode de fonctionnalisation intramoléculaire catalytique de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H a été mise au point dans notre laboratoire. Elle a notamment permis de donner naissance à une nouvelle méthodologie efficace de synthèse de benzocyclobutènes.<sup>52</sup> Afin d'étendre cette étude, nous avons envisagé appliquer cette réaction à des substrats non-aromatiques, dans le but de réaliser la synthèse de cyclobutènes ou de cyclobutanes par activation C(sp<sup>3</sup>)-H (Schéma 63).

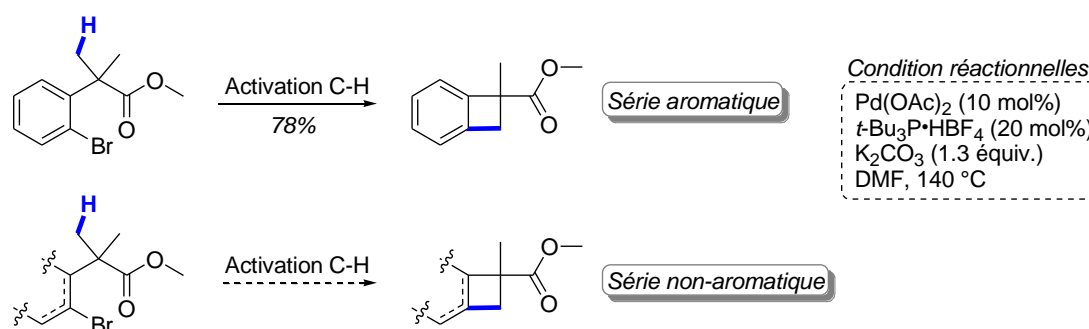
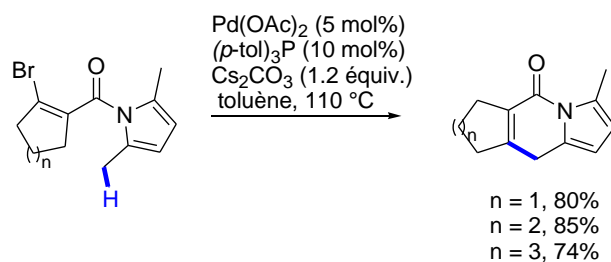


Schéma 63. Extension de la méthodologie d'activation C-H développée en série aromatique à des composés non aromatiques

A notre connaissance, un seul exemple d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H intramoléculaire sur des composés non aromatiques existe dans la littérature, réalisé par Paul Knochel *et coll.* lors de ses travaux sur la formation d'hétérocycles tricycliques contenant un noyau pyrrole.<sup>45, 46</sup> Cet exemple a été décrit lors de l'étude bibliographique au paragraphe 1.4.1.1, page 54. Les résultats sur les composés dérivés du bromure de vinyle sont rappelés dans l'Équation 17.



Équation 17. Activation C(sp<sup>3</sup>)-H sur des composés non aromatiques développée par Knochell *et coll.*

Les molécules polycycliques incluant des cyclobutènes ou cyclobutanes sont des structures que l'on retrouve dans des produits naturels terpénoïques de type sesquiterpènes comme par exemple le sterpurene<sup>77</sup> ou l'illudol.<sup>78</sup>

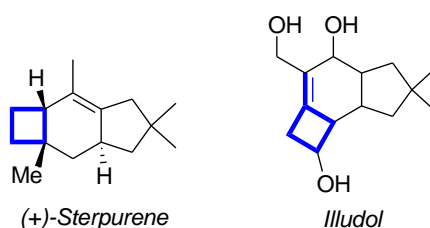


Figure 5. Molécules naturelles possédant un squelette incluant des cyclobutènes

Ces composés peuvent être synthétisés de plusieurs manières, seuls quelques exemples seront décrits ici.

Les cycloadditions [2+2] permettent l'accès à ce genre de structure. Les photocycloadditions entre deux alcènes activés permettent d'atteindre la structure souhaitée.<sup>79</sup>

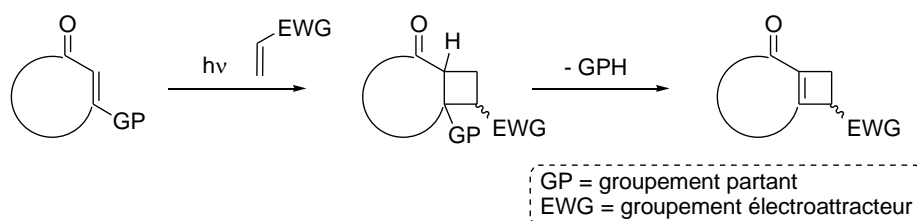


Schéma 64. Vers la synthèse de cyclobutènes *via* des cycloadditions [2+2] intramoléculaires

<sup>77</sup> R. A. Gibbs, K. Bartels, R. W. K. Lee, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717-3725

<sup>78</sup> M. F. Semmelhack, S. Tomoda, H. Nagaoka, S. D. Boettger, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 747-759

<sup>79</sup> T. Naito, Y. Makita, C. Kaneko, *Chem. Lett.* **1984**, 921-924 et R. K. Boeckman Jr., M. H. Delton, T. M. Dolak, T. Watanabe, M. D. Glick *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4396-4402 et R. K. Boeckman, Jr., M. H. Delton; T. Nagasaka, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2946-2948 et X. Cai, V. Chang, C. Chen, H.-J. Kim, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9445-9449

Les rendements semblent variables suivants les alcènes utilisés comme c'est le cas dans l'exemple suivant. Les rendements donnés dans le Schéma 65 sont ceux obtenus lorsque l'intermédiaire n'est pas isolé puisque c'est de cette manière que sont obtenus les meilleurs résultats.

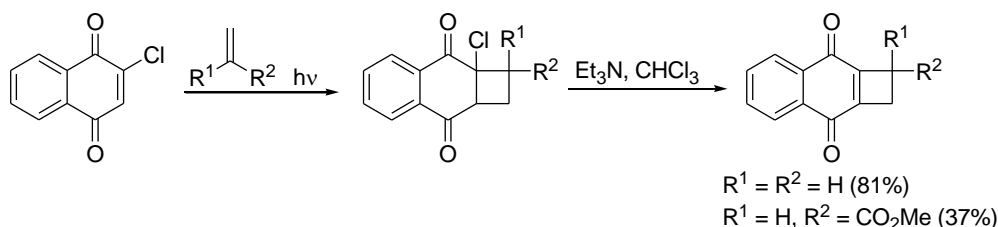


Schéma 65. Cycloadditions [2+2] permettant la synthèse de cyclobutènes

Ces composés sont ensuite souvent chauffés pour permettre leur ouverture électrocyclique et être engagés dans des cycloadditions de Diels –Alder.

De manière intermoléculaire, un alcène ou un alcyne peut être mis en réaction avec un deuxième alcène activé permettant ainsi de former le cycle à 4 voulu avec de bons rendements. Cet alcène activé peut être par exemple une cétone, un ester ou un nitrile  $\alpha$ - $\beta$ insaturé, en présence d'un acide de Lewis chiral ou non (entre autres argent,<sup>80</sup> titane,<sup>81</sup> aluminium<sup>82</sup>).

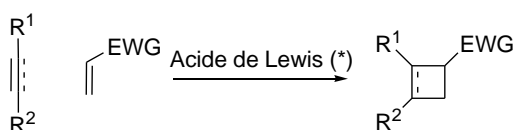


Schéma 66. Vers la synthèse de cyclobutènes *via* des cycloadditions [2+2] intermoléculaires

Des cycloadditions [2+2] entre un allène et un alcène de manière inter-<sup>83</sup> ou intramoléculaire<sup>84</sup> permettent aussi d'aboutir à des structures polycycliques.

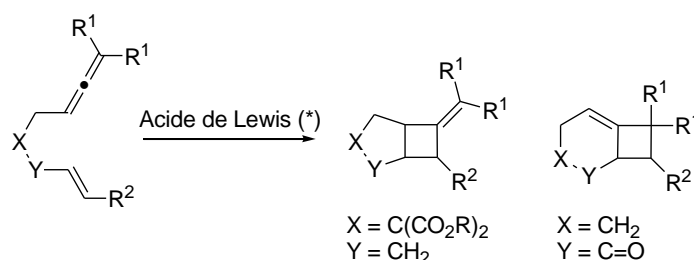
<sup>80</sup> R. F. Sweis, M. P. Schramm, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7442-7443

<sup>81</sup> K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Nihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869-8885

<sup>82</sup> E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687

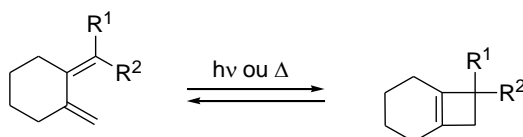
<sup>83</sup> Z. Komiyama, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1500-1509

<sup>84</sup> S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871 et M. R. Luzung, P. Mauleón, F. Dean Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403 et J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 7232-7235.



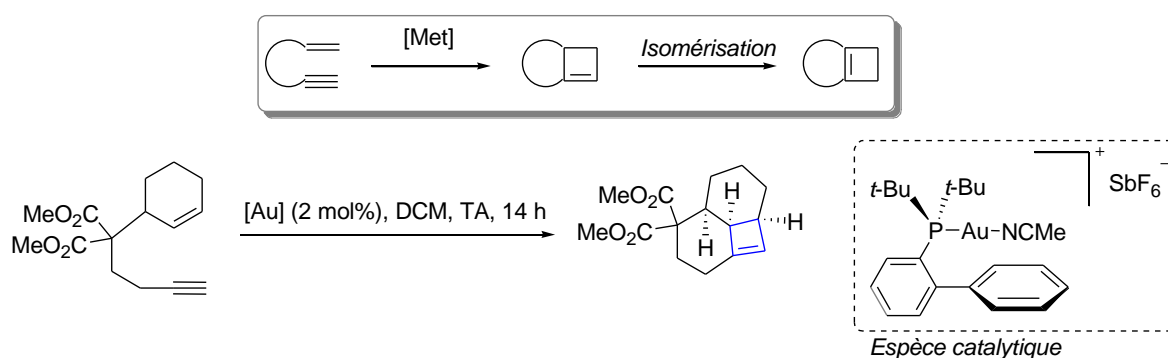
**Schéma 67.** Vers la synthèse de cyclobutènes *via* des cycloadditions intramoléculaires [2+2] entre un allène et un alcène

Les réactions d'électrocyclisations donnent également accès à des cyclobutènes. Ces réactions sont équilibrées et seront détaillées dans ce chapitre au paragraphe 2.1.4.3, page 95.

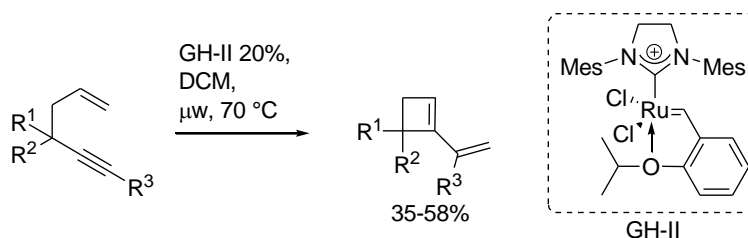


**Schéma 68.** Vers la synthèse de cyclobutènes *via* des réactions d'électrocyclisations

La cycloisomérisation<sup>85</sup> et la métathèse des ène-yne<sup>86</sup> permettent de réaliser le même genre de réactions. Ces méthodes permettent un accès direct à des structures variées à partir de substrats relativement simples et peuvent être catalysées par différents métaux tels que platine, or, argent, palladium ou encore ruthénium.



**Schéma 69.** Vers la synthèse de cyclobutènes *via* cycloisomérisation des ène-yne



**Schéma 70.** Vers la synthèse de cyclobutènes par métathèse des ène-yne (Campagne *et coll.*)

<sup>85</sup> C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarrén, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923

<sup>86</sup> O. Debled, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562-1563



## 2 VERS LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS CARBONES CYCLIQUES

### 2.1 Première approche *via* un ester $\beta,\gamma$ -insaturé

Nous avons choisi pour première cible un ester  $\beta,\gamma$ -insaturé dont la structure, relativement simple, dérive directement de celle des substrats utilisés pour l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H en série aromatique.

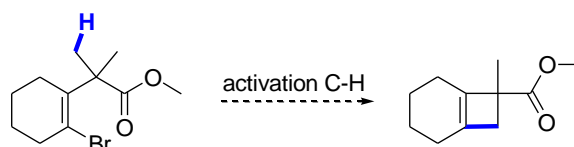


Figure 6. Premier substrat envisagé pour une version d'activation C-H sur un composé non aromatique

#### 2.1.1 Voie 1 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé *via* une réaction de Vilsmeier puis de Wittig

##### 2.1.1.1 Rétrosynthèse

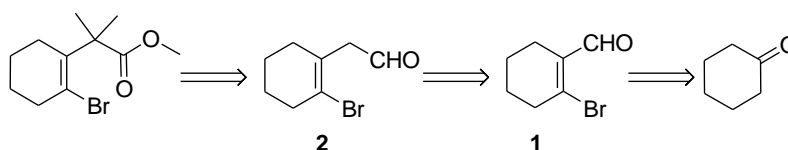
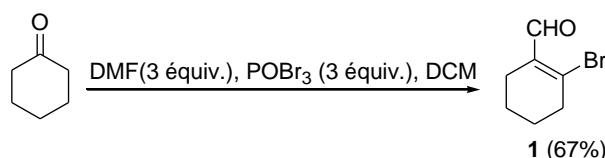


Schéma 71. Première rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé

Dans la première voie imaginée, l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé désiré est obtenu par oxydation puis alkylation du composé **2**, lui-même obtenu par réaction de Wittig sur **1** provenant d'une réaction de Vilsmeier sur la cyclohexanone commerciale.

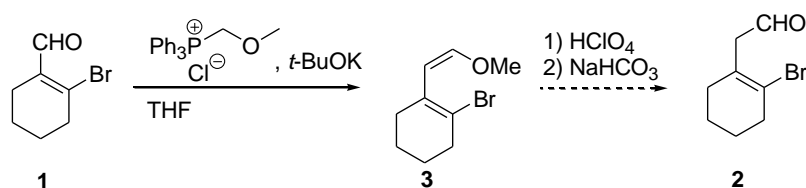
##### 2.1.1.2 Tentatives de synthèse de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé par la voie 1

Plusieurs essais ont été réalisés pour la réaction de Vilsmeier afin de déterminer le solvant (DCM ou chloroforme), les réactifs (PBr<sub>3</sub> ou POBr<sub>3</sub>) et leur stoechiométrie permettant d'obtenir l'aldéhyde **1** avec le meilleur rendement possible. Les conditions retenues permettent l'isolation du produit **1** avec un rendement satisfaisant de 67%. Trois équivalents du réactif de Vilsmeier par rapport à la cyclohexanone sont préparés *in situ* à partir du DMF et de POBr<sub>3</sub>.



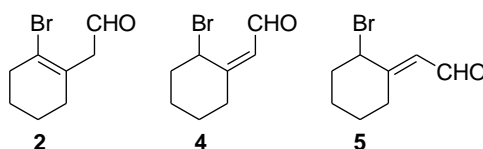
**Équation 18.** Formation de l'aldéhyde **1** par réaction de Vilsmeier

L'aldéhyde **1** ainsi obtenu est mis en réaction dans les conditions classiques de la réaction de Wittig dans le but d'obtenir l'éther d'énol (non isolé) **3** qui par un traitement adéquat devait fournir **2** (Schéma 72).



**Schéma 72.** Tentative de synthèse de l'aldéhyde **2** par réaction de Wittig

L'aldéhyde **2** est vraisemblablement formé, mais la double liaison endocyclique n'est pas stable, et celle-ci s'isomérisé au profit de la formation des composés **4** et **5** où la double liaison est exocyclique et conjuguée avec l'aldéhyde. Le composé **2** n'a donc pas pu être isolé du fait de son instabilité. Quelles que soient les conditions employées, trois produits de même masse et inséparables (**2**, **4** et **5**) sont systématiquement obtenus dans des proportions variables.



**Figure 7.** Mélange de produits obtenu par réaction de Wittig

Au vu de ces résultats, il nous est apparu que cette voie de synthèse n'était pas appropriée puisqu'elle conduit à un composé conjugué stable inutilisable pour la suite de la synthèse.

### 2.1.2 Voie 2 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé *via* une réaction d'alkylation de la cyclohexanone

Il nous a alors semblé judicieux d'imaginer une autre voie de synthèse où la double liaison serait installée plus tardivement.

### 2.1.2.1 Rétrosynthèse

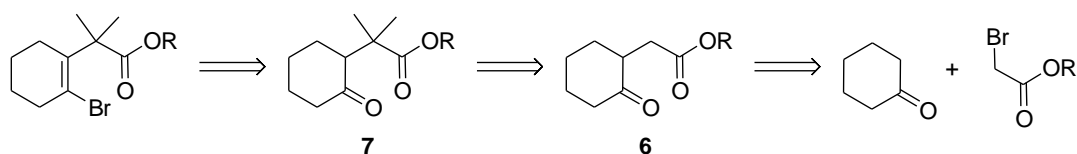


Schéma 73. Deuxième rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de l'ester β,γ-insaturé

Ainsi, la formation de la double liaison peut être réalisée lors de la dernière étape de la synthèse par une réaction de bromation sur le γ-cétoester alkylé en position α **7** lui-même obtenu par alkylation d'un dérivé du γ-cétoester **6** sous forme protégée. Ce γ-cétoester peut être obtenu à partir de la cyclohexanone commerciale par une réaction de substitution nucléophile sur un ester bromé en α.

### 2.1.2.2 Tentatives de synthèse de l'ester β,γ-insaturé par la voie 2

La première étape consiste en une alkylation de la cyclohexanone. La substitution nucléophile de l'énolate de la cyclohexanone sur un ester bromé en position α a tout d'abord été étudiée. Cependant, les différentes conditions testées en faisant varier la stoechiométrie des réactifs utilisés (LDA, de bromoacétate d'éthyle) n'ont pas permis d'avoir des résultats reproductibles. L'utilisation d'une énamine (Schéma 74) intermédiaire s'est avérée plus efficace et a permis l'obtention du γ-cétoester **6** désiré avec un rendement correct de 60% pour les deux étapes (formation de l'énamine **8** et alkylation). Pour ce faire, l'énamine fragile, n'est isolée que par évaporation sous vide, et est utilisée sans aucune autre purification.

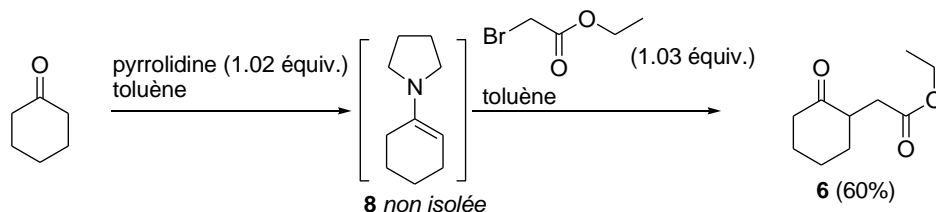
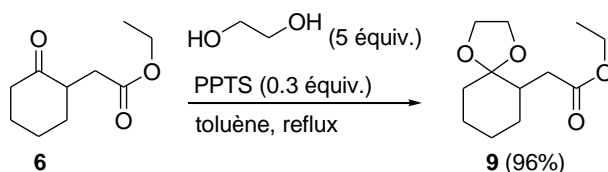


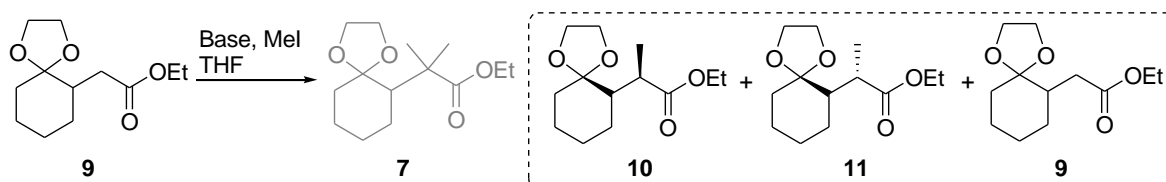
Schéma 74. Alkylation de la cyclohexanone pour conduire γ-cétoester **6**

Le γ-cétoester **6** ainsi obtenu est protégé sous forme d'acétal (**9**) en utilisant un excès d'éthane-1,2-diol (5 équiv.) à reflux dans le toluène et le sel de pyridinium *para*-toluènesulfonate comme catalyseur. L'équilibre est déplacé grâce à l'élimination d'eau formée par un système Dean-Stark. L'acétal est obtenu avec un bon rendement de 96%.



Équation 19. Protection du γ-cétoester en acétal

L'acétal **9** ainsi formé est ensuite engagé dans des réactions d'alkylation en vue d'obtenir le  $\gamma$ -cétoester **7**. Différentes bases (LDA, NaH et LiHMDS), dans différentes proportions (Tableau 1) ont été testées. La réaction n'est pas totale, ce qui conduit à un mélange de trois produits, produit de départ plus deux produits monoalkylés diastéréoisomères. Le mélange de diastéréoisomères a pu être séparé du produit de départ et caractérisé. Ce mélange est ensuite remis dans les conditions d'alkylation mais sans succès. La difficulté de cette étape résulte d'un encombrement stérique trop important de l'acétal. Cet encombrement défavorise l'alkylation. Le produit monoalkylé, encore plus encombré ne peut subir une deuxième alkylation (l'approche de la base et/ou de MeI est rendue très difficile).

**Tableau 1. Conditions testées pour l'alkylation de l'ester 5**


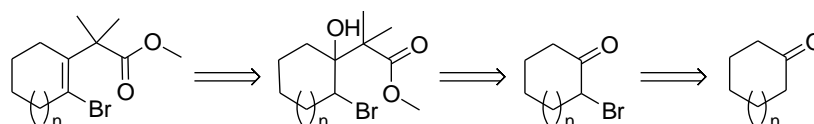
Entrée	Produit de départ	Type de base	Base (équiv.)	MeI (équiv.)	Produit
<b>1</b>		LiHMDS	3	3	<b>9 + 10 + 11</b>
<b>2</b>		NaH	1.1	1	<b>9</b>
<b>3</b>		NaH	10	10	<b>9</b>
<b>4</b>		LDA	1.1	1.1	<b>9 + 10 + 11</b>
<b>5</b>		LDA	1.1	1.1	<b>9 + 10 + 11</b>

### 2.1.3 Voie 3 : préparation de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé via une réaction de Reformatsky

Devant les difficultés rencontrées lors de l'étape d'alkylation, il est apparu judicieux de trouver une nouvelle méthode permettant d'introduire les groupements méthyle d'une autre manière.

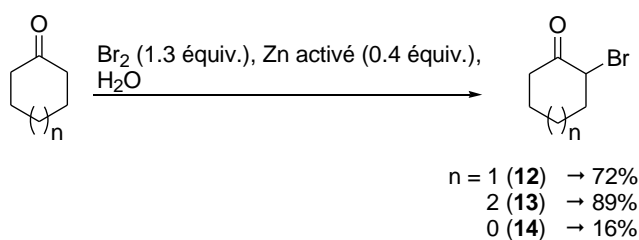
#### 2.1.3.1 Rétrosynthèse

L'oléfine voulue pourrait être obtenue par déshydratation d'un alcool obtenu lui-même par une réaction de Reformatsky sur la cétone bromée en position  $\alpha$ , issue d'une étape de bromation de cétones cycliques (Schéma 75).


 Schéma 75. Troisième rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé

### 2.1.3.2 Synthèse de l'ester $\beta,\gamma$ -insaturé par la voie 3

L'étape de bromation est réalisée dans l'eau par action combinée de dibrome (1.3 équiv.) et de poudre de zinc activée (0.4 équiv.).<sup>87</sup> Selon les auteurs, la poudre de zinc formerait *in situ* avec le dibrome du ZnBr<sub>2</sub> qui permettrait alors d'augmenter la polarisation de la liaison Br<sup>δ+</sup>-Br<sup>δ-</sup> ce qui catalyserait la bromation en position  $\alpha$  de la cétone considérée. De bons rendements ont été obtenus pour la cyclohexanone (composé **12** : 72%) et pour la cycloheptanone (composé **13** : 89%). En revanche, la cyclopentanone bromée a été synthétisée avec un rendement faible de 16% (composé **14**). Cependant, ce rendement n'est pas représentatif et une telle différence de réactivité entre ces substrats n'est pas explicable. La réaction n'a été réalisée qu'une seule fois avec la cyclopentanone, à grande échelle, permettant d'obtenir suffisamment de produit afin de continuer la synthèse. Nous ne nous sommes donc pas préoccupés d'améliorer ce résultat.



Équation 20. Bromation de cycloalcanones

La deuxième étape consiste en une réaction de Reformatsky sur la cétone **12** (ou **13** ou **14**) avec l' $\alpha$ -bromoisobutyrate de méthyle. Cette réaction a nécessité de nombreuses optimisations.

Tout d'abord, la poudre de zinc utilisée nécessite d'être activée afin d'enlever la couche protectrice de carbonate de zinc et/ou d'oxyde de zinc formée par action de l'humidité et du CO<sub>2</sub> de l'air et de l'oxygène. Un bref traitement par HCl dilué dans l'eau est approprié. La poudre est ensuite rincée avec de l'eau puis de l'acétone et enfin séchée sous vide. Juste avant la réaction un cristal d'iode est ajouté afin d'éliminer toute trace d'oxyde de zinc résiduelle. Il faut noter que le réactif de départ est assez encombré stériquement. Le réactif de Reformatsky formé à partir de l'ester nécessite d'être préparé à l'avance puisque la cétone de départ possède également une liaison C-Br susceptible de subir une insertion du zinc. Après optimisation, l'utilisation d'ultra-sons s'est révélée particulièrement efficace

<sup>87</sup> S. Juneja, D. Choudhary, S. Paul, R. Gupta, *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 2877-2881

pour former le réactif de Reformatsky. En effet, la poudre de zinc soumise à des ultra-sons est hautement réactive<sup>88</sup> et permet des réactions de Reformatsky sur des réactifs très encombrés stériquement. L' $\alpha$ -bromo*isobutyrate* de méthyle est alors ajouté à la poudre de zinc mise en suspension dans du dioxane dans un ballon placé dans un bain d'ultra-sons. Une suspension claire indiquant l'insertion du zinc dans la liaison C-Br est obtenue. Si la cétone **12** est ajoutée à la solution préparée précédemment, le composé obtenu majoritairement est le  $\gamma$ -cétoester **16** résultant d'un couplage de type Wurtz et non l'alcool bromé désiré **15**.<sup>89</sup>

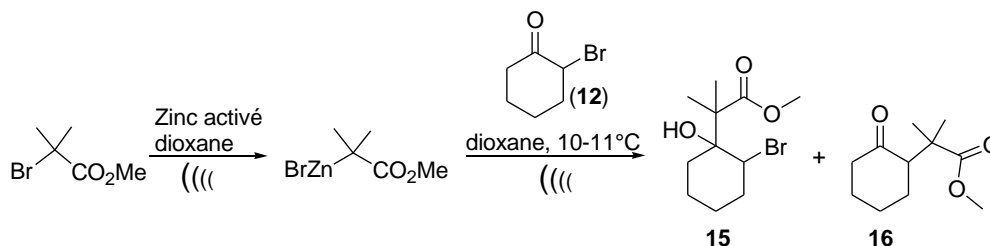


Schéma 76. Réaction de Reformatsky permettant l'accès à l'alcool **16**

La solution contenant l'organozincique est donc ajoutée goutte à goutte à une solution de la cétone bromée **12** dans le 1,4-dioxane. La température et la vitesse d'addition font varier la proportion relative de **15** et de **16**. Afin d'obtenir l'alcool **15** majoritairement la réaction doit être réalisée à basse température. Une température proche de la température de solidification du dioxane (10-11 °C) est maintenue dans le milieu réactionnel grâce à l'utilisation d'un bain d'eau refroidi avec des glaçons. L'emploi de THF (température de solidification = -109 °C) aurait permis une réalisation plus aisée de cette manipulation, malheureusement le produit n'est pas obtenu dans ce solvant (le couplage de type Wurtz donnant le  $\gamma$ -céto ester **16** est favorisé). Le contrôle des paramètres régissant cette réaction étant assez aléatoire : température du milieu réactionnel difficile à contrôler, glaçons dans le bain empêchant une bonne diffusion des ultra-sons, et vitesse d'addition irrégulière puisque l'organozincique est sous forme d'une suspension, la réaction n'est pas très reproductible. Lorsque les meilleures conditions sont réunies, le produit peut toutefois être obtenu avec un rendement de 92%.

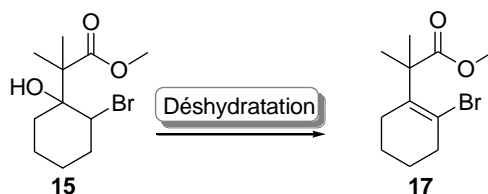
Dans le cas de la 2-bromocycloheptanone, seul le produit de couplage de Wurtz est obtenu, et ce quelles que soient les conditions testées. Pour la 2-bromocyclopentanone le produit n'est pas isolé pur. Il est alors mis directement en réaction dans les conditions choisies pour l'étape de déshydratation qui sont détaillées dans le prochain paragraphe.

La configuration de l'alcool **15** n'a pas été déterminée. Ce produit peut exister a priori sous forme de deux diastéréoisomères. Plusieurs conditions ont alors été testées pour l'étape d'élimination de l'alcool **15** qui ont été rapportées dans le Tableau 2.

<sup>88</sup> R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374

<sup>89</sup> L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, ed. Elsevier 2005, 498-499

Tableau 2. Conditions testées pour l'étape de déshydratation de l'alcool 11



Entrée	Réactifs employés	Solvant	Température (°C)	Résultats
1	PTSA (0.04 équiv.)	Toluène	110	<b>15</b> + dégr.
2	POCl <sub>3</sub> (1 équiv.)	Pyridine	TA	<b>15</b>
3	MeSO <sub>2</sub> Cl (10 équiv.) Et <sub>3</sub> N (6.7 équiv.)	DCM	TA	<b>15</b>
4	MeSO <sub>2</sub> Cl (10 équiv.)	Pyridine	TA	<b>15</b>
5	AcCl (1 équiv.)	MeOH	TA et 65 °C	<b>15</b>
6	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85 % dans l'eau)		TA et 60 °C	<b>15</b> + dégr.
7	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O (1 équiv.)	DCM	0 °C et TA et 45 °C	<b>15</b> + dégr.
8	DMAP (cat.) Py (1.6 équiv.)	DCE	TA et 85 °C	Dégr.
9	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O (1 équiv.) DMAP (cat.)	Pyridine	115 °C	<b>15</b> + dégr.
10	TFA (60 équiv.)	DCM	-78 °C et TA et 45 °C	<b>15</b> + dégr.
11	TFA (solvant)		TA	<b>15</b>
12	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (2 équiv.)	Toluène	TA et 110 °C	<b>15</b>
13	SOCl <sub>2</sub> (5 équiv.) Py (20 équiv.)	DCM	TA	<b>17</b>

Les conditions réactionnelles indiquées dans les entrées 1 à 12 n'ont pas permis d'obtenir l'alcène désiré, mais uniquement le produit de départ ou une dégradation de celui-ci lorsque les conditions sont trop dures. L'association de SOCl<sub>2</sub> (5 équiv.) et de pyridine (20 équiv.) dans le DCM à température ambiante a finalement permis l'isolation de l'alcène voulu en une nuit avec un rendement de 61% pour le produit possédant un cycle à 6 chaînons (composé **17**). Un rendement de 36% sur les deux étapes (Reformatsky et déshydratation) est obtenu pour le produit possédant un cycle à 5 chaînons (composé **18**).

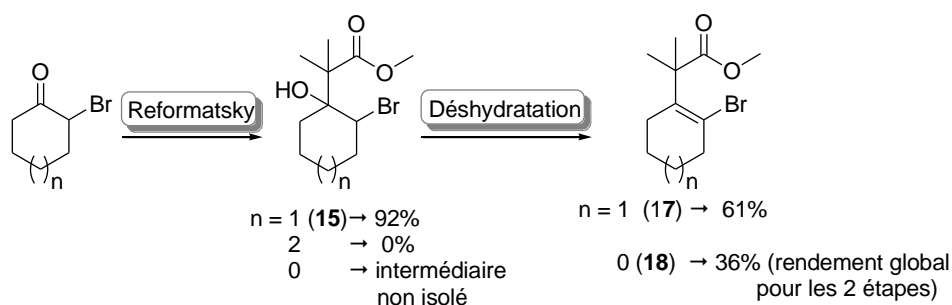


Schéma 77. Rendements obtenus pour les étapes de réaction de Reformatsky et déshydratation de l'alcool

En vue de diversifier le panel de substrats possibles pour l'étape d'activation C-H nous avons réalisé une réduction de l'ester **17** en alcool **19** qui a été protégé sous forme d'éther silylé **20**. La réduction est réalisée dans le DCM à -78 °C en présence d'hydruure de diisobutylaluminium (en solution 1.1 M, 2.9 équiv. dans le cyclohexane) et fournit l'alcool de manière quantitative. La protection est effectuée de manière classique en présence d'un léger excès d'imidazole, dans le DMF à 0 °C par action du triisopropyltrifluorométhane sulfonate donnant l'alcool silylé avec un rendement de 83%.

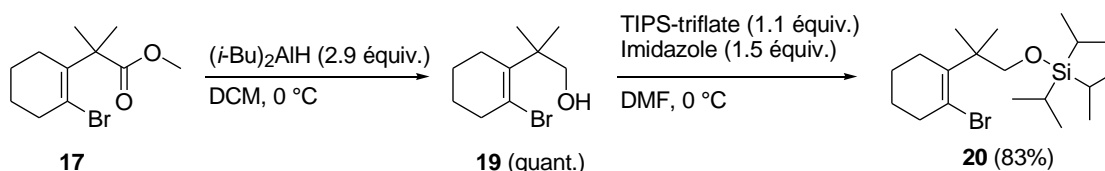


Schéma 78. Réduction de l'ester β,γ-insaturé et protection de l'alcool correspondant.

## 2.1.4 Activation C-H sur l'ester β,γ-insaturé et ses dérivés

### 2.1.4.1 Activation C-H sur l'ester β,γ-insaturé - bromocyclohexène

L'étape d'activation C-H a été réalisée dans différentes conditions. Les paramètres sur lesquels nous avons joué sont les suivants :

- La source de palladium : palladium II (Pd(OAc)<sub>2</sub>) ou palladium 0 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>). L'utilisation de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> peut permettre normalement d'utiliser des températures de réaction moins élevées que celles employées avec Pd(OAc)<sub>2</sub> (non publié).
- La phosphine : deux phosphines ont été testées : la *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> et la Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub>. Pour des raisons de commodité, ces phosphines ont été employées sous leur forme plus stable de sels de phosphonium tétrafluoroborate.<sup>90</sup>
- Le solvant utilisé est soit polaire (DMF ou DMA) en accord avec la méthodologie développée au laboratoire,<sup>52</sup> ou apolaire en se basant sur le système catalytique développé par Keith Fagnou.<sup>47</sup>

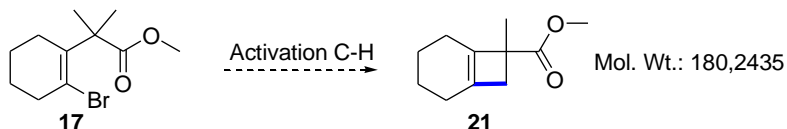
<sup>90</sup> M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295-4298



- La base utilisée est soit le carbonate de potassium dans le cas où le solvant utilisé est polaire, soit le carbonate de césium en association avec l'acide pivalique en tant qu'additif dans les conditions apolaires.<sup>47</sup>

L'ensemble des conditions et résultats sont rapportés dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Conditions testées pour l'étape d'activation C-H sur l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé (cyclohexène)**



Entrée	Source de Palladium (10 mol%)	Phosphine (20 mol%)	Base (1.3 équiv.)	Solvant	Temp. (°C)	Temps de réaction (min)	Produits (GCMS)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	140	90	<b>21</b> produit majo + 6 autres produits
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	60	<b>17</b> majo
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	160	15	<b>21</b> produit majo (47%) + 6 autres produits
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMA	140	30	<b>17</b> (30%) + autres produits
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	140	300	<b>21</b> produit majo (60%) + 6 autres produits
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5 mol%)	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	30	<b>17</b> majo
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5 mol%)	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	180	<b>17</b> majo
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / <i>t</i> -BuCO <sub>2</sub> H	Mésitylène	140	180	<b>17</b> (30%) + autres produits
9						Nuit	6 produits majo
10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / <i>t</i> -BuCO <sub>2</sub> H	Mésitylène	140	Nuit	<b>17</b> (50%) + 2 produits majo

Une température minimale de 140 °C semble nécessaire à l'obtention d'une conversion complète du produit de départ. Lorsqu'une température de 120 °C est utilisée, le produit de départ reste en grande partie intact ce qui suggère que l'énergie fournie n'est pas assez importante pour réaliser la réaction

(entrée 2, 6 et 7). L'emploi de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> perd alors son intérêt qui est normalement de promouvoir la réaction à une température plus basse (entrées 6 et 7). Pour une température de 140 °C ou plus, quelles que soient les conditions, un mélange de produits non séparables est obtenu. La plupart du temps, au moins 5 produits de même masse (M = 180) et un produit de masse (M+2 = 182) sont obtenus majoritairement dans des proportions variées (Cf. chromatogrammes GCMS, Figure 8).

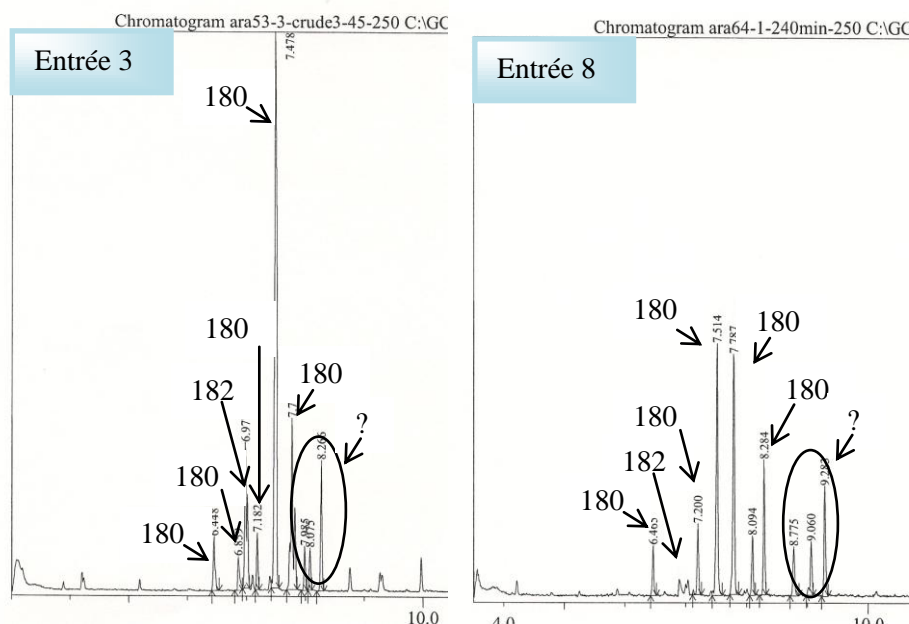


Figure 8. Chromatogrammes obtenus par GCMS pour les conditions relatives au tableau 3 entrées 3 et 8

Les phosphines *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> ou Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> sont utilisables indifféremment dans le cas de l'emploi du système DMF / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrée 1 *versus* entrée 5). L'augmentation de la température à 160 °C a pour effet de diminuer la conversion en produit majoritaire au profit des autres produits (entrée 1 *versus* entrée 3). L'utilisation de DMA à la place de DMF ne permet pas d'améliorer les résultats, la réaction est de plus ralentie (entrée 4). Si l'on se place dans les conditions développées par Keith Fagnou, dans un solvant apolaire tel que le mésitylène, la réaction est beaucoup plus lente puisqu'une conversion totale n'est obtenue qu'au bout d'une nuit à 140 °C (entrée 9). Dans ce cas, l'emploi de la phosphine semble avoir plus d'importance puisque la *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> ne permet pas une conversion totale (entrée 10).

Différents produits de même masse correspondant à la masse molaire du cyclobutène désiré **21** sont donc obtenus. Le cyclobutène formé par la réaction d'activation C-H peut subir une ouverture électrocyclique. Ken Houk *et coll.* rapportent ce type d'ouverture de cyclobutènes *via* un processus thermique.<sup>91</sup> Une étude visant à comprendre et évaluer l'effet des substituants en position 3 des

<sup>91</sup> S. Niwayama, E. A. Kallel, D. C. Spellmeyer, C. Sheu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2813-2825

cyclobutènes sur la torquosélectivité a été réalisée par ce groupe (Schéma 79). Pour cela, les cyclobutènes substitués sont chauffés en solution à des températures de l'ordre de celles utilisées pour notre réaction d'activation C-H (températures utilisées de 70 à 180 °C). Il apparaît donc fortement probable que le produit d'activation C-H formé par notre réaction subisse de tels réarrangements.

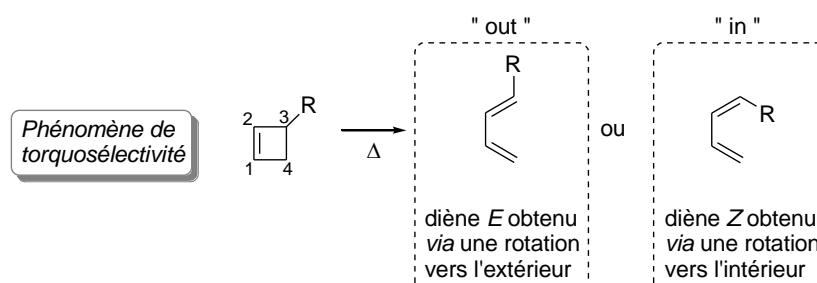


Schéma 79. Phénomène de torquosélectivité. Modes d'ouverture « in » ou « out »

Les travaux de Ken Houk montrent que le mécanisme d'ouverture des cyclobutènes est régi par des paramètres d'ordre stérique lorsque le groupement R est un alkyle mais par des paramètres d'ordre électronique pour tout autre groupement. Ainsi, pour R = Me, seul l'alcène E (Schéma 80) est obtenu lors d'un processus thermique conrotatoire qui résulte d'une rotation du groupement méthyle vers l'extérieur « out ». <sup>92</sup> Bien qu'un processus de rotation vers l'intérieur « in » soit possible d'un point de vue de la symétrie des orbitales, des répulsions stériques lors de ce mécanisme provoquent une déstabilisation de l'état de transition. La différence d'énergie entre les deux états de transition est de l'ordre de 4 kcal.mol<sup>-1</sup>.

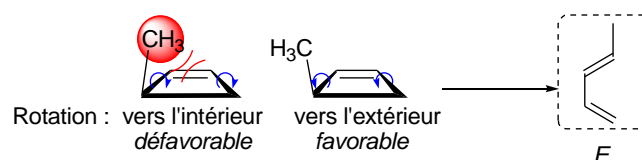
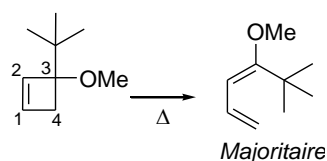


Schéma 80. Mécanisme d'ouverture du 3-méthylcyclobutène

Pour des groupements autres qu'alkyles (R ≠ Alk), les différences d'énergie des états de transition correspondant à des mécanismes d'ouverture vers l'extérieur ou vers l'intérieur sont telles qu'elles ne peuvent pas être attribuées seulement à des effets stériques. En effet, des interactions orbitales interviennent lors de la coupure de la liaison σ, entre les orbitales de cette liaison et les orbitales p ou π du substituant. <sup>91</sup> Ces effets électroniques l'emportent sur les effets stériques, comme le montre la

<sup>92</sup> N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2099-2111

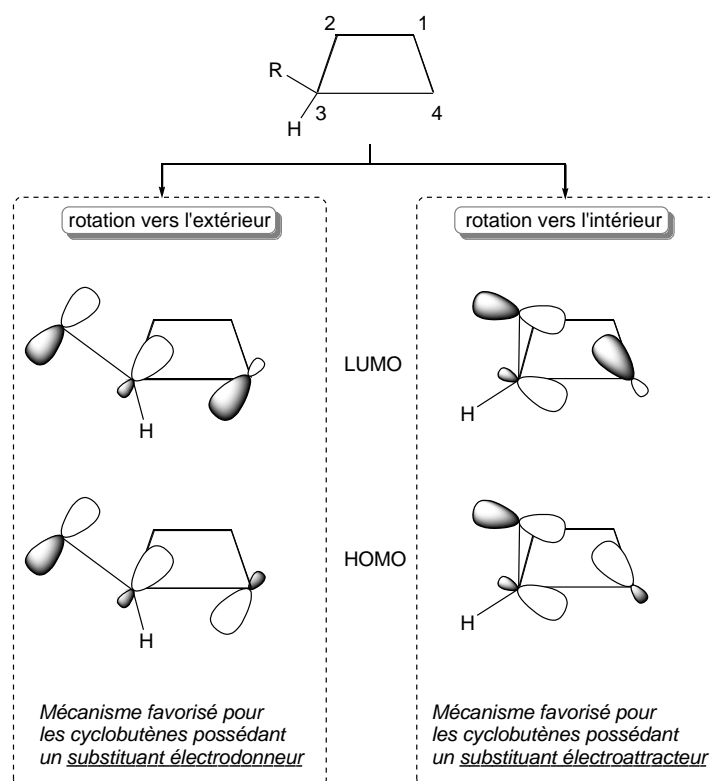
réaction du 3-méthoxy-3-*tert*-butylcyclobutène qui donne un seul produit ayant le *t*-butyle dans la position « in » (Équation 21).



**Équation 21. Mécanisme d'ouverture du 3-méthoxy-3-*tert*-butylcyclobutène**

Dans l'état de transition considéré, la coupure de la liaison  $\sigma$  est suffisamment avancée pour que les orbitales frontières de l'état de transition puissent être assimilées aux orbitales  $\sigma_{34}$  et  $\sigma_{34}^*$ , en négligeant en première approximation et pour plus de simplicité la double liaison C<sub>1</sub>C<sub>2</sub>. Décomposons formellement la molécule (le cycle et le substituant R porté par C<sub>3</sub>) (Schéma 81), et examinons leurs interactions dans l'état de transition (R est représenté par une orbitale *p*). Dans l'ouverture « out », *p* se recouvre uniquement avec l'orbitale frontière de C<sub>3</sub>. Dans l'ouverture « in », elle se recouvre simultanément avec les orbitales de C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>.

- Cas d'un substituant donneur : le groupement R est simulé par une orbitale doublement occupée. L'interaction de cette orbitale pleine du substituant va donner naissance à un recouvrement déstabilisant à 4 électrons avec l'orbitale HOMO du cyclobutène. La déstabilisation croissant avec le recouvrement, cette interaction défavorise le mode « in » et sera moins importante dans un mode « out » puisque le substituant est plus éloigné. L'interaction avec la LUMO est une interaction stabilisante à deux électrons qui favorise également le mode « out ».
- Dans le cas d'un substituant accepteur : le groupement R peut être représenté par son orbitale basse vacante (LUMO) qui interagit par recouvrement avec la HOMO du cyclobutène lors d'un mécanisme « in ». Cette interaction à 2 électrons est stabilisante. L'énergie de l'état de transition s'en trouve donc abaissée et le processus favorisé. Lors d'un mécanisme « out », ces interactions stabilisantes au niveau de la HOMO seront d'autant plus faibles que le recouvrement entre les orbitales est moindre.

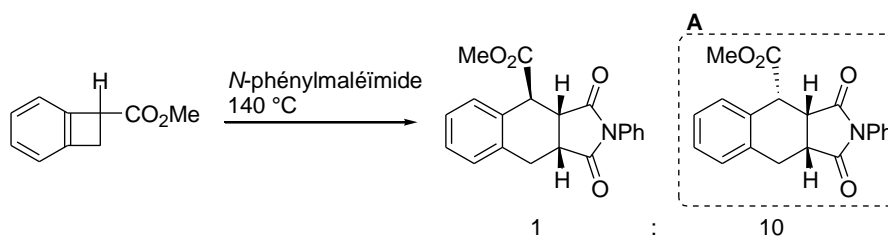


**Schéma 81.** Interactions orbitales lors du processus d'ouverture d'un cyclobutène

Dans le cas où un ester est présent en position 3 du cyclobutène, Ken Houk prévoit, pour le mécanisme d'ouverture, un comportement similaire à celui calculé (et observé) pour un cyclobutène substitué par un acide carboxylique.<sup>93</sup> Malgré le caractère accepteur de ces groupements, le mécanisme « out » est favorisé (de 1.0 à 2.3 Kcal.mol<sup>-1</sup> suivant la conformation du carbonyle) et aboutit à la formation du diène *E*. En effet, les cétones et les esters ne semblent pas suffisamment électroattracteurs pour favoriser le mode « in » (contrairement aux aldéhydes). Ainsi, dans le cas de cétones et d'esters, le mode « in » est obtenu lorsqu'un acide de Lewis (type BF<sub>3</sub>) est ajouté au milieu réactionnel ce qui augmente le caractère électroattracteur de ces espèces. La torquosélectivité observée pour les esters a été vérifiée lors de l'ouverture par thermolyse du benzocyclobutène-7-carboxylate de méthyle à 140 °C (Équation 22). La réaction est réalisée en présence de *N*-phénylmaléimide dans le but de piéger le diène formé en l'engageant dans une réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder.<sup>94</sup> Le produit majoritairement obtenu (**A**) est le produit résultant de la formation du diène *E*.

<sup>93</sup> A. B. Buda, Y. Wang, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2264-2266

<sup>94</sup> C. W. Jefford, G. Bernardinelli, Y. Wang., D. C. Spellmeyer, A. Buda, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1157-1165



Équation 22. Mise en évidence du mécanisme d'ouverture du méthyle benzocyclobutène-7-carboxylate par piégeage de l'intermédiaire avec le *N*-phénylmaléïmide (Houk *et coll.*)

Les groupements esters et méthyles présentent tous deux la même torquosélectivité « out ». Un composé portant ces deux groupements sur un même carbone (Schéma 82 composé **B**) a été mis en réaction dans des conditions similaires à celles décrites précédemment. Ken Houk montre que l'ouverture du benzocyclobutène suivie d'une réaction de cycloaddition [4+2] donne le composé dérivant du diène *Z* (ester à l'intérieur et méthyle à l'extérieur) (diène **C**, produit **D**). Lorsqu'une température plus élevée est employée, le composé **F** est également obtenu. Celui-ci provient du réarrangement 1,5-sigmatropique de l'autre diène (**E**). On pourrait également imaginer la formation du composé **G** résultant d'une réaction d'électrocyclisation à partir du diène **C**, bien que ce composé n'ait pas été observé par Ken Houk. Une explication possible serait que cette électrocyclisation est réversible d'où le fait que celui-ci ne s'accumule pas dans le milieu, l'équilibre étant déplacé vers la formation de **D** (*via* **C**) vraisemblablement plus stable.

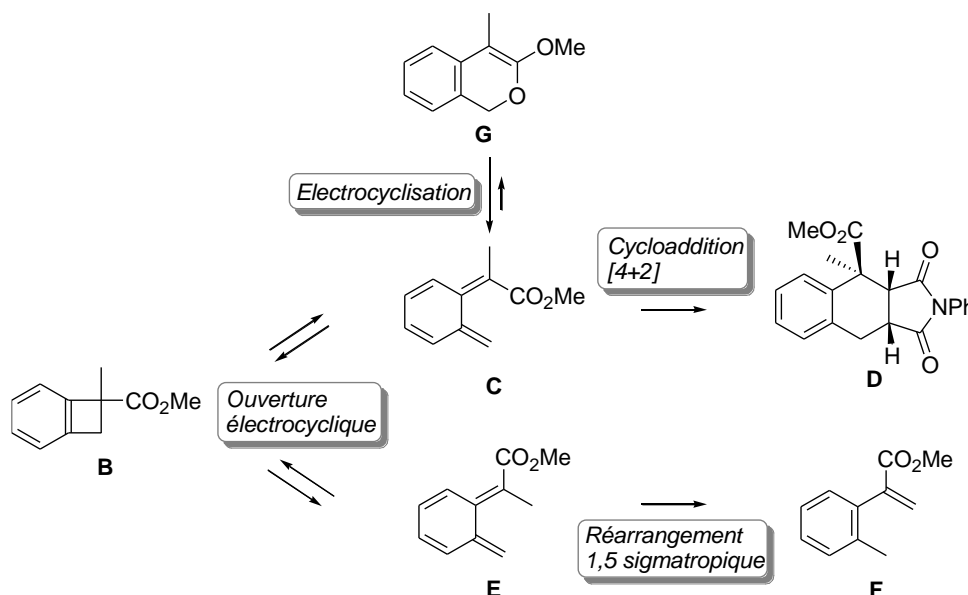
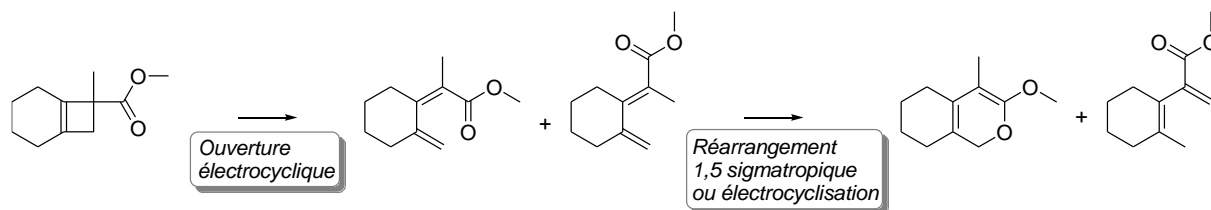


Schéma 82. Ouverture d'un benzocyclobutène comportant un groupement méthyle et un groupement ester en position 3 (Houk *et coll.*)

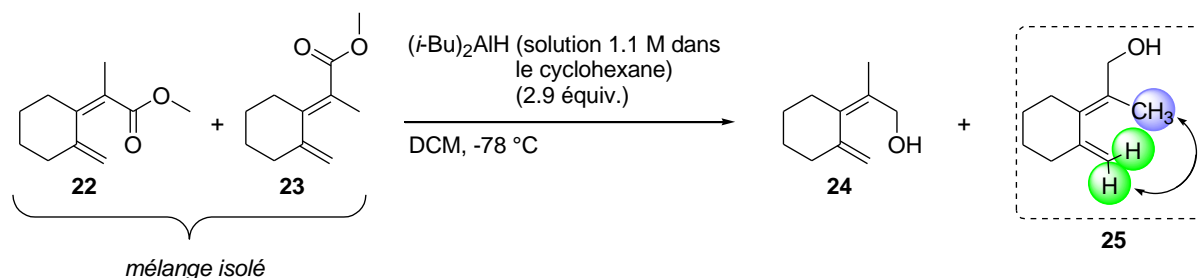
Ainsi, dans notre cas, plusieurs produits peuvent être obtenus. Lorsque le cyclobutène est formé, celui-ci peut subir une ouverture électrocyclique donnant un mélange de deux diènes. Ces deux diènes

peuvent eux-mêmes subir des réarrangements 1,5-sigmatropique ou électrocyclisation donnant accès à deux autres produits de même masse. L'étude de la RMN du brut réactionnel confirme cette hypothèse du fait de la présence de protons oléfiniques entre 4.5 et 5.5 ppm.



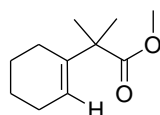
**Schéma 83. Mécanisme probable d'ouverture électrocyclique puis réarrangement sigmatropique ou électrocyclisation du cyclobutène 18**

Un mélange de diènes *Z* (**22**) et *E* (**23**) a pu être isolé du brut réactionnel dans les conditions de l'entrée 5 du Tableau 3. La réduction de ce mélange par action d'hydrure de diisobutylaluminium a permis l'obtention d'un mélange d'alcools (**24** et **25**), dont le *E* a pu être isolé et caractérisé par expérience NOE. Ce résultat permet de confirmer la validité des hypothèses précédentes.



**Schéma 84. Réduction du mélange de diastéréoisomères 22 et 23**

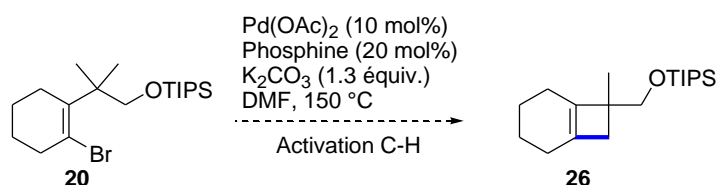
Finalement, le produit de masse M+2 n'est autre que le produit de déhalogénéation, sous-produit classique des réactions d'activation C-H. Celui-ci est obtenu après l'étape d'addition oxydante par reprotonation d'un complexe intermédiaire.



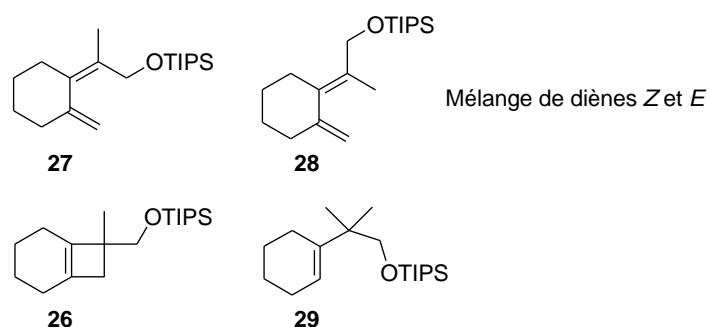
**Figure 9. Produit de déhalogénéation (sous-produit de la réaction d'activation C-H)**

2.1.4.2 Activation C-H sur l'alcool  $\beta,\gamma$ -insaturé - bromocyclohexène

L'activation C-H a également été réalisée sur l'éther silylé **20**, dans les conditions développées au laboratoire (DMF, en utilisant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base et Pd(OAc)<sub>2</sub> comme source de palladium). Deux phosphines ont alors été testées :

 Tableau 4. Conditions testées pour l'étape d'activation C-H sur l'éther silylé **20**


Entrée	Phosphine (20 mol%)	Temps de réaction (min)	Résultats (% GCMS)
1	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	90	16% ( <b>29</b> ), 15% ( <b>26</b> ?), 39% ( <b>27</b> ou <b>28</b> ), 30% ( <b>27</b> ou <b>28</b> )
2	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	60	16% ( <b>29</b> ), 44% ( <b>26</b> ?), 14% ( <b>27</b> ou <b>28</b> ), 13% ( <b>27</b> ou <b>28</b> ), 6% (?), 7% (?)

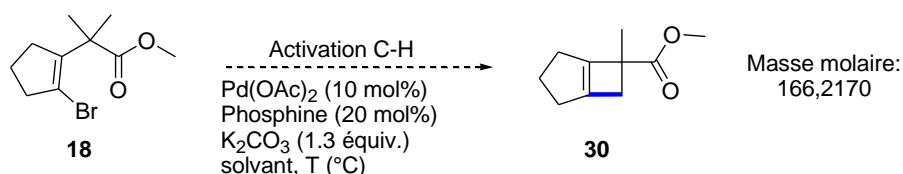

 Schéma 85. Produits de l'activation C-H sur l'alcool  $\beta,\gamma$ -insaturé

L'utilisation de la phosphine *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> permet d'obtenir un mélange de 4 produits (entrée 1). Une purification a été entreprise permettant d'isoler un mélange un mélange de diène Z **27** et de diène E **28**. D'après l'analyse du reste du mélange, il semblerait que les deux autres produits soient le cyclohexène **26** et le produit déhalogéné **29** mais cela reste à confirmer car la pureté obtenue n'est pas suffisante pour apporter une preuve formelle. L'ouverture du cyclohexène en diènes a donc pu être mise en évidence.



2.1.4.3 Activation C-H sur l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé - bromo-cyclopentène

L'activation C-H a également été réalisée à partir du composé cyclopentène **18**. La réaction a été testée dans les conditions utilisées classiquement au laboratoire dans un solvant polaire et en employant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base.

 Tableau 5. Conditions testées pour l'étape d'activation C-H sur l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé (cyclopentène)


Entrée	Phosphine (20 mol%)	Solvant	Température (°C)	Temps (min)	Résultats (% GCMS)
1	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	DMF	140	60	Déhalogéné (80 %) + Pdt MW = 166 (20%)
2	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	DMF	140	90	déhalogéné (36%) + Pdt MW = 166 (21%) + Pdt MW = 166 (27%) + Pdt ? (15%)
3	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	DMA	160	30	déhalogéné (30%) + Pdt MW = 166 (28%) + Pdt MW = 166 (42%)

Une très grande proportion de composé déhalogéné est obtenue avec un minimum de 30% lorsque la réaction est effectuée dans le DMA. Des mélanges de produits non séparables de même masse que le produit attendu sont observés par GCMS. Il est probable que le produit soit relativement difficile à former. Le motif à 5 chaînons – cycle à 4 chaînons relié par un alcène doit représenter un composé de géométrie très tendue. L'observation de protons dans la région des alcènes en RMN du brut permet de croire que le composé d'activation une fois formé, s'ouvre comme on a pu le voir précédemment, selon un mécanisme électrocyclique pour donner un mélange de diènes.

## 2.2 Deuxième approche – ester $\gamma$ - $\delta$ insaturé

La structure des substrats synthétisés dans le chapitre précédent n'est pas idéale pour la mise en œuvre d'une méthodologie d'activation C-H sur des composés non aromatiques. Même si cette activation C-H fonctionne, le produit formé n'est pas stable dans les conditions réactionnelles utilisées et subit des réarrangements péricycliques conduisant à des mélanges de nombreux produits difficilement séparables. La double liaison formant la jonction entre les deux cycles est certainement responsable des problèmes rencontrés. Nous avons alors envisagé la création d'un autre substrat où cette double liaison serait placée comme indiqué sur la Figure 10.

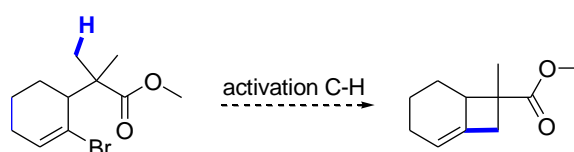


Figure 10. Deuxième substrat envisagé pour une version d'activation C-H sur un composé non aromatique

### 2.2.1 Synthèse du substrat *via* une transposition de Claisen

#### 2.2.1.1 Rétrosynthèse

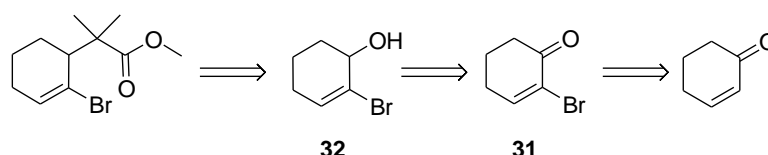


Schéma 86. Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé **33**

Le substrat sur lequel on désire réaliser l'activation C-H serait obtenu par transposition de Claisen sur l'alcool **32** ou un dérivé de celui-ci. Cet alcool peut être formé par réduction de la cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée bromée **31**, elle-même obtenue à partir de la cyclohexénone commerciale.

#### 2.2.1.2 Synthèse de l'ester précurseur à l'étape de transposition de Claisen

La première étape consiste en une bromation de la cyclohexénone. La méthode utilisée est tirée des travaux du groupe de Kyoung-Mahn Kim.<sup>95</sup> L'OXONE<sup>®</sup> est mis en suspension dans une solution

<sup>95</sup> K.-M. Kim, I.-H. Park, *Synthesis* **2004**, 2641-2644

biphasique obtenue par un mélange de cyclohexènone dans le DCM et d'acide bromhydrique 2N aqueux ce qui permet d'obtenir le composé dibromé. Ce composé donne par élimination d'un brome grâce à l'action de triéthylamine le produit bromé attendu **31** voulu avec un rendement de 81%. Dans cette réaction, le dibrome est généré par oxydation de l'acide bromhydrique par l'OXONE<sup>®</sup>. Cette méthode a été retenue car les rendements obtenus sont meilleurs que par réaction directe avec le dibrome.

La cétone  $\alpha$ - $\beta$  insaturée **31** est ensuite réduite dans les conditions de Luche donnant l'alcool **32** avec un rendement de 79%.

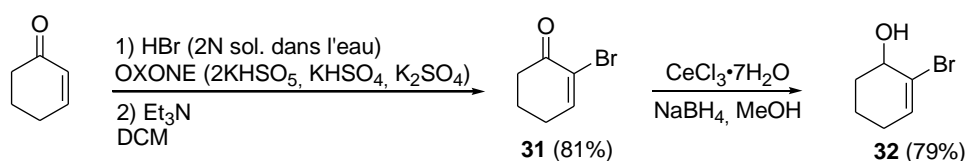


Schéma 87. Bromation de la cyclohexènone et réduction de la cétone obtenue pour former l'alcool **32**

Afin de réaliser la transposition de Claisen, nous avons synthétisé trois produits par estérification de l'alcool **32**. Les esters **33** et **34** sont obtenus par action de l'anhydride correspondant dans la pyridine avec des rendements respectifs de 90% et 95%. Le dernier ester **35** est généré avec un rendement plus modeste de 57% à partir de l'acide propionique dans des conditions d'estérification classiques utilisant la DMAP comme catalyseur et un agent de couplage type DCC.

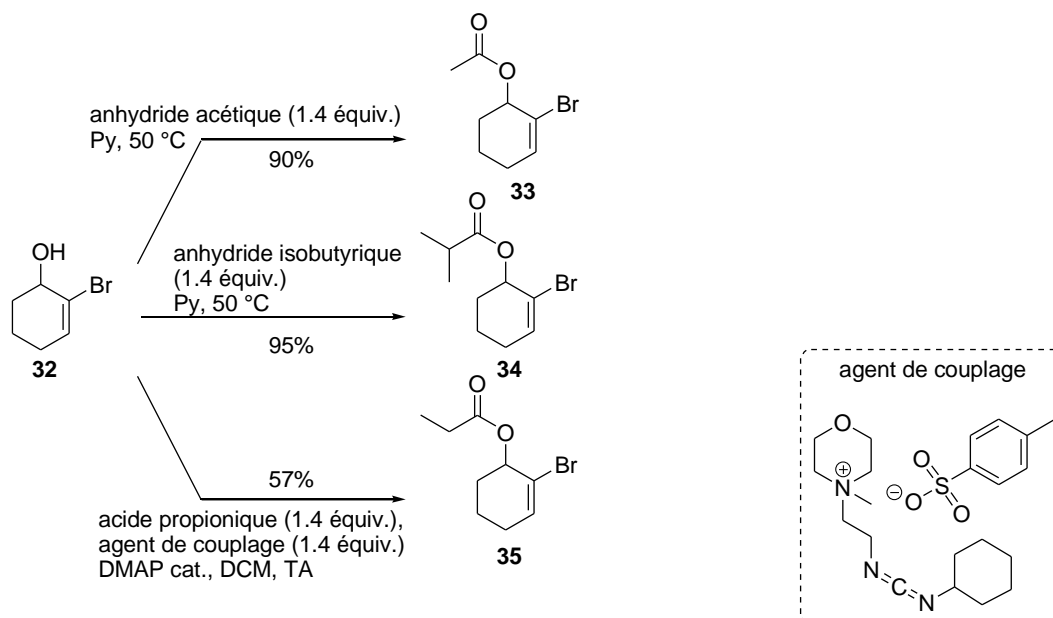
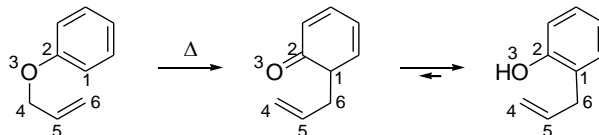


Schéma 88. Estérifications de l'alcool **32**

### 2.2.1.3 *Transposition de Claisen*

La transposition de Claisen est un processus sigmatropique [3,3] décrit pour la première fois au début du siècle dernier par Ludwig Claisen sur des allyléthers aromatiques (Schéma 89).<sup>96</sup>



**Schéma 89.** Représentation de la transposition de Claisen sur un allyléther aromatique

Cette réaction possède la plupart des propriétés requises pour être considérée comme une procédure synthétique efficace. En effet, elle peut être réalisée de manière chimio-, régio-, diastéréo-, ou énantiosélective, dans des conditions douces et donner accès à des molécules polyfonctionnalisées.<sup>97</sup> L'intérêt synthétique de cette méthode a d'ailleurs suscité l'élaboration de nombreuses versions différentes. Deux de ces processus méritent d'être développés, puisqu'ils ont été mis en œuvre dans le cadre de cette thèse pour réaliser la synthèse du substrat d'activation C-H.

- La transposition de Claisen-Ireland rapportée pour la première fois en 1972<sup>98</sup> repose sur le réarrangement d'éthers d'énols silylés et donne accès à des acides carboxyliques  $\gamma,\delta$ -insaturés. Un énolate d'ester allylique **B** intermédiaire est formé par action d'une base sur l'ester allylique de départ **A** et peut donner directement accès à l'acide carboxylique final souhaité **D** ou être piégé dans un premier temps par un dérivé silylé pour donner intermédiairement le composé **C** (Schéma 90).

<sup>96</sup> L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166

<sup>97</sup> A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002

<sup>98</sup> R. E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5897

## Transposition de Claisen-Ireland

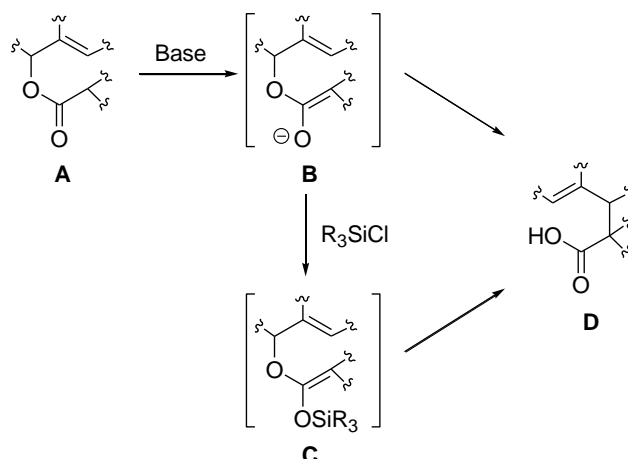


Schéma 90. Transposition de Claisen-Ireland

- La transposition de Johnson rapportée en 1970<sup>99</sup> consiste en le réarrangement d'un alcool allylique **A** en présence d'orthoacétate d'éthyle (ou d'un dérivé) et de traces d'acide. Cette méthode permet l'accès à des esters  $\gamma,\delta$ -insaturés **D** *via* un orthoester intermédiaire **B** qui par perte d'éthanol génère l'acétal de cétène **C** qui subit le réarrangement.

## Transposition de Johnson

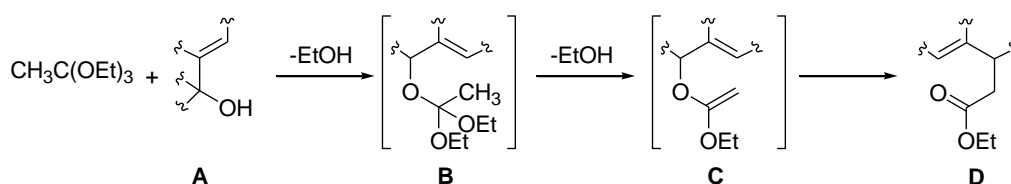
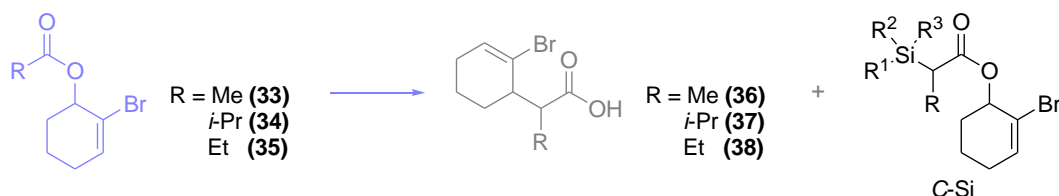


Schéma 91. Transposition de Johnson

Les premières conditions testées sont regroupées dans le Tableau 6. L'ester de départ **A** est mis en réaction avec diverses bases en présence ou non d'un dérivé silylé dans le but de piéger l'énolate intermédiaire et de réaliser ainsi une transposition de Claisen-Ireland.

<sup>99</sup> W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743

Tableau 6. Conditions testées pour réaliser une transposition de Claisen-Ireland sur les esters 31, 32 et 33



Entrée	R	Conditions	Solvant	T (°C)	Produit
1	Me (33)	1) LDA (1.4 équiv.)	THF	TA	33 + C-Si
2	Me (33)	2) TMSCl (1.5 équiv.)	THF / Toluène	TA puis 100	C-Si
3	<i>i</i> -Pr (34)		THF / Toluène	TA puis 100	34
4	Me (33)	1) LDA (1.4 équiv.)	THF / Toluène	TA puis 100	C-Si
5	<i>i</i> -Pr (34)	2) TMSCl (1.5 équiv.) DMPU (12 équiv.)			34
6	<i>i</i> -Pr (34)	LDA (9 équiv.)	Toluène	TA puis 110	Dégr.
7	<i>i</i> -Pr (34)	1) NaHMDS (1.3 équiv.) 2) TMSCl (1.5 équiv.), Et <sub>3</sub> N (1.5 équiv.)	THF / Toluène	TA puis 100 °C	34
8	Me (33)	1) KHMDS (1.4 équiv.)	THF / Toluène	TA puis 100	C-Si
9	<i>i</i> -Pr (34)	2) TMSCl (1.5 équiv.), Et <sub>3</sub> N (1.5 équiv.)		°C	Dégr.
10	Me (33)	1) KHMDS (1.5 équiv.) 2) TBDMSCl (2.5 équiv.) DMPU (20 équiv.)	THF / Toluène	TA	33 + C-Si
11	Me (33)	TIPS-triflate (3 équiv.)	DCM	TA	33
12	<i>i</i> -Pr (34)	Et <sub>3</sub> N (3 équiv.)			34
13	Me (33)	1) NaH (1.1 équiv.) 2) TMSCl (1.6 équiv.)	Toluène	TA	33
14	Me (33)	1) NaH (1.1 équiv.) 2) TBDMSCl (1.6 équiv.)	Toluène	TA	33
15	Me (33)	1) KHMDS (2 équiv.), 18-Crown-6 (2.5 équiv.) 2) TES-triflate (3 équiv.)	THF	TA	C-Si
16	Me (33)	KHMDS (5 équiv.)	Toluène	TA puis 110	Dégr.
17	Me (33)	KHMDS (6 équiv.)	Mésitylène	TA puis 165	Dégr.
18	<i>i</i> -Pr (34)				Dégr.
19	Et (35)				Dégr.

*Remarque*: un traitement acide est réalisé avant passage sur GCMS. Ainsi, lorsque le composé de départ est observé, soit aucune réaction n'a eu lieu, soit l'éther silylé formé a été détruit par le traitement employé.

L'utilisation d'une base seule (entrées 6 et 16 à 19) à température ambiante puis à reflux dans le solvant considéré conduit à la dégradation de l'ester de départ. Aucun réarrangement de l'énolate formé n'est observé.

L'introduction d'un groupement silylé en position C2 (Figure 11) permet normalement d'abaisser l'énergie d'activation du réarrangement attendu d'environ 9 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à un substrat non substitué.<sup>100</sup> Ainsi la présence d'un éther silylé en C2 génère un état de transition où la cassure de la liaison C2-O3 est facilitée.

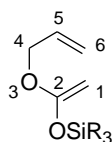


Figure 11. Numérotation des carbones formellement utilisée lors d'une transposition de Claisen

Cependant, dans notre cas, l'éther silylé ne subit aucun réarrangement puisqu'après traitement, seul le composé de départ est observé. Dans le cas du substrat comportant l'ester méthylique (**33**), le composé C-silylé est obtenu majoritairement (entrées 1, 2, 4, 8 et 15). Le contrôle *O-* versus *C*-silylation est régi par plusieurs facteurs.<sup>101</sup>

- D'un point de vue thermodynamique, la formation d'une liaison Si-O est favorisée par rapport à la formation d'une liaison Si-C, même s'il est préférable de conserver la liaison C=O plutôt que de former la liaison C=C.

Tableau 7. Energies de liaisons simple et double pour les liaisons Si-O, Si-C C=O et C=C

Liaison	Energie de liaison en Kcal.mol <sup>-1</sup>
Si-O	123
Si-C	73
C=O	175
C=C	145

<sup>100</sup> R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877

<sup>101</sup> G. L. Larson, V. Cruz de Maldonado, L. M. Fuentes, L. E. Torres, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 633-639

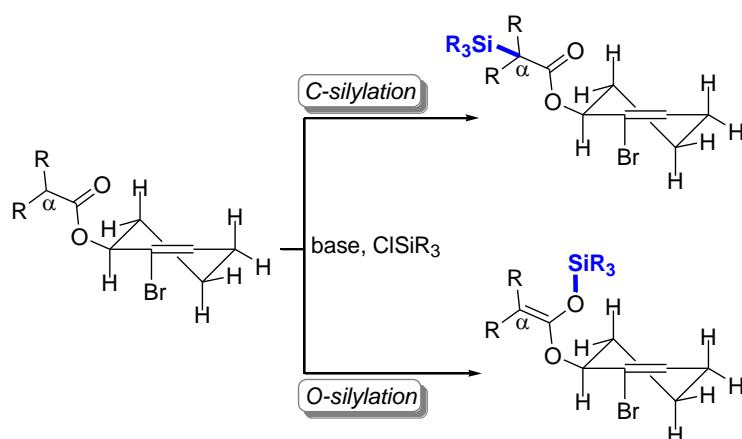


Schéma 92. C- versus O-silylation

- D'un point de vue cinétique, l'encombrement stérique de la partie alkoxy de l'ester et l'encombrement de la partie alkyle de l'ester jouent tous deux un rôle prépondérant lors de la formation du produit *O*- ou *C*-silylé. La partie alkoxy est relativement encombrée dans notre cas, ce qui ne favorise pas la *O*-silylation. Ainsi, la *C*-silylation est observée lorsque R = H et que le dérivé silylé n'est pas trop encombré stériquement.
- La nature de l'énolate a également un effet sur le produit formé. Ainsi, la théorie de la HSAB prévoit une proportion plus grande de *O*-silylation lorsque le contre-ion utilisé est « mou » (Na ou K plutôt que Li). En effet, une paire d'ion dissociée devrait favoriser la formation du composé *O*-silylé. C'est pourquoi après des essais infructueux en utilisant le LDA comme base (entrées 1 à 5), nous nous sommes tournés vers des bases telles que NaHMDS (entrée 7), NaH (entrées 13 et 14), ou encore KHMDS (entrées 8, 9) mais malheureusement sans succès. L'utilisation de DMPU (entrée 10) ou d'un éther couronne (entrée 15) dans l'espoir de complexer le cation et de dissocier ainsi davantage l'énolate n'a pas donné plus de résultat.

Ces résultats nous ont poussé à nous tourner vers une autre méthode. Nous avons alors envisagé de partir directement de l'alcool **32** en nous plaçant dans les conditions de la transposition de Johnson. Le premier essai réalisé à 180 °C pendant 24 h en tube scellé en présence d'orthoacétate de triéthyle et d'une quantité catalytique d'acide propionique a permis d'obtenir l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé avec un rendement de 46%. Ces conditions relativement dures nécessitant l'emploi d'une haute température associée à un temps de réaction élevé, nous ont amenés à avoir recours à l'emploi des micro-ondes. Les transpositions de Claisen sont d'ailleurs des processus connus pour être accélérés<sup>102</sup> et améliorés d'un point de vue du rendement<sup>103</sup> par l'irradiation aux micro-ondes. Les conditions ainsi optimisées

<sup>102</sup> R. J. Gignere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948

<sup>103</sup> T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3847-3850



permettent d'obtenir l'ester éthylique **36** ou l'ester méthylique **37** avec de bons rendements respectivement de 61 et 76% en 30 min à 220 °C.

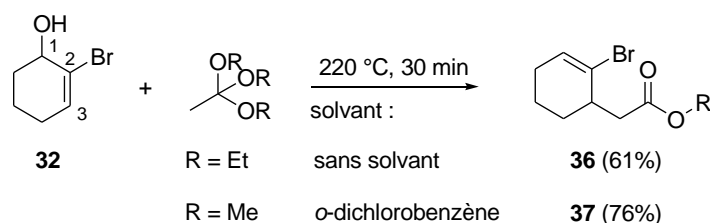


Schéma 93. Rendements obtenus pour la transposition de Johnson sur l'alcool **32**

Une limite de cette méthodologie reste cependant à souligner. La réaction ne peut être réalisée à grande échelle. En effet, à l'échelle du gramme on observe une chute de l'absorption des irradiations micro-ondes par le milieu réactionnel. La température de 220 °C n'est pas atteinte et la réaction n'arrive jamais à conversion complète. Il est donc nécessaire de réaliser la réaction sur plusieurs aliquotes séparément.

Un avantage de cette méthodologie est que la transposition de Claisen permet de conserver la stéréochimie du centre en position 1 et de la transférer au centre stéréogène obtenu en position 3. Ainsi, si l'on réalisait une réduction énantiosélective de la 2-bromocyclohexènone,<sup>104</sup> on pourrait espérer obtenir un ester  $\gamma,\delta$ -insaturé énantioenrichi via l'état de transition chaise **A** ou bateau **B** proposé par Ken Houk.<sup>105</sup>

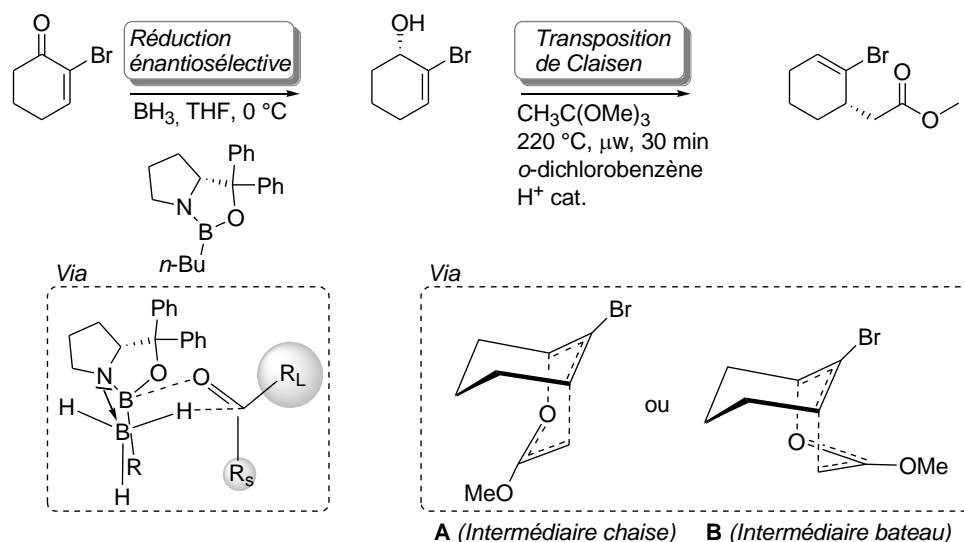


Schéma 94. Version énantiosélective de la synthèse des substrats **36** et **37**

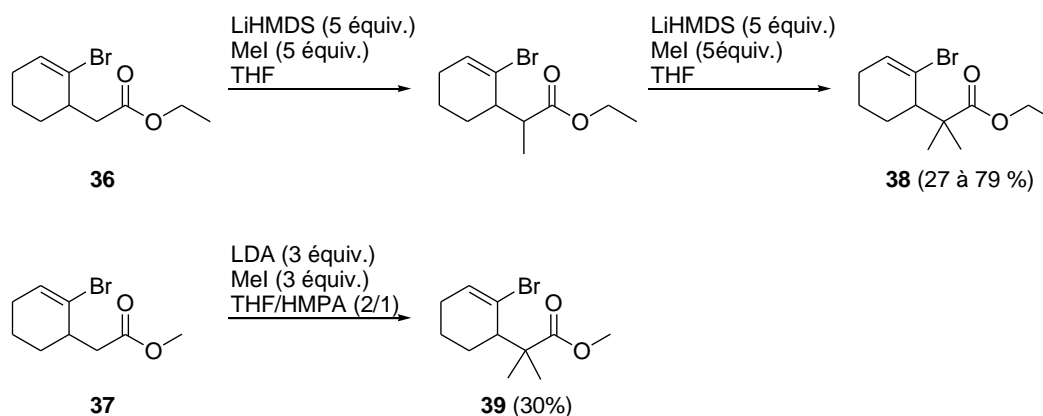
<sup>104</sup> E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553

<sup>105</sup> M. M. Khaledy, M. Y. S. Kalani, K. S. Khuong, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572-577

2.2.1.4 Alkylation de l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé

La dernière étape avant l'activation C-H est l'alkylation en position  $\alpha$  de l'ester. Cette étape s'est révélée difficile. L'utilisation de LiHMDS et MeI sur l'ester éthylique **36** permet d'obtenir un mélange de produits mono- et diméthylé. Ce mélange est ensuite réengagé dans une seconde étape d'alkylation pour donner le produit souhaité **38** avec des rendements variables (de 27 à 79%) (Schéma 95). Face à ce manque de reproductibilité, nous avons décidé de changer de méthode pour l'ester méthylique **37** et nous avons testé celle développée par R. Schlessinger<sup>106</sup> et améliorée par Jacques-Emile Dubois<sup>107</sup> qui consiste à utiliser HMPA comme co-solvant afin de promouvoir l'alkylation même sur des esters encombrés stériquement. En effet, il semblerait que le système LDA / HMPA permette d'éviter la formation d'agrégats en coordinant les cations rendant ainsi la base et l'énolate plus « agressifs ».<sup>108</sup> Cette méthodologie n'a cependant pas permis une amélioration notable puisqu'un rendement modeste de 30% est obtenu. La mauvaise réactivité du produit monoalkylé peut être expliquée par une incapacité de celui-ci à former quantitativement un énolate d'ester ou un manque de réactivité de cet énolate d'ester dû à des effets stériques ou une combinaison de ces deux problèmes. Il est facilement concevable que l'accessibilité du proton sur le produit monoalkylé soit difficile surtout lorsque la base utilisée est très encombrée comme LDA. Cependant l'utilisation d'une base suffisamment encombrée stériquement est nécessaire pour éviter toute addition nucléophile de cette base, utilisée en excès, sur l'ester.

Une quantité suffisante d'ester  $\alpha,\alpha'$ -gemdiméthylé a cependant pu être obtenue pour permettre la réalisation de l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H.


 Sch\u00e9ma 95. Alkylation en position  $\alpha$  des esters pour aboutir aux compos\u00e9s **38** et **39**

<sup>106</sup> R.J. Cregge, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richman, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2425-2428

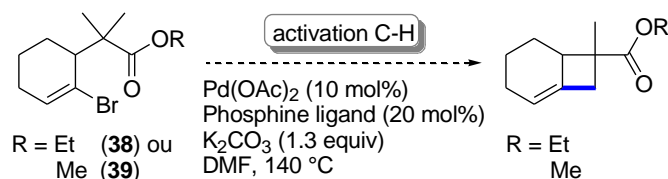
<sup>107</sup> J. A. MacPhee, J.-E. Dubois, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 694-696

<sup>108</sup> R. H. van der Veen, H. Cerfontain, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 342-346

2.2.2 Activation C-H sur l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé

L'activation C-H a été réalisée à partir des composés **38** et **39**. La réaction a été testée dans les conditions utilisées classiquement au laboratoire dans un solvant polaire et en employant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base.

Tableau 8. Conditions testées pour l'étape d'activation C-H sur les esters  $\gamma,\delta$ -insaturés (**38** et **39**)



Entrée	R	Phosphine (20 mol%)	Temps de réaction (min)	Conversion (% GCMS)	Résultat (% GCMS)
1	Et ( <b>38</b> )	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	60	80	Un produit majoritaire (66 %)
2	Me ( <b>39</b> )	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	90	100	Deux produits majoritaires (30%) + dégr. +déhalogénéation

L'utilisation de Cy<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> n'est pas appropriée puisque des produits de dégradation et de déhalogénéation sont majoritairement obtenus (entrée 2). L'utilisation de *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub> permet en revanche l'obtention d'un produit majoritaire et relativement propre (entrée 1). Ce produit a pu être isolé et caractérisé comme étant le diène **40** (Figure 12) et non le cyclobutène attendu.

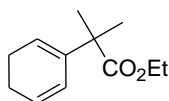


Figure 12. Diène obtenu par activation C-H de l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé **40**

La purification du mélange obtenu dans les conditions de l'entrée 2 montre que celui-ci est composé du diène (**41**) et du cyclobutène (**42**) attendu dans des proportions d'environ 50/50.

La formation des diènes **40** et **41** peut être expliquée par un réarrangement du palladacycle **A** obtenu intermédiairement (Schéma 96). Un mécanisme similaire d'ouverture du palladacycle avait déjà été observé lors de la formation des benzocyclobutènes (Partie « Résultats Antérieurs obtenus au laboratoire », paragraphe 2.1.3.2, page 79). Ainsi l'ouverture du palladacycle **A** permet la réalisation

d'une deuxième activation C(sp<sup>3</sup>)-H pour former le palladacycle **B** qui peut lui-même s'ouvrir pour donner **C**. **C** peut ensuite donner directement le diène observé par une anti-β-élimination d'hydrure.<sup>109</sup> Plus vraisemblablement, c'est tout d'abord le diène **D** qui est obtenu par β-élimination d'hydrure *syn* et qui s'isomérisise ensuite pour aboutir au composé stabilisé par conjugaison.

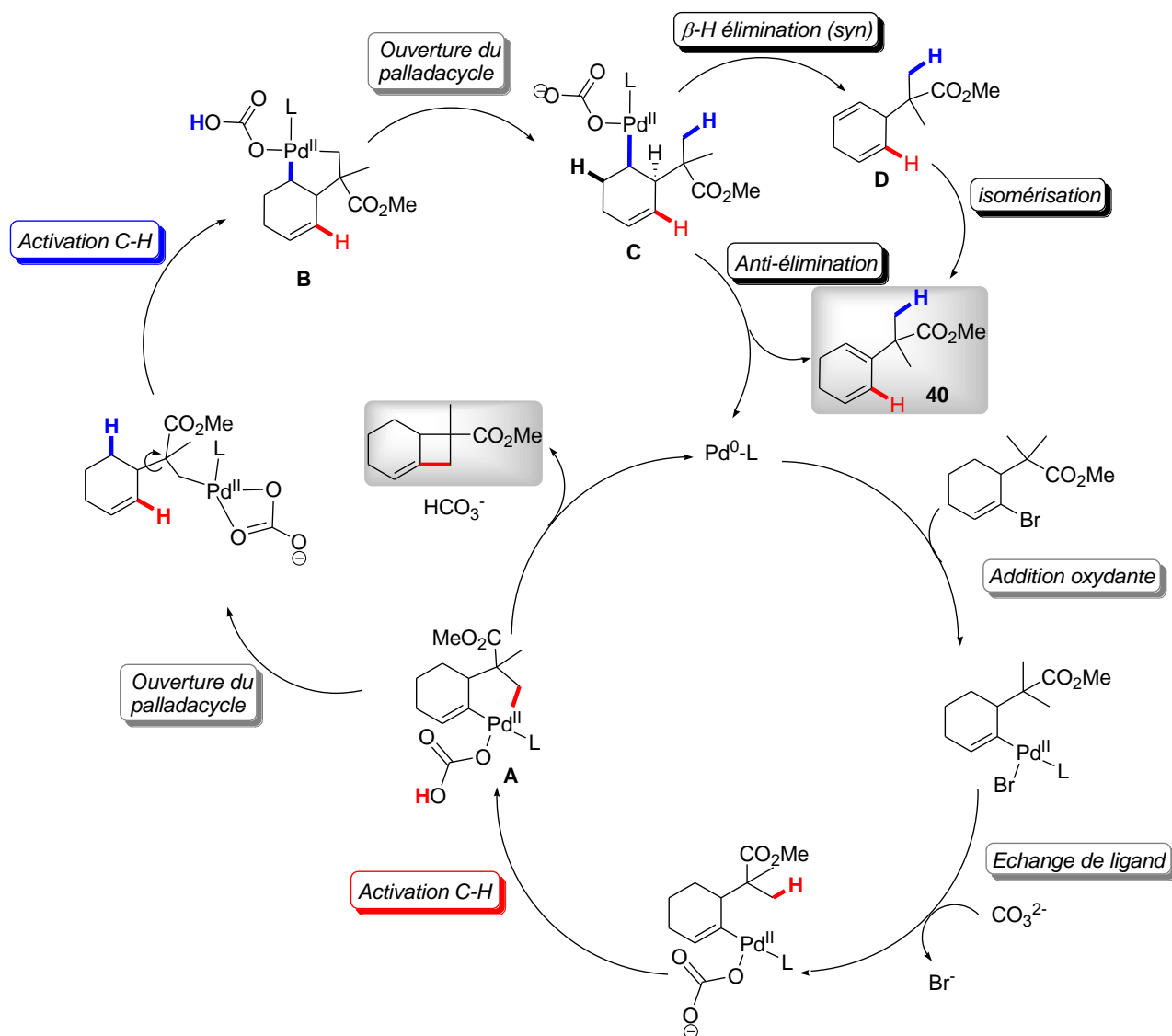


Schéma 96. Mécanisme proposé pour l'obtention du diène 40 (ou 41)

Afin de s'affranchir de la formation de ce produit diénique, nous avons pensé élaborer un substrat ne possédant pas d'hydrogène sur la position où la deuxième activation C-H a lieu.

<sup>109</sup> M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, T. Yakura, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1957-1970 ; I. Schwarz, M. Braun, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2300-2305 ; K. Maeda, E. J. Farrington, E. Galardon, B. D. John, J. M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 104-109 ; M. Lautens, Y.-Q. Fang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682

### 3 VERS LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES ET OXYGENES

La structure des substrats synthétisés dans le chapitre précédent n'est pas idéale pour la mise en œuvre d'une méthodologie d'activation C-H sur des composés non aromatiques. Même si cette activation C-H fonctionne dans le cas où la phosphine employée est la *t*-Bu<sub>3</sub>P·HBF<sub>4</sub>, le produit formé n'est pas le cyclobutène attendu mais un composé diénique obtenu par ouverture du palladacycle et réarrangement. La présence d'hydrogènes en position γ de l'ester permet la réalisation d'une deuxième activation C-H. Nous avons envisagé la création d'un autre substrat dans lequel cette position serait bloquée par la présence d'un hétéroatome comme indiqué sur la Figure 13.

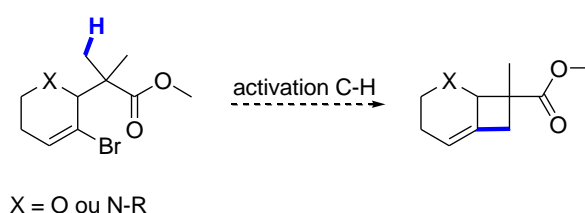


Figure 13. Troisième substrat envisagé pour une version d'activation C-H sur un composé non aromatique

#### 3.1 Rétrosynthèse

Afin de réutiliser la stratégie mise au point sur le composé cyclohexène **39**, nous avons envisagé les rétrosynthèses exposées sur le Schéma 97. Le procédé rétrosynthétique reste inchangé : le produit final peut être obtenu par double alkylation de l'ester correspondant, lui-même construit par transposition de Claisen-Johnson sur l'alcool obtenu à partir de la dihydropyranone ou de la dihydropyridinone. Ces deux substrats peuvent être obtenus respectivement par une réaction de Diels-Alder entre le diène de Danishefsky et un carbonyle ou par réduction de la 4-méthoxypyridine.

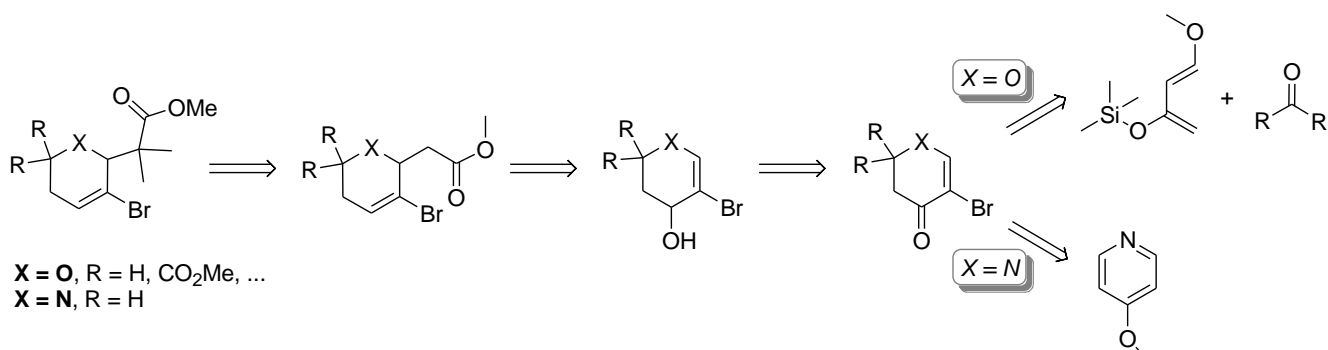


Schéma 97. Rétrosynthèse envisagée pour obtenir les substrats d'activation C-H azotés et oxygénés

## 3.2 Substrats oxygénés

La réaction de Diels-Alder a été réalisée au départ entre le diène de Danishefsky et deux diénophiles, le paraformaldéhyde pour conduire au produit **43** et le cétomalonate de diéthyle (obtention du composé **44**). Dans le premier cas, les conditions développées par Samuel Danishefsky<sup>110</sup> ont été légèrement modifiées pour avoir une bonne conversion. Le paraformaldéhyde est mis en excès et une quantité stoechiométrique de ZnCl<sub>2</sub> est engagée dans la réaction réalisée dans le THF, en tube scellé. Un rendement moyen de 52% est obtenu mais en accord avec ceux observés pour ce genre de réaction. Ce rendement médiocre peut s'expliquer en partie par la volatilité du produit formé. La deuxième dihydropyranone **44** est également formée par une réaction d'hétéro-Diels-Alder cette fois-ci à température ambiante, dans le diéthyléther et en utilisant Cu(OTf)<sub>2</sub> en quantité catalytique comme acide de Lewis. Le produit désiré est formé avec un rendement de 50%.

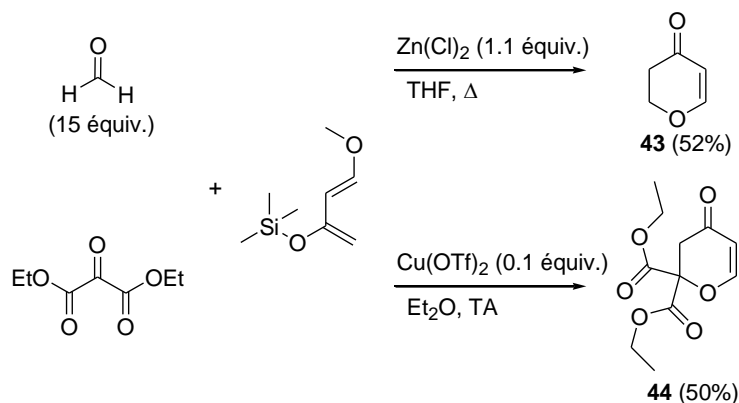


Schéma 98. Réactions d'hétéro Diels-Alder avec le diène de Danishefsky pour conduire aux dihydropyranones **43** et **44**

L'étape suivante consiste à bromer la position en  $\alpha$  de la cétone. Les différents essais de bromation n'ont pas été concluants sur ces substrats. La procédure mettant en jeu Br<sub>2</sub> (ou HBr et OXONE<sup>®</sup>) puis Et<sub>3</sub>N ne permet l'obtention que du composé dibromé ou de produits de dégradation. Par manque de temps, l'utilisation de NBS, qui aurait été certainement plus appropriée dans ce cas, n'a pas été testée.

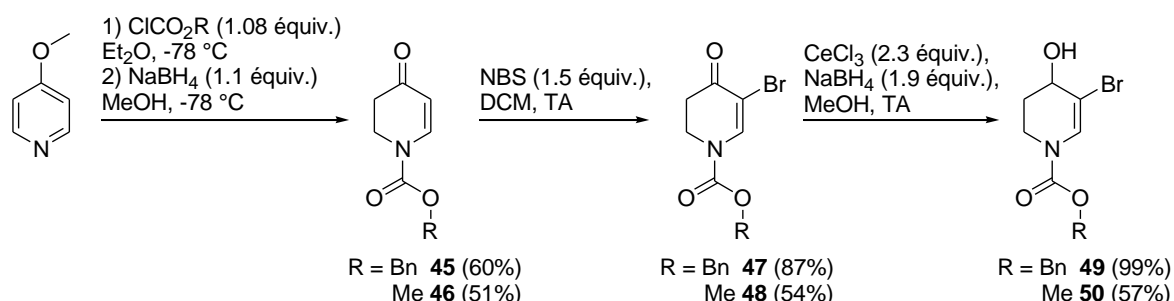
## 3.3 Substrats azotés

L'étape de réduction de la pyridine en pyridinone, pourtant décrite, a nécessité une optimisation. Le sel de pyridinium est tout d'abord formé à partir du chloroformate dans le diéthyléther à basse température. Ce sel est ensuite réduit par action de NaBH<sub>4</sub> et une quantité minimale de méthanol est

<sup>110</sup> S. Danishefsky, R. R. Webb 1, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1955-1958

ajoutée pour aider à la dilution. Les pyridinones protégées par un chloroformiate de benzyle **45** et de méthyle **46** sont obtenues avec des rendements de 60 et 51% respectivement.

Les deux étapes suivantes de bromation par action de NBS et réduction dans les conditions de Luche ont permis l'obtention des composés désirés avec des rendements satisfaisants.



**Schéma 99.** Séquence réactionnelle permettant l'obtention des alcools **49** et **50** à partir de la *para*-méthoxy-pyridine

La transposition de Claisen n'a malheureusement pas donné de résultats concluants sur les alcools **49** et **50**. D'une façon générale, les différents essais mis œuvre n'ont pas permis de mettre clairement en évidence l'ester attendu ou alors à l'état de traces. Le produit de départ ne réagit pas ou se dégrade lorsque les conditions réactionnelles imposées sont trop drastiques. Des essais d'alkylation sur les traces ont montré que le produit formé, fortement encombré stériquement, n'aurait probablement pas permis d'obtenir le composé diméthylé.

Il nous est apparu que le carbamate n'était peut être pas le groupement protecteur optimal de par l'encombrement stérique qu'il engendre. Nous avons testé une procédure de réduction du carbamate de benzyle dans des conditions douces utilisées par Robert Coleman *et coll.* sur un substrat possédant le même genre de groupements fonctionnels que ceux présents sur notre molécule.<sup>111</sup> En utilisant cette stratégie, le produit souhaité **51** a été obtenu avec un rendement correct de 53% (Équation 23). Cette méthode consiste en l'utilisation de triéthylsilane (2 équiv.), de triéthylamine (0.7 équiv.) et de PdCl<sub>2</sub> (0.3 équiv) dans le DCM et avait été développée par Birkhofer<sup>112</sup> puis reprise par Sakaitani et Ohfuné.<sup>113</sup> L'intermédiaire serait un trialkylsilylcarbamate (N-CO<sub>2</sub>SiR<sub>3</sub>), qui serait ensuite hydrolysé pour fournir l'acide carbamique correspondant, qui subirait finalement une décarboxylation spontanée pour former l'amine correspondante. Pour des raisons inconnues, toutes les tentatives pour reproduire cette réaction ont échoué.

<sup>111</sup> R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16313-16326

<sup>112</sup> L. Birkhofer, E. Bierwirth, A. Ritter, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 821-824

<sup>113</sup> M. Sakaitani, Y. Ohfuné, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870-876



Équation 23. Coupure du carbamate de benzyle sur le composé 47

## 4 SYNTHÈSE DE SUBSTRATS ACYCLIQUES

Les résultats obtenus en série cyclique étant peu encourageants soit au niveau de la préparation des substrats de départ, soit au niveau de l'activation C-H, nous avons développé en parallèle une nouvelle gamme de composés acycliques. La structure idéale nous est apparue comme étant celle présentée sur la Figure 14 puisqu'elle permet d'utiliser la stratégie de synthèse déjà mise au point pour le composé **39**. La double liaison est en position  $\gamma$ - $\delta$  de l'ester pour s'affranchir du phénomène d'ouverture électrocyclique que nous avons déjà rencontré au paragraphe 2.1.4, page 95. Cet alcène possède l'atome de brome permettant l'addition oxydante pour l'activation C-H et un noyau phényle pour des raisons pratiques, puisqu'il permet de rendre le substrat visible en UV, d'augmenter la masse de celui-ci et de diminuer ainsi sa volatilité. Dans l'optique d'élargir le champ d'application de notre réaction par la suite, ce groupement pourra être modifié afin d'obtenir de nouveaux substrats.

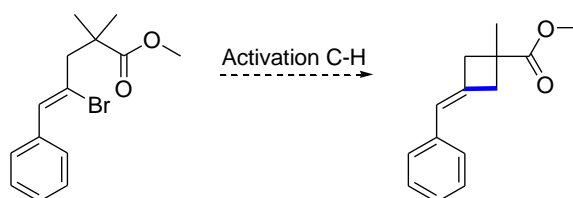


Figure 14. Structure acyclique envisagée pour réaliser une activation C-H sur un bromoalcène

### 4.1 Rétrosynthèse envisagée

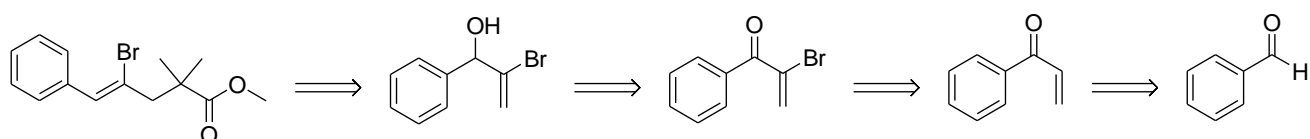


Schéma 100. Rétrosynthèse envisagée pour permettre l'accès à l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé acyclique



Le substrat  $\gamma,\delta$ -insaturé acyclique peut être obtenu à partir de l'alcool allylique bromé par transposition de Claisen puis double alkylation en position  $\alpha$  de l'ester. Cet alcool peut être formé par réduction de Luche de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée bromée. Cette cétone serait obtenue par bromation de la phénylpropène, provenant d'une étape d'alkylation du benzaldéhyde suivie d'une étape d'oxydation.

## 4.2 Synthèse du composé acyclique

Les premières étapes de cette synthèse à partir du benzaldéhyde n'ont pas posé de difficulté notable. La séquence réactionnelle conduisant à l'alcool allylique bromé (**55**) est représentée sur le Schéma 101. Cet alcool est obtenu avec un rendement de 48% sur quatre étapes.

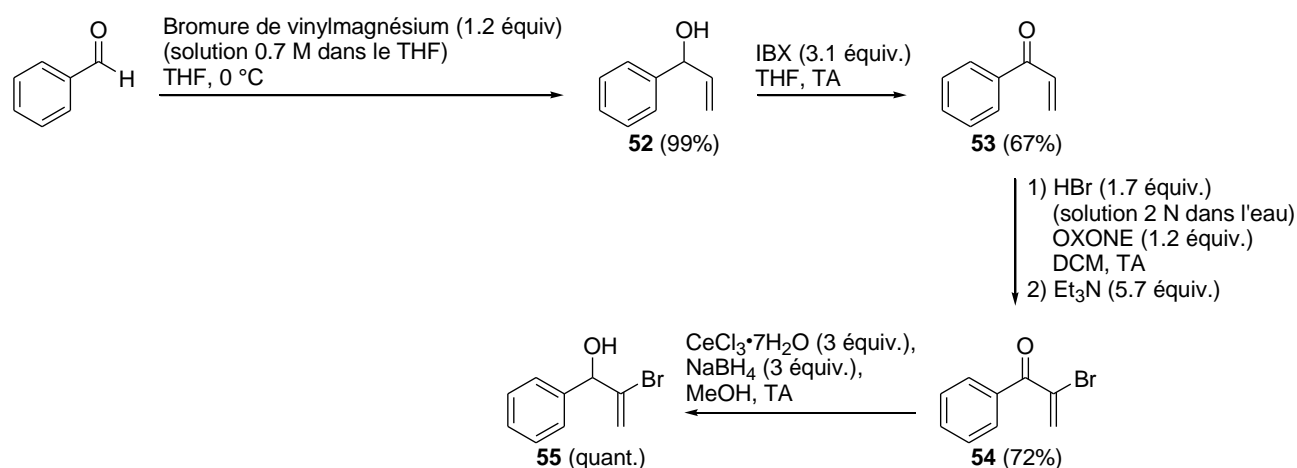


Schéma 101. Séquence réactionnelle permettant l'accès à l'alcool allylique bromé (**55**) à partir du benzaldéhyde

La transposition de Claisen dans les conditions de Johnson conduit à un mélange de diastéréoisomères *Z* (**56**) et *E* (**57**) dans des proportions de 87/13 en faveur de l'alcène *Z* (Schéma 102). Une fraction du diastéréoisomère majoritaire a pu être isolée et caractérisée par expérience NOESY. Les essais d'alkylation ne se sont pas montrés fructueux sur le substrat, le produit majoritairement fourni étant le produit monoalkylé. Nous avons donc envisagé de réaliser la transposition de Claisen avec le triméthyl*ortho*isobutyrate qui comporte déjà les groupements méthyles souhaités. La réaction est plus difficile dans ce cas, et nécessite un temps de chauffage plus long de 1h15 pour parvenir à une conversion complète du produit de départ. Dans ce cas l'alcène *Z* (**58**) est obtenu de manière totale (> 95%) et il est isolé avec un rendement de 30%. Ce faible rendement s'explique par la dégradation partielle du produit attendu dans les conditions de la réaction. Différents solvants (DMF, DMSO, *N*-méthyle 2-pyrrolidone, sans solvant) ont été testés pour améliorer ce résultat sans succès.

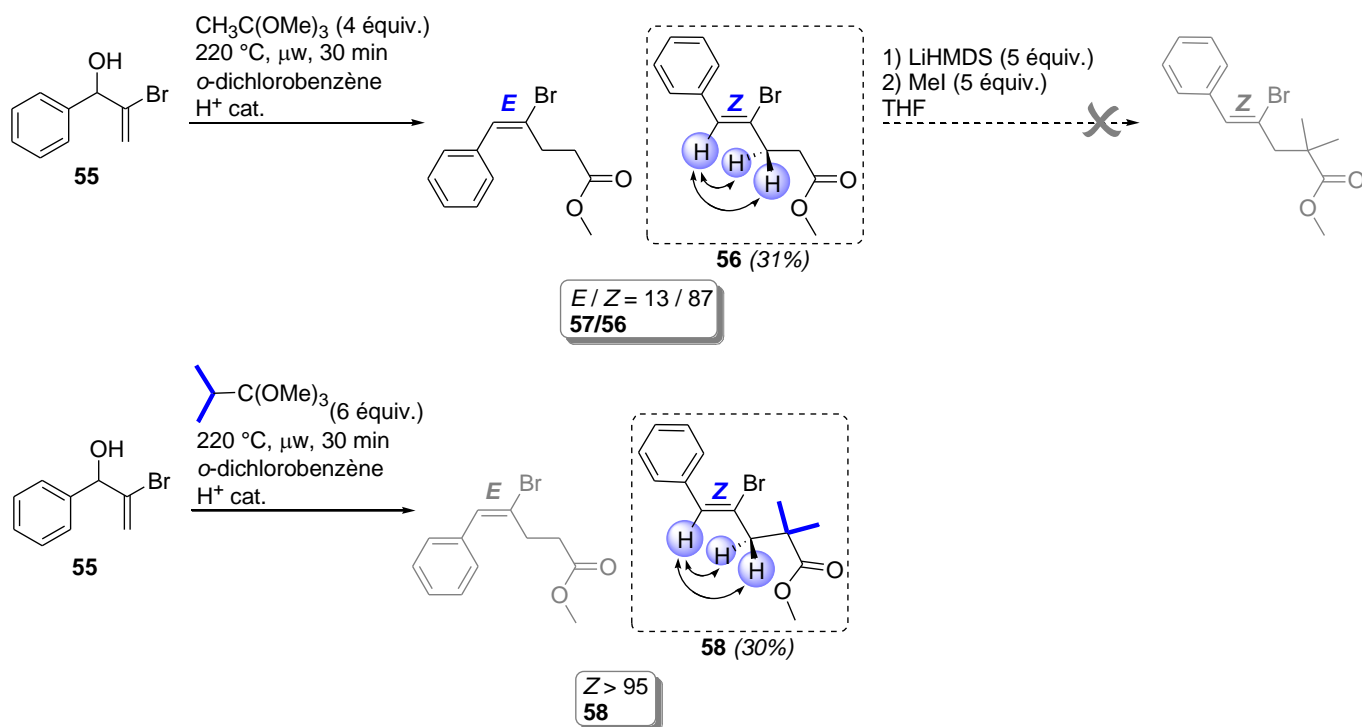


Schéma 102. Transposition de Claisen-Johnson sur l'alcool 48

La formation préférentielle de l'alcène Z peut être expliquée par le modèle représenté sur le Schéma 103. Deux états de transition chaise sont possibles pour la transposition. Dans un cas le groupement phényle est en position axiale et cette conformation est fortement défavorisée par des interactions 1,3-diaxiales, notamment avec le groupement méthoxy. L'état de transition aboutissant à la formation de l'alcène Z est préféré puisque le groupement phényle est en position équatoriale et minimise de cette façon les interactions stériques défavorables.

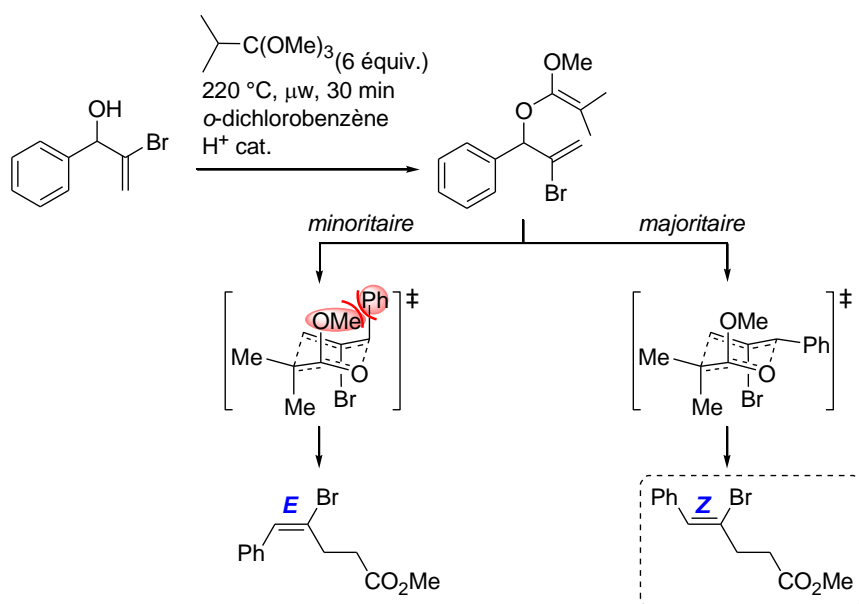


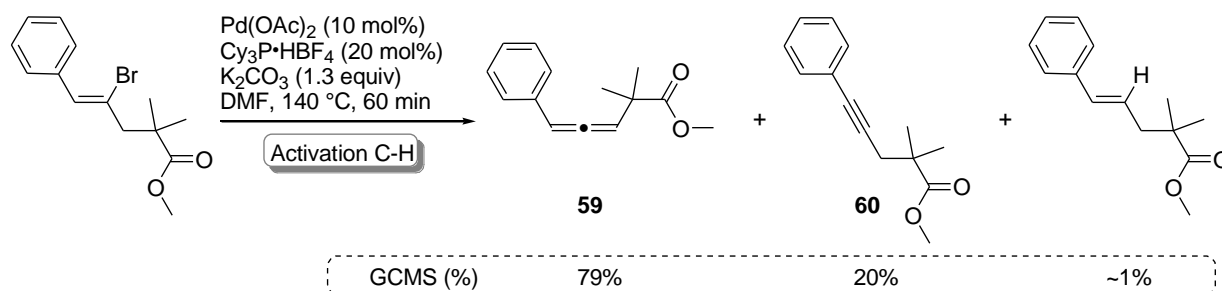
Schéma 103. Explication de la sélectivité observée lors de la transposition de Claisen-Johnson

La dernière étape consiste en l'activation C-H du composé synthétisé précédemment.

### 4.3 Activation C-H du composé acyclique

#### 4.3.1 Réaction d'activation

L'activation C-H a été réalisée dans les conditions développées au laboratoire, en présence d'acétate de palladium, de *t*-Bu<sub>3</sub>P•HBF<sub>4</sub> et de carbonate de potassium, dans le DMF à 140 °C pendant une heure. Deux produits de même masse sont obtenus (20% et 79% en GCMS), ainsi qu'une proportion très faible de produit déhalogéné (1%). Bien que possédant une polarité relativement semblable, une fraction de chacun des deux produits a pu être isolée. Le produit majoritairement formé s'est révélé être l'allène **59** et le second produit l'alcyne **60**.



**Schéma 104.** Produits obtenus et conditions réactionnelles utilisées lors de l'activation C-H réalisée sur l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé acyclique

#### 4.3.2 Proposition de mécanisme

Un mécanisme de formation de ces composés peut être proposé. Dans ce cas, l'activation C-H n'a probablement pas lieu. Le mécanisme proposé consiste simplement en une  $\beta$ -élimination d'hydrure ou de proton par action de la base à partir du complexe **B** (Schéma 105) pour former l'allène qui s'isomérisé ensuite en alcyne.

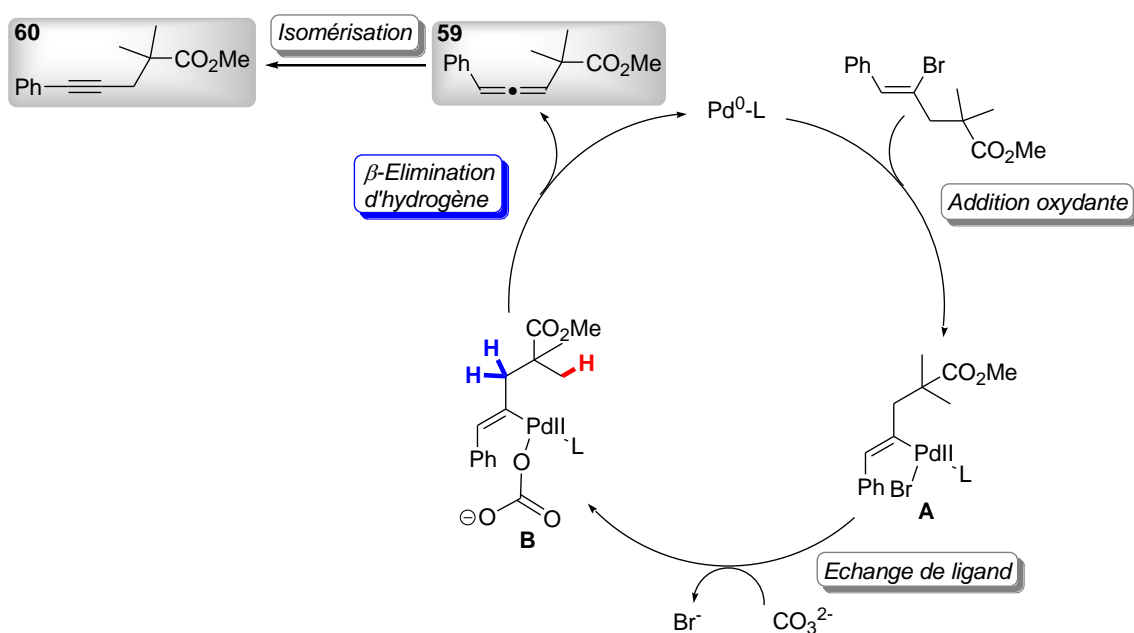


Schéma 105. Proposition de mécanisme pour expliquer la formation de l'allène 59 et de l'alcyne 60 lors de la tentative d'activation C-H de l'ester  $\gamma,\delta$ -insaturé acyclique 58

Il est probable que pour minimiser les tensions 1,3-allyliques, le substrat ne soit pas majoritairement dans une conformation favorable à l'activation C-H. Il est en effet possible que les groupements méthyles et le brome ne soient pas en cis.

## 5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Il apparaît après cette étude que la conception de cycles à 4 chaînons ne constitue probablement pas la meilleure approche pour réaliser l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H sur des composés non aromatiques. Les cyclobutènes représentent des systèmes trop instables pour être mis en réaction à des températures nécessaires pour l'activation C-H et donnent lieu à de multiples réactions secondaires électrocycliques. La stratégie qui vise à utiliser des cyclobutanes n'est pas non plus souhaitable puisque des réarrangements ont lieu suite à l'ouverture du palladacycle intermédiaire. Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces résultats. Tout d'abord, la génération de cycles à 5 chaînons devrait être plus aisée car l'élimination réductrice pour former ces cycles est plus favorisée et les produits formés devraient être plus stables car moins tendus. Ensuite, la présence d'un hétéroatome ou d'un groupement carbonyle inclus dans le cycle formé pourrait aider à la rigidité du système et empêcher l'ouverture du palladacycle intermédiaire, et l'accès aux substrats de départ devrait être plus simple.



Figure 15. Structure possible pouvant permettre l'activation C-H sur un composé non aromatique

Des travaux ont été réalisés dans ce sens, au laboratoire, par Alice Lefranc (pendant son stage de Master 2) et Julien Sofack-Kreutzer (doctorant 2<sup>e</sup> année). En s'inspirant de la structure des substrats utilisés par Ohno *et coll.*<sup>53</sup> en série aromatique décrits dans la partie bibliographique au paragraphe 1.4.1.3, page 58, des résultats prometteurs ont été obtenus (Schéma 106).

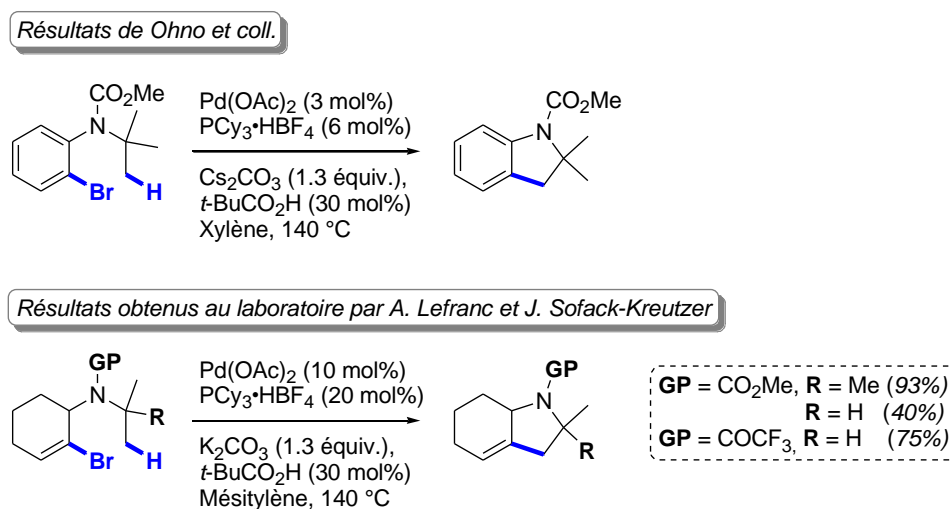


Schéma 106. Résultats obtenus par Ohno *et coll.* en série aromatique et résultats obtenus au laboratoire en série non aromatiques sur des substrats azotés

On peut envisager la préparation d'autres substrats à partir de produits synthétisés dans le cadre de cette thèse qu'il serait intéressant de tester : des cétones  $\alpha$ - $\beta$  insaturées ou des imines qui pourraient par exemple être préparées à partir de l'aldéhyde **1**, ou encore des esters obtenus à partir de l'alcool **32** (Schéma 107).

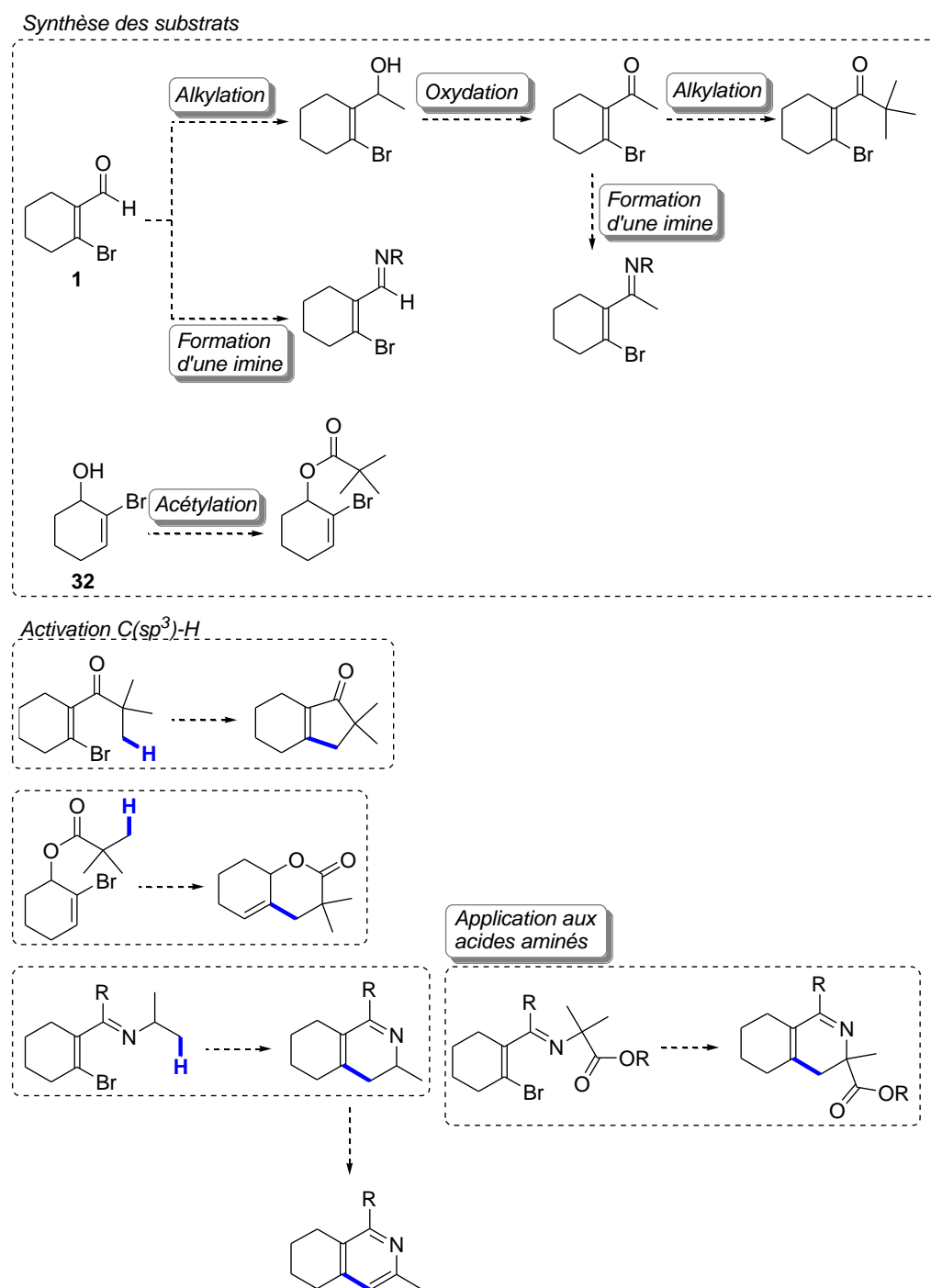


Schéma 107. Perspectives. Vers le développement de nouveaux substrats non aromatiques pouvant être engagés en activation C-H

**Réaction de  $\beta$ -Arylation d'Esters**

**Palladocatalysée**

# REACTION DE $\beta$ -ARYLATION D'ESTERS PALLADOCATALYSEE

## 1 ESSAIS DE REACTION DOMINO

### 1.1 Terminologie

Le concept de « réaction domino » catalysée par un métal de transition a été redéfini par le groupe de Poli en 2002.<sup>70</sup> Ce dernier vient compléter la définition de Tietze introduite en 1996 de la manière suivante :<sup>71</sup>

« Une réaction domino est un procédé impliquant deux transformations ou plus aboutissant à la formation de liaisons, chaque étape résultant de la modification de la fonction générée précédemment et ce sans modification du milieu réactionnel c'est-à-dire sans ajout de réactifs ou de catalyseur ».

Poli distingue alors différentes catégories (Schéma 108):

- Un seul cycle catalytique est mis en jeu impliquant plusieurs transformations. Poli donne alors le nom de « *réaction purement domino* ».
- Plusieurs cycles catalytiques sont impliqués : « *réaction pseudo domino* ». Dans ce cas, soit le même catalyseur permet des cycles séquentiels « *type 1* », soit il existe dans le milieu plusieurs catalyseurs compatibles « *type 2* ».

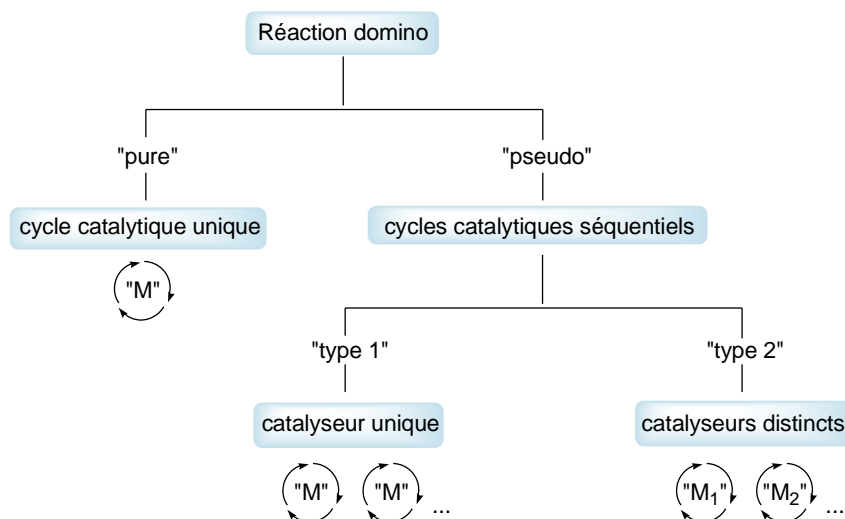


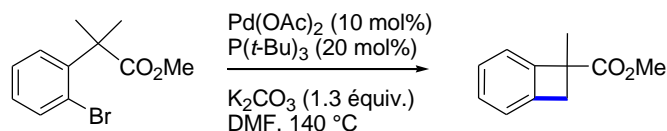
Schéma 108. Représentation des différents types de réactions domino selon Poli



## 1.2 Principe

### 1.2.1 Résultats préliminaires obtenus au laboratoire

La réaction de fonctionnalisation intramoléculaire C(sp<sup>3</sup>)-H mise au point au laboratoire en 2003 permet la formation de benzocyclobutènes *via* une catalyse au palladium (0). Les conditions de la cyclisation de l'ester *gem*-diméthyle sont rappelées ci-dessous.<sup>52</sup>

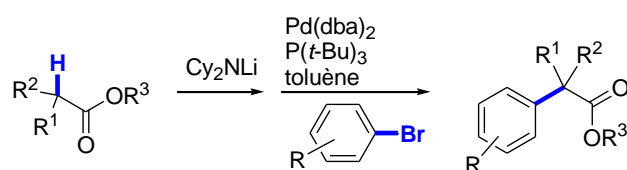


**Équation 24.** Rappel des conditions d'activation C-H permettant la synthèse de benzocyclobutènes mises au point au laboratoire

Le substrat d'activation C-H est un ester *gem*-diméthyle  $\alpha$ -arylé. Il est préparé par double alkylation de l'ester, lui-même obtenu par estérification de l'acide 2-bromophénylacétique commercial.

### 1.2.2 Contexte bibliographique : obtention d'esters *gem*-diméthyle *via* une réaction d' $\alpha$ -arylation

Les travaux du groupe de John Hartwig permettent d'obtenir des esters *gem*-diméthyle  $\alpha$ -arylés en une étape par le procédé suivant :<sup>114</sup>



**Schéma 109.**  $\alpha$ -Arylation d'esters proposée par Hartwig *et coll.* permettant la synthèse d'esters *gem*-diméthyle  $\alpha$ -arylés

Les espèces catalytiques employées pour les méthodologies d' $\alpha$ -arylation (Schéma 109) et d'activation C-H (Équation 24) sont similaires. Elles reposent toutes deux sur un précurseur Pd(0) et les phosphines employées sont semblables. Ce qui diffère est le solvant dans lequel sont réalisées ces deux réactions. En effet, les premiers résultats d'optimisation obtenus au laboratoire avaient orienté le choix du solvant vers le DMF. Cependant, les travaux de Keith Fagnou ont montré que les activations

<sup>114</sup> M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowaski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565

C-H sont réalisables dans des solvants apolaires tels que le toluène ou le mésitylène moyennant l'ajout d'un additif tel que l'acide pivalique (Cf chapitre « Contexte Bibliographique », paragraphe 1.4.1.2, page 56).<sup>47</sup>

### 1.2.3 Réaction domino

Dès lors, on pourrait envisager l'emploi d'un catalyseur unique pour réaliser les deux étapes d' $\alpha$ -arylation et d'activation C-H successivement. Ce processus pourrait être qualifié de séquence « pseudo-domino de type 1 » (Schéma 110). Cette séquence permettrait ainsi la préparation de benzocyclobutènes à partir d'un substrat simple dibromé.

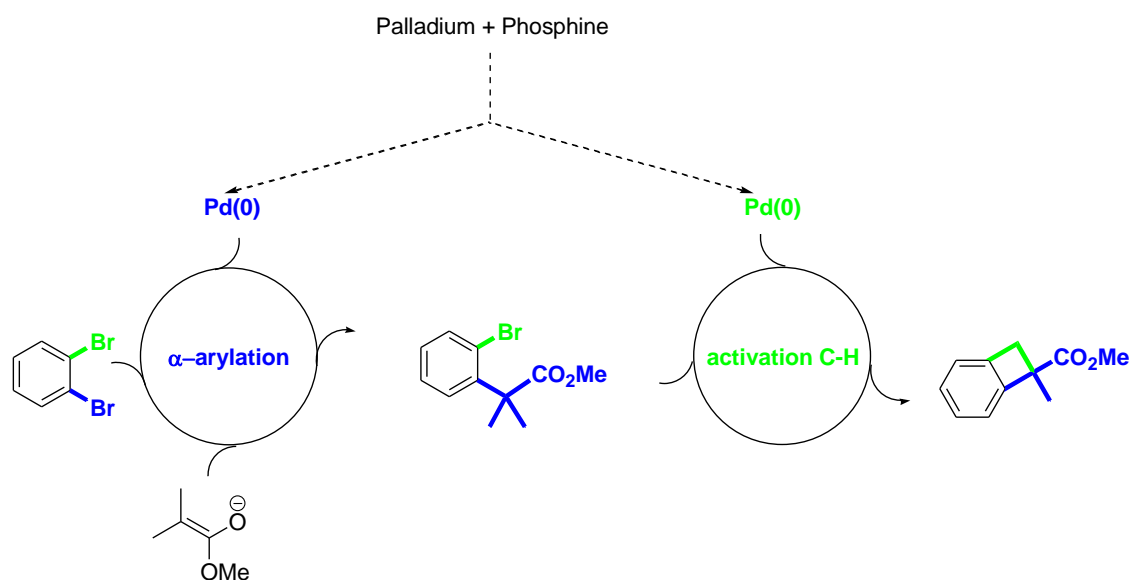
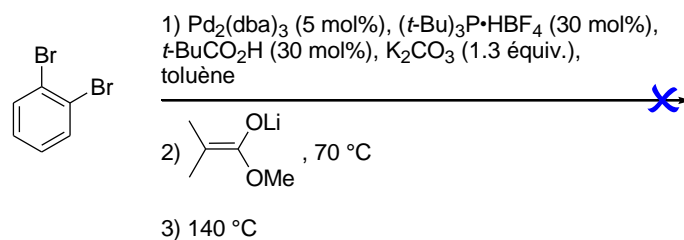


Schéma 110. Représentation schématique de la séquence domino  $\alpha$ -arylation / activation C-H proposée pour la synthèse de benzocyclobutènes

### 1.3 Premiers essais

Le palladium ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), la phosphine ( $(t\text{-Bu})_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ ), l'acide pivalique et le carbonate de potassium sont mis en suspension dans le toluène, suivis par le composé dihalogéné. L'énolate, formé séparément par action du dicyclohexylamide de lithium, est ensuite ajouté au mélange chauffé à 70 °C, dans le but de former le composé  $\alpha$ -arylé. Au bout de 3 h, le mélange est placé au reflux du toluène afin de réaliser l'étape d'activation C-H (Équation 25).



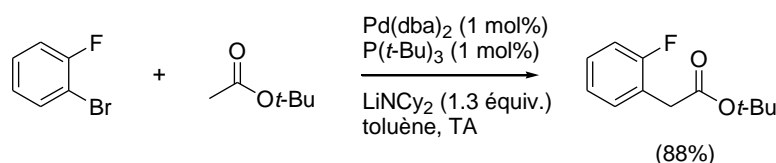
Équation 25. Premières conditions réactionnelles utilisées pour la séquence domino  $\alpha$ -arylation / activation C-H

Les premiers essais se sont révélés infructueux. Le produit de départ n'est que peu ou pas consommé, et conduit à la formation de deux produits de même masse pouvant correspondre au produit d' $\alpha$ -arylation. Premièrement, il est probable que l'encombrement engendré par la proximité des atomes de brome joue un rôle défavorable pour l'étape d' $\alpha$ -arylation. Deuxièmement, dans le cas où des conditions appropriées seraient développées pour l'étape d' $\alpha$ -arylation, il est également vraisemblable que l'énolate doit être isolé pur avant d'être engagé dans la réaction d'activation C-H afin d'éviter la présence de composés tels que la dicyclohexylamine qui pourrait alors interférer.

## 1.4 Tentative d'optimisation de la première étape

### 1.4.1 Formation d'un produit inattendu

Au vu de ces résultats peu encourageants, il nous est apparu judicieux d'optimiser tout d'abord les conditions réactionnelles de la première étape d' $\alpha$ -arylation. Dans la littérature, les exemples d' $\alpha$ -arylations d'esters avec un composé *ortho*-substitué par un halogène sont peu nombreux. Toutefois, le groupe de Hartwig a décrit l'arylation de l'énolate de l'acétate de *tert*-butyle avec l'*ortho*-fluorobromobenzène en présence  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  et de  $(t\text{-Bu})_3\text{P}$  (Équation 26).<sup>114</sup>



Équation 26. Conditions réactionnelles pour l' $\alpha$ -arylation de l'*ortho*-bromofluorobenzène par Hartwig *et coll.*

Dans cet exemple, l'ester employé est peu encombré (acétate de *tert*-butyle), et le groupement en position *ortho* est peu encombrant. Dans notre cas, la faible conversion observée peut s'expliquer à la fois par l'emploi d'un ester encombré (isobutyrate de méthyle) et par la gêne stérique due au brome en position *ortho*. La conversion mesurée par GCMS n'étant pas significativement améliorée par diminution de l'encombrement stérique au niveau de l'ester (utilisation du propanoate de méthyle)

(entrée 2, Tableau 9), notre choix s'est orienté vers un électrophile comportant un groupement plus petit en position *ortho*. La première idée est de remplacer le brome par un chlore (entrées 3 à 5) qui possède un rayon de Van der Waals de 1.75 Å contre 1.85 Å pour le brome.<sup>115</sup> Ce choix a été conforté par des récents travaux réalisés au laboratoire et qui ont permis de développer et d'étendre la méthodologie d'arylations C(sp<sup>3</sup>)-H à des substrats chlorés.<sup>116</sup>

**Tableau 9. Conditions testées pour la séquence domino  $\alpha$ -arylation / activation C-H**

Entrée	X	R	P	<b>61</b> (%) <sup>a</sup>	<b>62</b> (%) <sup>a</sup>	<b>63</b> (%) <sup>a</sup>	Rdt isolé
1	Br	Me	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	88	9	3	n.d.
2	Br	H	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	>95	Traces	Traces	n.d.
3	Cl	H	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	Traces	>95	Traces	51
4	Cl	Me	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	Traces	75	25	n.d.
5	Cl	Me	Cy <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	Traces	Traces	>95	66

<sup>a</sup> proportions déterminées par GCMS

Nous observons de nouveau deux produits de même masse par GCMS pouvant correspondre à l'intermédiaire  $\alpha$ -arylé dans le cas de l'isobutyrate (entrée 4). Lorsque la phosphine utilisée est la Cy<sub>3</sub>P•HBF<sub>4</sub>, le produit **63** devient très majoritaire et a pu être isolé (entrée 5) et identifié.

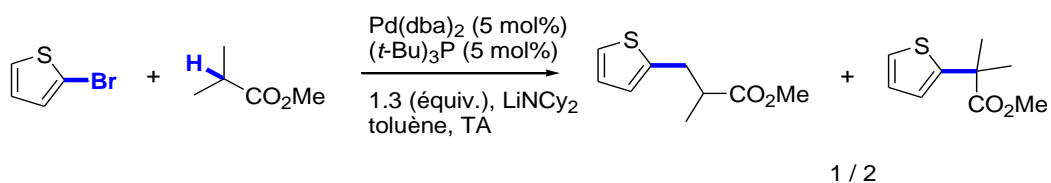
## 1.4.2 Identification du produit et précédents dans la littérature

### 1.4.2.1 Observation d'un produit $\beta$ -arylé en $\alpha$ -arylation

Le produit **63** obtenu dans les conditions décrites ci-dessus a été identifié comme étant le composé  $\beta$ -arylé. A notre connaissance, un seul exemple de  $\beta$ -arylation d'esters a été rapporté en tant que réaction secondaire lors d'études sur des  $\alpha$ -arylations d'esters par le groupe de John Hartwig (Équation 27).<sup>114</sup>

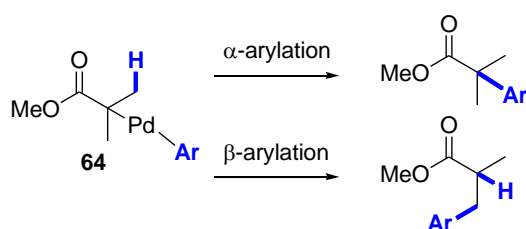
<sup>115</sup> Handbook of Chemistry and Physics; CRC Press, 2008

<sup>116</sup> S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreuzer, C. Pierre, C. E. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716



**Équation 27. Observation d'un produit  $\beta$ -arylé lors de la réaction d' $\alpha$ -arylation du bromothiophène par Hartwig *et coll.***

Sur cet exemple du 2-bromothiophène, et seulement dans ce cas, la formation d'un mélange de composés  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés avec un rendement global de 91% et un rendement isolé de 48% pour le composé  $\alpha$  est observée.



**Schéma 111.  $\alpha$ -vs  $\beta$ -Arylation pour Hartwig *et coll.***

Une explication de la formation de ce composé est proposée. Le composé  $\beta$ -arylé proviendrait d'un réarrangement de l'énolate de palladium intermédiaire en un homoénolate moins encombré qui subirait alors une élimination réductrice conduisant au composé considéré. Cette migration pourrait être expliquée *via* une étape de  $\beta$ -H élimination et une réinsertion de l'oléfine dans la liaison métal-hydrure aboutissant à l'obtention d'un alkyle primaire de palladium. D'après l'auteur, ce phénomène n'aurait lieu qu'avec le bromothiophène, car l'élimination réductrice sur l'intermédiaire énolate de palladium-thiophényl (Schéma 111, composé **64**) riche en électrons serait plus lente que pour les autres composés considérés dans cette étude. Cette explication fait donc appel à une variation du mécanisme d' $\alpha$ -arylation, où l'intermédiaire peut soit effectuer une étape d'élimination réductrice, soit subir une  $\beta$ -H élimination. Le mécanisme proposé ici, ne fait intervenir aucune assistance d'un groupement coordonnant, on peut donc le qualifier de « mécanisme non dirigé ». Ce mécanisme sera détaillé ultérieurement dans ce chapitre au paragraphe 5, page 183.

Cet exemple représente, à notre connaissance, la seule voie d'accès à des composés  $\beta$ -arylés par un mécanisme non dirigé. L'utilisation d'un groupement directeur conduisant à la formation d'un homoénolate de palladium chélaté a, en revanche, été plus largement décrit (comme il a été rapporté dans le chapitre « Contexte Bibliographique », paragraphe 1.2.3, page 42).

### 1.4.2.2 Formation d'esters $\beta$ -arylés rapportées dans la littérature

La formation d'esters arylés en position  $\beta$  est possible par différentes méthodes qui seront discutées très brièvement ci-après (Schéma 112).

Les méthodes faisant appel à une activation C-H et promues par un groupement directeur (**méthode 1**) ayant déjà été décrites, elles ne seront pas redéveloppées ici.

**Méthode 2** : Cette méthode consiste en une addition 1,4 d'un acide boronique aromatique sur un composé  $\alpha,\beta$ -insaturé par réaction de Hayashi-Miyaura. Le catalyseur utilisé est un complexe du rhodium(I) de type  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ .<sup>117</sup> Cette réaction, développée originellement sur des cétones  $\alpha,\beta$  insaturées,<sup>118</sup> a ensuite été étendue aux esters. L'utilisation d'un ligand chiral de type BINAP permet une version énantiosélective de cette réaction et un contrôle de la configuration du centre formé en position  $\beta$ . D'autres métaux ont également été exploités pour réaliser cette réaction (palladium, nickel, irridium).

**Méthode 3** : Une autre méthode envisageable serait une séquence réaction de Mizoroki-Heck,<sup>119</sup> suivie d'une hydrogénation de l'ester  $\alpha,\beta$  insaturé  $\beta$ -arylé, en présence d'un métal (palladium,<sup>120</sup> platine,<sup>121</sup> nickel,<sup>122</sup> irridium<sup>123</sup>). Un avantage de cette méthodologie est la possibilité de développer une version énantiosélective en réalisant une hydrogénation asymétrique.<sup>124</sup>

**Méthode 4** :

- Les homoénolates de zinc préparés par réaction de  $\text{ZnCl}_2$  sur des 1-alkoxy-1-siloxy-cyclopropanes peuvent subir une réaction de couplage de type Negishi catalysée au palladium avec un bromure d'aryle.<sup>125</sup>
- Dans les années 80, les homoénolates de bore étaient préparés par homologation de Matteson d'un énolate d'ester sur un ester boronique substitué par un halogène en  $\alpha$ .<sup>126</sup> Plus récemment, une

<sup>117</sup> R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004

<sup>118</sup> M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics*, **1997**, *16*, 4229-4231

<sup>119</sup> I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066 et N. J. Whitecombe, K. K. M. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-7476.

<sup>120</sup> F. de Jesus Cortez, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1428-1431

<sup>121</sup> L. Ye, D. Ding, Y. Feng, D. Xie, P. Wu, H. Guo, Q. Meng, H. Zhou, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8738-8744

<sup>122</sup> H. Adkins, H. R. Billica, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 695-698

<sup>123</sup> A. G. Schultz, P. J. McCloskey, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5905-5907

<sup>124</sup> W. Oppolzer, R. J. Mills, M. Réglie, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 183-185 ; W.-J. Lu, Y.-W. Chen, X.-L. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133-10136 ; S.-M. Luand, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920-8923 ; S. Li, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, S. Song, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584-8585

<sup>125</sup> E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 83-86

addition 1,4 catalysée au cuivre<sup>127</sup> ou au nickel<sup>128</sup> d'un composé diborane sur un composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé a été rapportée pour préparer des homoénolates de bore. Un seul couplage de Suzuki-Miyaura est rapporté par Viktor Snieckus avec un aryle déficient électroniquement.<sup>129</sup> Les esters boroniques ainsi préparés peuvent être transformés en organotrifluoroborates de potassium par traitement avec  $\text{KHF}_2$ . Un couplage de Suzuki-Miyaura est alors possible.<sup>130</sup>

**Méthode 5** : On peut également envisager une substitution nucléophile d'un énolate d'ester sur un halogénure de benzyle. Un contrôle de la configuration du centre formé peut être effectué de façon diastéréosélective lorsqu'une copule chirale est greffée *via* la partie alcoolate de l'ester.<sup>131</sup> Un contrôle énantiosélectif est possible en utilisant une espèce catalytique homochirale telle qu'un complexe métal-salen ou un éther couronne chiral.<sup>132</sup>

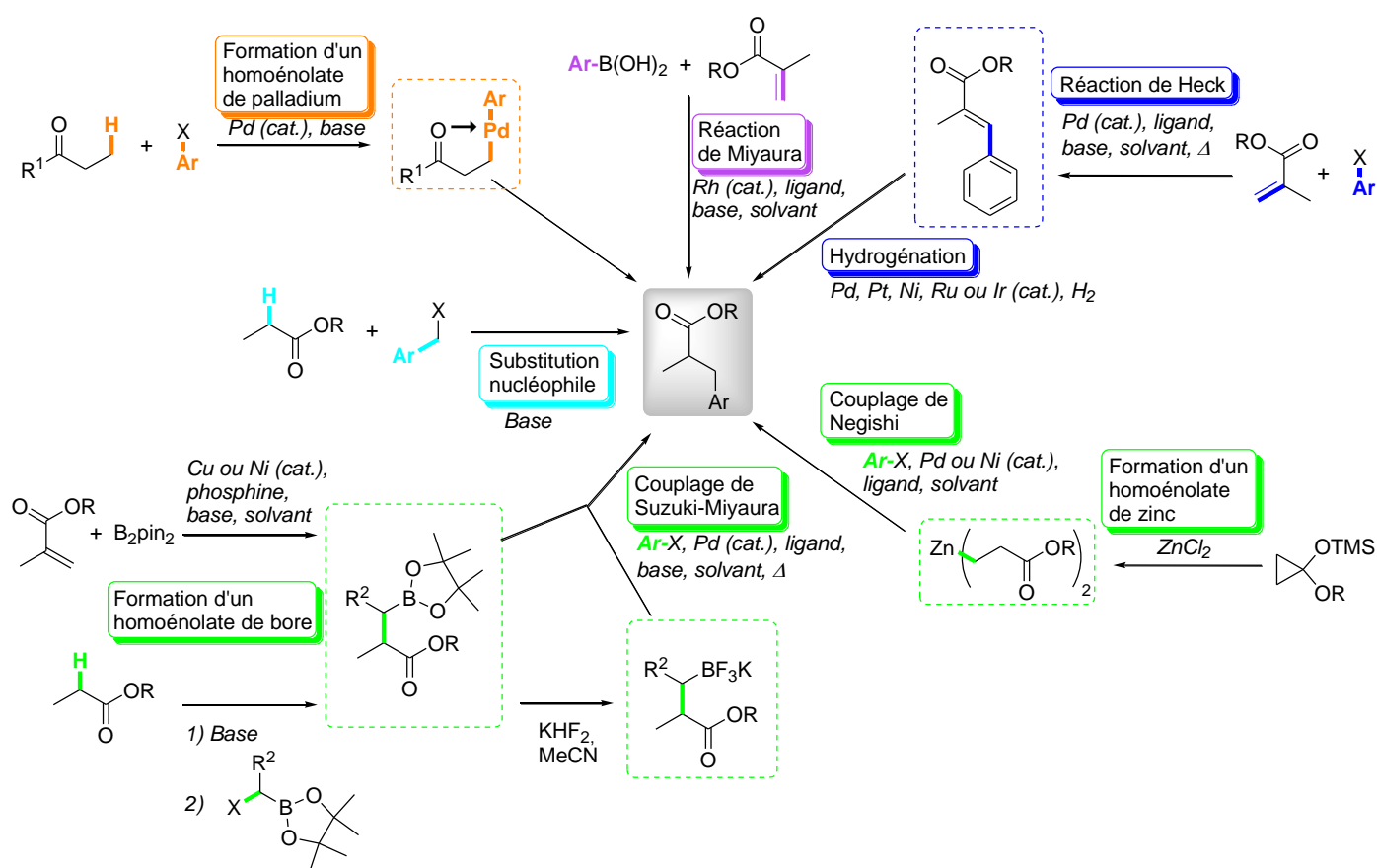


Schéma 112. Différentes manières de former un composé  $\beta$ -arylé décrites dans la littérature

<sup>126</sup> D. S. Matteson, D. Majundar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590-7591 et D. S. Matteson, D. S. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 4499-4502

<sup>127</sup> S. Mun, E.-J. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887-4889

<sup>128</sup> K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5031-5033

<sup>129</sup> S. Scherer, A. Meudt, S. Nerdinger, B. Lehnemann, T. Jagusch, V. Snieckus, **2006**, WO 2006/097221

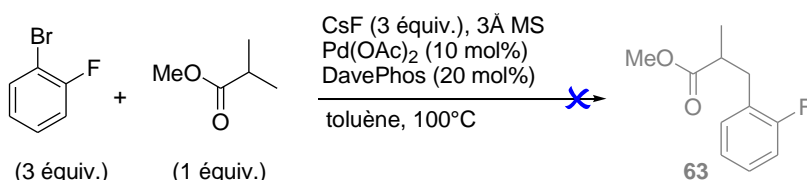
<sup>130</sup> G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297-1303

<sup>131</sup> M. D. Evans, P. T. Kaye *Syn. Comm.* **1998**, *28*, 4485-4494

<sup>132</sup> C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671

### 1.4.2.3 Réaction test dans les conditions de $\beta$ -arylation dirigée

Afin de comprendre le mécanisme de notre réaction, nous nous sommes placés dans les conditions décrites par Jin-Quan Yu lors de ses travaux portant sur l'arylation dirigée en position  $\beta$  d'amides (chapitre « Contexte Bibliographique », paragraphe 1.2.3.3, page 48).<sup>40</sup> Dans ce cas, l'auteur propose un intermédiaire où l'atome d'oxygène de l'amide dirige le palladium pour réaliser l'étape d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H. Les conditions que nous avons utilisées sont décrites dans l'Équation 28.



Équation 28. Utilisation des conditions réactionnelles de Yu *et coll.* sur nos substrats

Ces conditions ne permettent pas la formation du produit  $\beta$ -arylé. On peut donc raisonnablement penser que le mécanisme mis en jeu dans notre cas ne fait pas appel au carbonyle comme groupement directeur. Il est donc probable que ce mécanisme de formation de l'ester  $\beta$ -arylé dans nos conditions soit « non dirigé ». D'autres éléments allant dans ce sens seront présentés ultérieurement. En regard du faible nombre d'exemples présents dans la littérature sur ce sujet, nous avons choisi de poursuivre nos efforts vers le développement de conditions optimisées permettant d'obtenir des composés  $\beta$ -arylés sélectivement, et vers la compréhension du mécanisme de cette nouvelle réaction tout en évaluant ses limites, et le panel des substrats possibles. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Dr. Ludivine Jean-Gérard en stage post-doctoral au laboratoire. Mais avant de se pencher sur l'étude que nous avons réalisée, intéressons-nous à la réaction d' $\alpha$ -arylation puisqu'il semblerait que ce processus soit relativement proche du nôtre.

## 2 LA REACTION D' $\alpha$ -ARYLATION DANS LA LITTÉRATURE

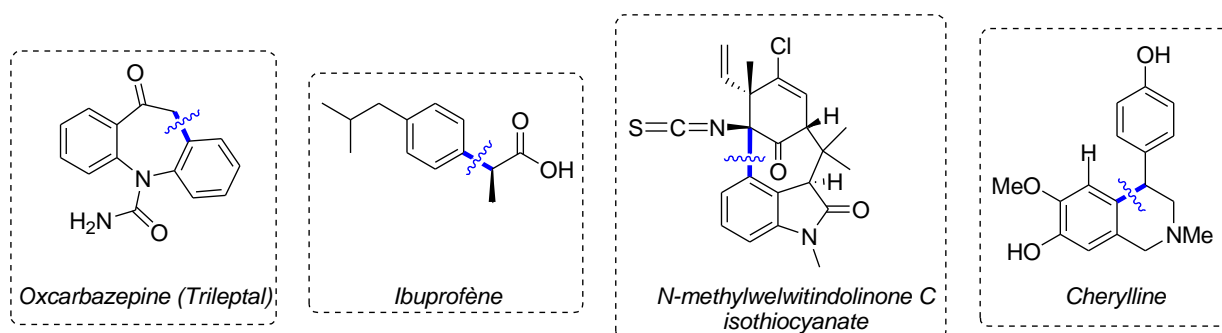
Les différentes expériences menées au cours des paragraphes qui suivent confirment que le mécanisme de notre réaction repose sur une variation du mécanisme de la réaction d' $\alpha$ -arylation. C'est en effet le processus qui s'apparente le plus à notre réaction et il semble primordial de se pencher sur les exemples d' $\alpha$ -arylation présents dans la littérature afin de pouvoir s'en inspirer pour approfondir la compréhension des paramètres influant sur la réaction de  $\beta$ -arylation, et à plus long terme, pour étendre notre méthodologie à de nouveaux substrats. Une étude bibliographique succincte est réalisée



dans ce paragraphe, la grande richesse de littérature dans le domaine ne permettant pas ici la réalisation d'un inventaire exhaustif.<sup>133</sup> Ainsi, nous nous appliquerons à donner une image d'ensemble des principaux résultats obtenus dans le domaine en favorisant la description des exemples les plus pertinents en regard de notre sujet. Pour cela nous nous limiterons à la catalyse au palladium en présence de ligand, et aux exemples de couplages d'halogénures d'aryles avec des énolates formés *in situ* à partir de composés carbonylés (cétones, esters, amides, aldéhydes et dicarboxyles mixtes).

### 2.1.1.1 Intérêt

L' $\alpha$ -arylation représente une méthode de choix permettant la formation de liaisons  $Csp^2-Csp^3$  par fonctionnalisation d'une liaison C-H activée, située en  $\alpha$  d'un groupement électroattracteur. Cette méthode comporte un intérêt synthétique puisque les composés carbonylés  $\alpha$ -arylés sont des motifs présents dans des molécules bioactives (Figure 16) (ces molécules seront reprises dans les prochains paragraphes).



**Figure 16.** Molécules possédant des propriétés biologiques et synthétisées par une méthode mettant en jeu une étape clef d' $\alpha$ -arylation d'un composé carbonylé

De ces nombreuses études ont alors été menées pour réaliser efficacement cette transformation et une méthodologie efficace d'obtention de ces composés, résultant du couplage direct entre un halogénure d'aryle et un énolate obtenu *in situ* à partir du composé carbonylé correspondant.

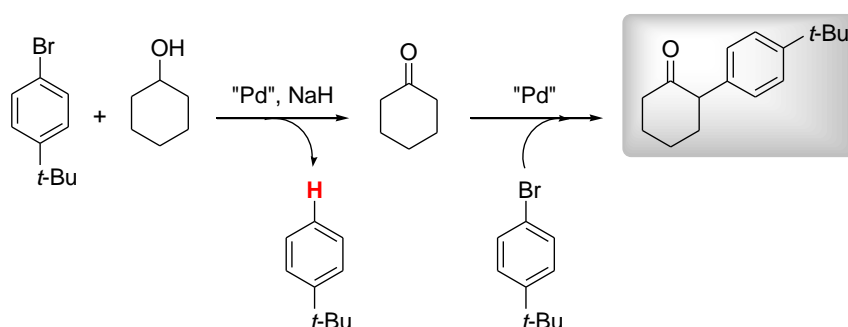
### 2.1.1.2 Découverte et premiers travaux

Les groupes de Stephen Buchwald,<sup>134</sup> et John Hartwig<sup>135</sup> et Miura<sup>136</sup> ont introduit indépendamment l' $\alpha$ -arylation intermoléculaire de cétones en 1997. C'est en s'intéressant au couplage de bromures

<sup>133</sup> T.J. Colacot, C. C. C. Johansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707 ; F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146

<sup>134</sup> M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109

d'aryles avec des alcoolates de sodium dans le but de former des éthers d'aryles que le groupe de Stephen Buchwald a découvert la réaction. Cette réaction est catalysée par un mélange  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  et Tol-BINAP et l'alcoolate est généré *in situ* par action de NaH sur l'alcool. Pour les aryles riches en électrons, le produit majoritairement observé est l'arène réduit obtenu de manière concomitante avec l'oxydation de l'alcool en la cétone correspondante (Schéma 113). C'est ainsi que le groupe observa l'apparition d'un produit secondaire issu de l' $\alpha$ -arylation de la cétone ainsi formée.



**Schéma 113.** Observation d'une cétone  $\alpha$ -arylée par le groupe de Buchwald *et coll.* lors de travaux portant sur le couplage de bromures d'aryle avec des alcoolates

Le groupe de John Hartwig a mis en évidence la formation de cétones  $\alpha$ -arylées en réalisant des réactions d'amination dans l'acétone. Une méthode générale et directe permettant la synthèse de cétones  $\alpha$ -arylées n'étant encore pas disponible, les deux groupes ont mis au point des premières conditions optimisées détaillées ci-après.

### 2.1.1.3 Arylation de cétones

#### 2.1.1.3.1 Premiers résultats

Les premières études ont été réalisées par les groupes de Buchwald<sup>134</sup> et Hartwig.<sup>135</sup> Ces résultats ont été obtenus en présence de diphosphines encombrées (Figure 17). Celles-ci sont utilisées avec  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  et une base,  $\text{NaO}t\text{-Bu}$  ou  $\text{NaHMDS}$ , dans le THF à température élevée (de 70 °C au reflux).

<sup>135</sup> B. C. Hamman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383

<sup>136</sup> T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740-1742 ; T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239-2246

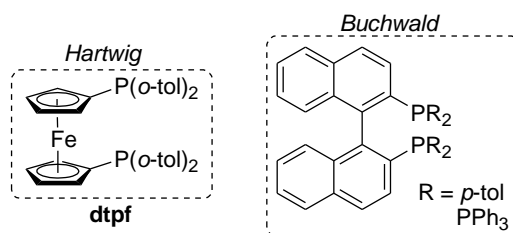


Figure 17. Ligands de première génération utilisés par les groupes de Hartwig et Buchwald en  $\alpha$ -arylation

La réaction fonctionne alors sur des bromures et des iodures d'aryles mais également sur un chlorure d'aryle<sup>137</sup>. Ces ligands permettent d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements et la régiosélectivité observée favorise l'arylation des positions les moins encombrées stériquement. Cependant, sur certaines cétones peu encombrées, le produit de diarylation est obtenu dans des proportions non négligeables. Ceci représente la principale difficulté de la réaction d' $\alpha$ -arylation. En effet, l'hydrogène  $\alpha$  du produit arylé devient benzylique et son acidité est donc accrue. Ce produit peut donc être déprotonné par la base ou l'énolate de départ et ensuite être engagé dans un deuxième cycle catalytique.

#### 2.1.1.3.2 Amélioration du système catalytique

Les propriétés stériques et électroniques du ligand jouent un rôle capital dans les différentes étapes de la réaction. Ainsi, un ligand riche électroniquement aura tendance d'une part à faciliter l'étape d'addition oxydante, et d'autre part à stabiliser les intermédiaires  $Pd^{II}$ . Un ligand encombré stériquement favorisera l'étape d'élimination réductrice en rapprochant l'énolate et l'aryle de manière à ce que ceux-ci se retrouvent dans un mode de coordination *cis* au niveau du centre métallique. Une nouvelle génération de catalyseurs, mono- ou diphosphines dont la structure est basée sur ces critères a été développée séparément par Hartwig<sup>138</sup> et Buchwald (Figure 18).<sup>139</sup>

<sup>137</sup> D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723

<sup>138</sup> M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478

<sup>139</sup> J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370

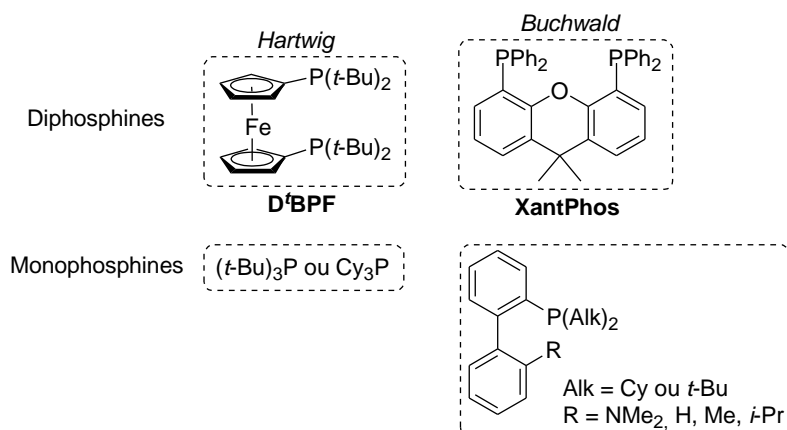


Figure 18. Ligands de seconde génération utilisés par les groupes de Hartwig (phosphines alkyles riches et encombrées) et Buchwald (phosphines biaryliques) en  $\alpha$ -arylation

La source de palladium utilisée est indifféremment le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou le  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  et l'efficacité de ces nouveaux systèmes catalytiques permet d'abaisser la quantité de palladium à 1 ou 2 mol%. La base employée ( $\text{NaOtBu}$ ) peut être mise en excès pour limiter le phénomène de diarylation, assurant à la fois la déprotonation complète du produit final (plus acide) et de la cétone de départ (Hartwig). L'emploi des phosphines de Buchwald permet également de limiter la polyarylation. Le champ d'application est élargi grâce à l'utilisation de bases plus douces comme  $\text{K}_3\text{PO}_4$  compatibles avec des groupements habituellement sensibles en milieu basique, tels qu'esters ou nitriles portés par l'électrophile. Cette base n'est pas assez forte pour assurer la déprotonation d'une cétone ( $\text{p}K \sim 12$ , alors que le  $\text{p}K_a$  d'une cétone aliphatique se situe aux alentours de 17). Buchwald propose donc une précoordination du substrat sur le métal qui faciliterait l'abstraction du proton en agissant comme un acide de Lewis (Schéma 114).

L'éventail des substrats s'élargit :

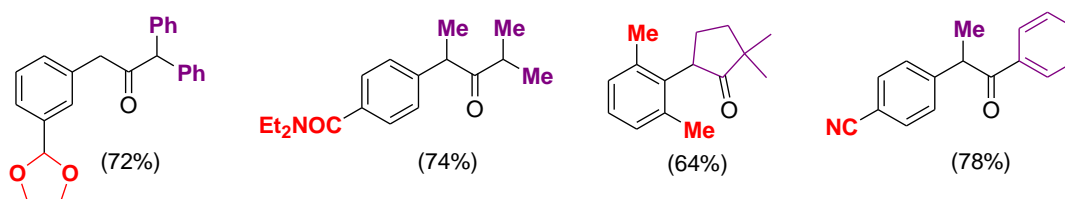
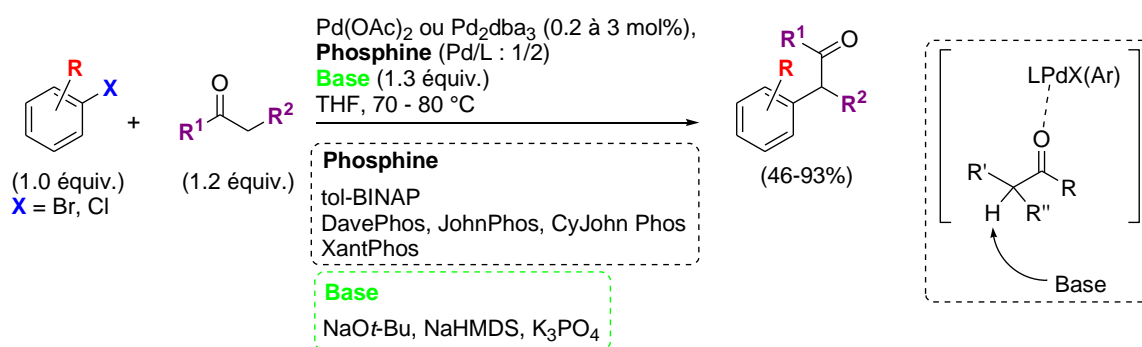


Schéma 114. Champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -arylation de cétones dans les conditions développées par Buchwald *et coll.*

- Les halogénures d'aryles (iodures, bromures ou chlorures pour lesquels les rendements observés sont similaires à ceux obtenus avec les bromures d'aryles) peuvent comporter des groupements variés : alkyl, méthoxy, hydroxy, diméthylamino, 1,3-dioxolane, nitrile ou ester. Un premier exemple d'utilisation d'un aryle tosylate comme électrophile a également été rapporté par le groupe de Hartwig,<sup>138</sup> et l'emploi de ces composés a ensuite été étendu par le groupe de Buchwald en utilisant un système catalytique basé sur l'emploi de X-Phos avec Pd(OAc)<sub>2</sub>.<sup>140</sup>
- Les cétones sont aliphatiques cycliques ou acycliques, ou comportent des substituants aromatiques.
- Les centres formés peuvent être indifféremment secondaires, tertiaires ou quaternaires. La monoarylation sélective de méthylarylacétones a par exemple pu être réalisée grâce à l'utilisation d'un complexe pré-catalyseur A développé par le groupe de Buchwald, et contenant le ligand X-Phos (Schéma 115).<sup>141</sup>

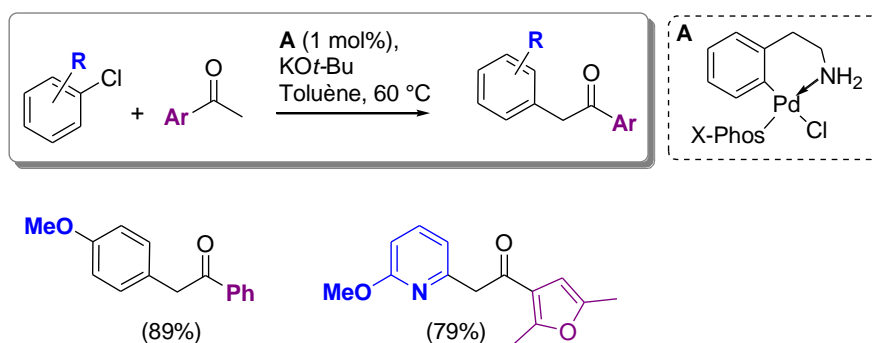


Schéma 115. Monoarylation sélective de l'acétophénone grâce à l'emploi du complexe A (Buchwald *et coll.*)

- La méthodologie donne accès à de nouvelles synthèses d'hétérocycles. Ainsi Buchwald a réalisé la synthèse d'indoles polysubstitués, par réaction d'arylation d'*o*-halonitroarènes en présence de DavePhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> et du phénol comme additif (Schéma 116).<sup>142</sup>

<sup>140</sup> H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819

<sup>141</sup> M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1773-1775

<sup>142</sup> J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168-15169

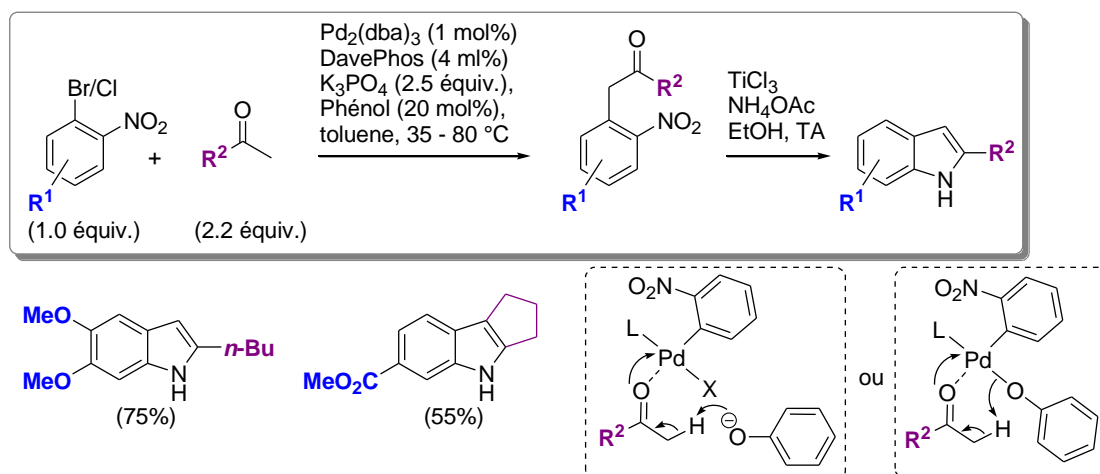


Schéma 116. Application de la méthodologie d' $\alpha$ -arylation de cétones développée par Buchwald *et coll.* à la synthèse d'indoles

### 2.1.1.3.3 Utilisation de ligands carbéniques en $\alpha$ -arylation

Les groupes de Nolan et Bertrand ont employés divers ligands carbéniques en  $\alpha$ -arylation.<sup>143, 145, 146</sup>

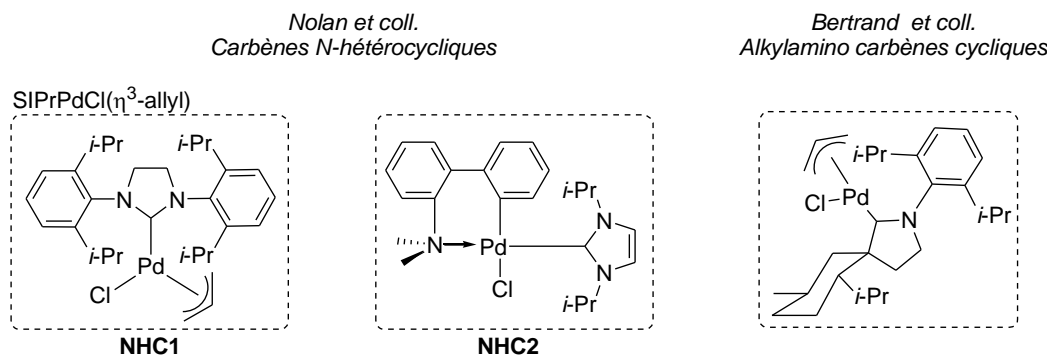


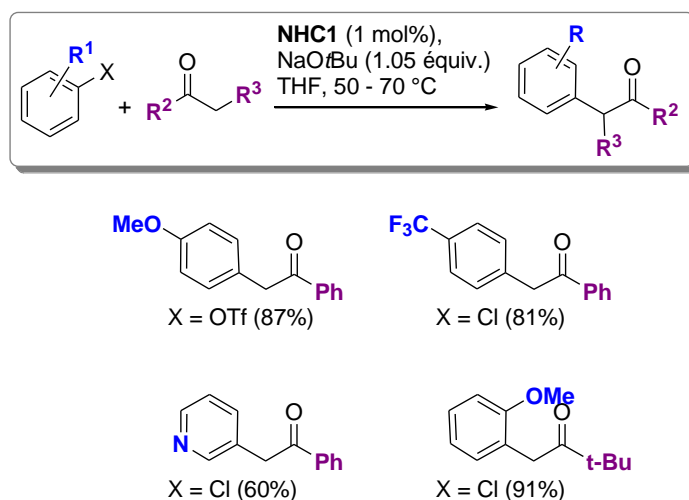
Figure 19. Ligands carbéniques utilisés par les groupes de Nolan et Bertrand pour l' $\alpha$ -arylation de cétones

L'utilisation de carbènes N-hétérocycliques hautement  $\sigma$  donneurs et encombrés (**NHC1**) permet la réalisation d' $\alpha$ -arylation de cétones avec des chlorures d'aryles et des triflates d'aryle avec de bons rendements.<sup>143</sup> La base utilisée pour l' $\alpha$ -arylation (NaOt-Bu, Schéma 117) a également pour effet de générer le catalyseur actif en attaquant l'allyle.<sup>144</sup> Les résultats obtenus avec **NHC2**<sup>145</sup> sont comparables à ceux décrits avec **NHC1**.

<sup>143</sup> M.S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053-4056 ; M. S. Viciu, R ; F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470-5472

<sup>144</sup> S. A. Stanton, S. W. Felman, C; S. Parkhurst, S. A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964-1969

<sup>145</sup> M. S. Viciu, R. A. Kelly III, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479-1482

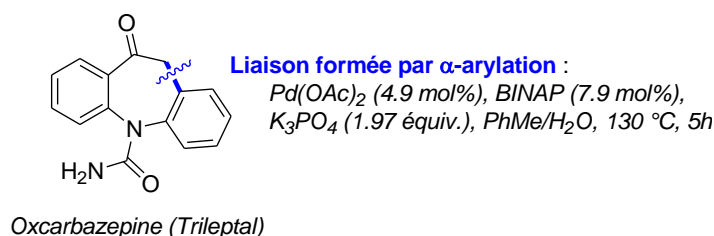


**Schéma 117. Champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -arylation de cétones dans les conditions développées par Nolan *et coll.***

Les travaux du groupe de Bertrand<sup>146</sup> ont permis de réaliser pour la première fois des arylations à température ambiante sur des chlorures d'aryles encombrés stériquement, le complexe employé possédant les propriétés nécessaires pour favoriser les étapes d'addition oxydante, de transmétallation et d'élimination réductrice (ligands fortement  $\sigma$ -donneurs associés à un fort encombrement stérique).

#### 2.1.1.3.4 Application en synthèse totale

L' $\alpha$ -arylation de cétones représente un outil synthétique applicable en synthèse totale permettant la réalisation de synthèses convergentes. La synthèse totale de l'oxcarbazépine (Trileptal), principe actif d'un médicament prescrit pour l'épilepsie, illustre ce concept (Schéma 118). La synthèse de ce composé comportant une étape clef d'arylation de cétone a été réalisée en 2005 par le groupe d'Esther Domínguez.<sup>147</sup>



**Schéma 118. Molécule bioactive synthétisée grâce une étape clef d' $\alpha$ -arylation (Domínguez *et coll.*)**

<sup>146</sup> V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705-5709

<sup>147</sup> M. Carril, R. SanMartin, F. Churruca, I. Tellitu, E. Domínguez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4787-4789

## 2.1.1.3.5 Arylations multiples

Le groupe de Miura a observé des arylations multiples sur des arylalkylcétones.<sup>148</sup> Le produit obtenu en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , d'un mélange de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et d'une phosphine  $\text{PR}_3$  est une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée polyarylée (Schéma 119). Le mécanisme est composé de plusieurs étapes d' $\alpha$ -arylation, de palladation, de  $\beta$ -H élimination et de réaction de Heck.

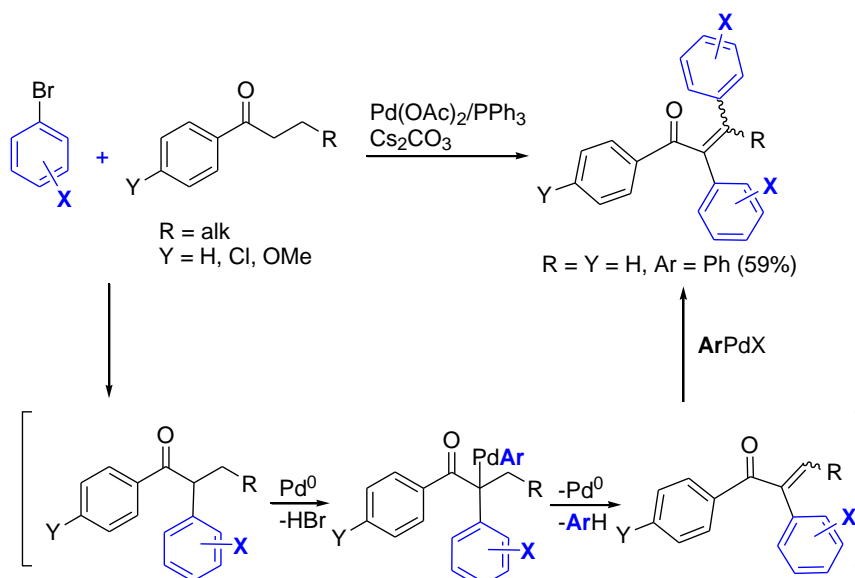


Schéma 119. Mécanisme des arylations multiples de Miura *et coll.*

## 2.1.1.4 Arylations d'esters

Certains acides carboxyliques  $\alpha$ -arylés tels que l'ibuprofène (Figure 20) sont actifs en tant que analgésiques ou anti-inflammatoires.<sup>149</sup> L'arylation d'esters donne un accès rapide à ce genre de structures.

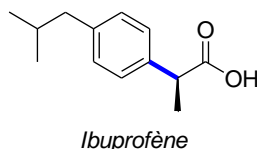


Figure 20. Structure de l'ibuprofène, acide carboxylique  $\alpha$ -arylé

<sup>148</sup> Y. Terao, Y. Kametani, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5967-5974

<sup>149</sup> H. R. Sonawane, N. S. Bellur, J. R. Ahuja, D. G. Kulkarni, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 163-192 ; J.-P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4095-4131



Les arylations d'esters représentent un défi puisque ces composés sont sensibles en milieu basique. Les esters sont alors enclins à subir des réactions du type condensation de Claisen qui constitue alors une réaction compétitive à l' $\alpha$ -arylation désirée. Les principaux exemples sur l'arylation d'esters dans la littérature ont été développés par les groupes de Buchwald et Hartwig.

#### 2.1.1.4.1 Résultats obtenus par Buchwald *et coll.*

L'utilisation des phosphines de Buchwald décrites au paragraphe précédent s'est montrée fructueuse pour l' $\alpha$ -arylation d'esters, malgré quelques optimisations (Schéma 120).<sup>150</sup> Le choix de la base est ici primordial puisque l'utilisation de LiHMDS à la place de NaHMDS permet par exemple de s'affranchir des produits secondaires de diarylation. La paire d'ions O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup> est plus covalente que O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> conférant peut être plus de stabilité au produit final (sous forme d'énolate) qui n'est alors pas réengagé dans un deuxième cycle catalytique car plus encombré que l'ester de départ. Le système catalytique reste similaire à celui développé pour les  $\alpha$ -arylations de cétones, et semble relativement général (applicable notamment au  $\beta$ -bromostyrène). On note qu'il est cependant nécessaire d'utiliser 2.3 équiv. d'ester et 2.5 équiv. de base pour permettre la conversion complète de l'halogénure d'aryle car une proportion importante de l'ester est consommée par condensation de Claisen. Ces conditions peuvent s'appliquer à un large panel de substrats (dans la plupart des cas, cependant, le produit d'addition de Claisen est observé) :

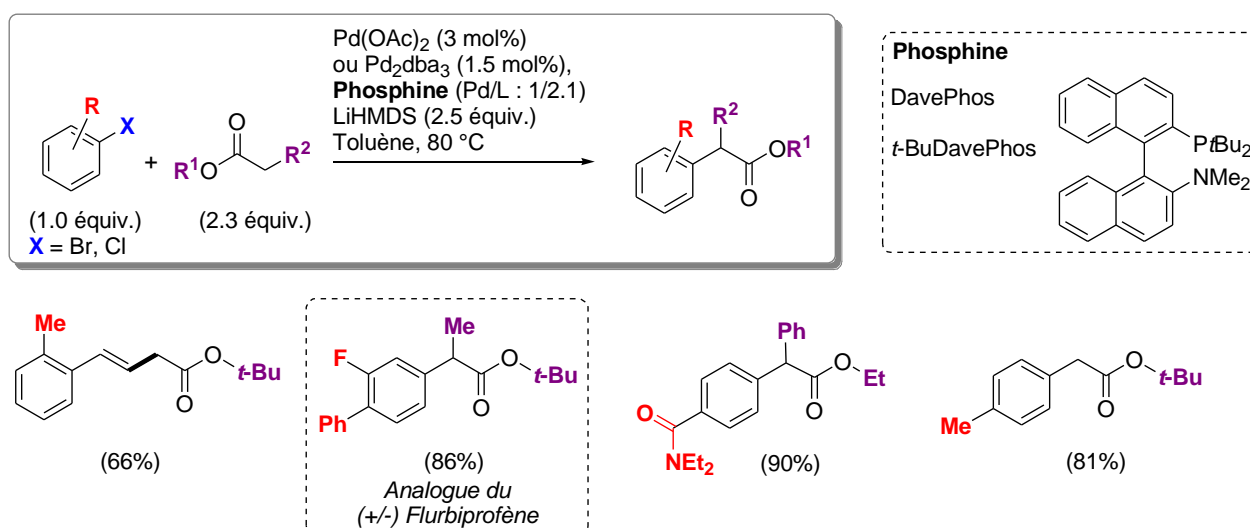


Schéma 120. Champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -arylation d'esters dans les conditions développées par Buchwald *et coll.*

<sup>150</sup> W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002

- Utilisation d'aryles variés comportant des groupements électrodonneurs ou attracteurs (alkyles, halogènes, phényles, méthoxy, amines, amides, esters). Des premiers exemples d' $\alpha$ -arylation en partant de chlorures d'aryles sont également rapportés.
- Emploi d'esters variés (méthyle, éthyle, *tert*-butyl et  $\alpha$ -alkyle,  $\alpha$ -aryle)
- Formation d'analogues de composés anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Synthèse d'isoindolines et de tétrahydroisoquinoléines par  $\alpha$ -arylation intramoléculaire de dérivés d'acides aminés en conservant le même système catalytique mais en remplaçant le système base/solvant par NaOt-Bu/dioxane (Schéma 121).<sup>151</sup>

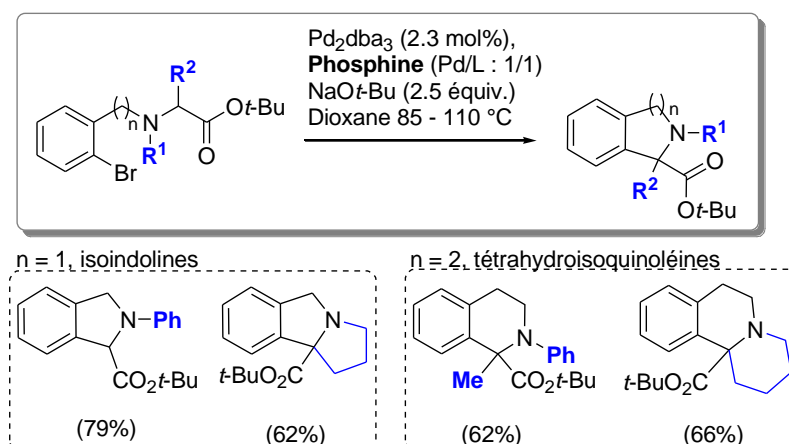


Schéma 121. Application de la méthodologie d' $\alpha$ -arylation d'esters développée par Buchwald *et coll.* à la synthèse d'isoindolines et de tétrahydroisoquinoléines

- Exemple de réaction d' $\alpha$ -arylation d'un ester avec un arène sulfonate en présence de X-Phos.<sup>140</sup>
- De la même manière que pour les cétones, un analogue du pré-catalyseur **A** (contenant le ligand *t*-BuXPhos) a permis d'accomplir la monoarylation sélective d'acétates d'alkyle à température ambiante (Schéma 122).<sup>141</sup>

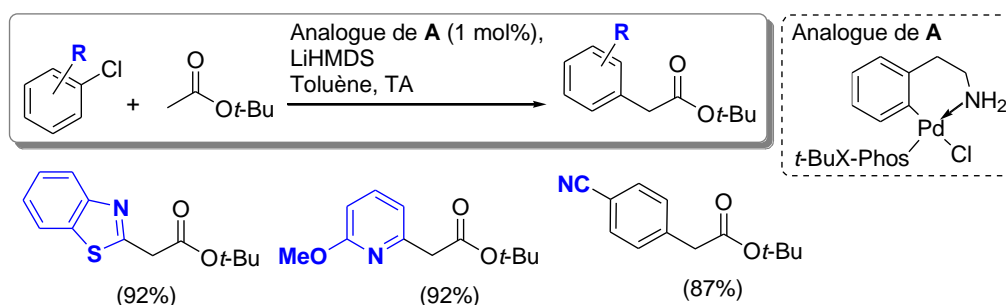


Schéma 122. Monoarylation sélective d'acétates d'alkyle grâce à l'emploi du complexe **A** (Buchwald *et coll.*)

<sup>151</sup> O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475

2.1.1.4.2 Résultats obtenus par Hartwig *et coll.*

John F. Hartwig *et coll.* rapportent en 2003 la première version d' $\alpha$ -arylation de dérivés d'acides aminés intramoléculaire.<sup>152</sup> Les acides aminés sont mis en réaction sous forme d'azalactones (Schéma 123) en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd(dba)<sub>2</sub> en présence de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le toluène.

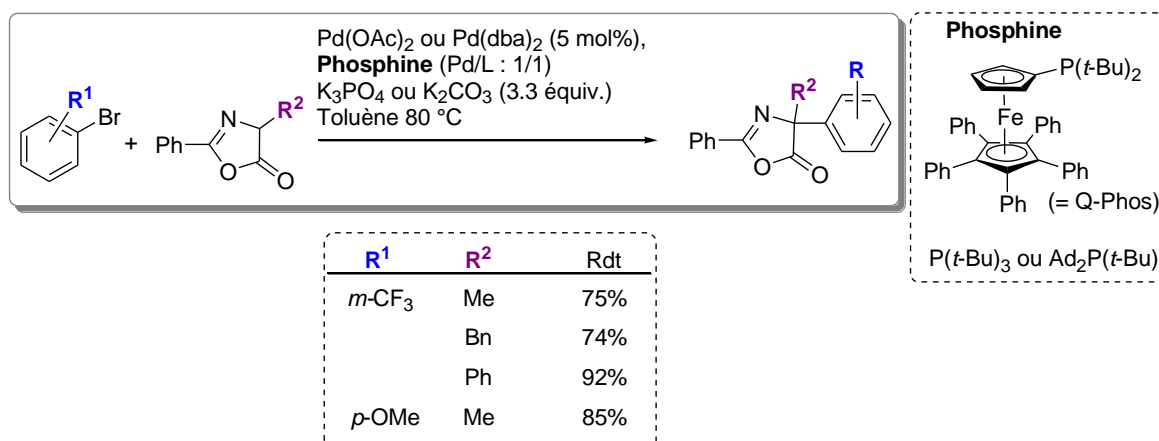


Schéma 123. Méthodologie mise au point par Hartwig *et coll.* pour l' $\alpha$ -arylation d'azalactones

Alors que l'on a vu que deux équivalents d'énolate sont nécessaires pour mener à bien la réaction d' $\alpha$ -arylation d'esters avec les phosphines de Buchwald, l'emploi de phosphines de type alkyles riches électroniquement et encombrées stériquement comme la (*t*-Bu)<sub>3</sub>P permet de diminuer le nombre d'équivalent d'énolates et de base à 1.3 équiv., d'abaisser la charge catalytique à 0.1 mol% et de réaliser la réaction dans des conditions douces, à température ambiante.<sup>114</sup>

Le groupe de John F. Hartwig a également réalisé l' $\alpha$ -arylation d'esters en présence d'un carbène N-hétérocyclique (SIPr) comme ligand.<sup>153, 114</sup> Les conditions réactionnelles sont similaires à celles décrites précédemment mais les bases employées sont LiHMDS ou NaHMDS. L'utilisation de ce ligand a permis la fonctionnalisation de la glycine protégée par des aryles variés en présence de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> au reflux du toluène.

 2.1.1.5 Arylations de composés  $\beta$ -difonctionnalisés

Les exemples d'arylations de malononitriles et malonates sont plus rares. Lors des premières études sur l'arylation de cétones, le groupe de John Hartwig avait déjà réussi l'arylation d'un malonate.<sup>138</sup> Afin d'étendre le champ d'application de cette réaction le groupe a réalisé un screening de ligands

<sup>152</sup> X. Liu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915-1918

<sup>153</sup> S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410-8411

désignant la  $(t\text{-Bu})_3\text{P}$  et Q-Phos comme étant les ligands les plus efficaces et les plus généraux pour promouvoir la réaction.<sup>154</sup>

Dans ces conditions la charge catalytique ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) a pu être abaissée à 1 mol%, à 70 °C dans le toluène. La réaction fonctionne sur un large panel de composés :

- L'emploi de malonates d'éthyle ou de *tert*-butyle est possible. La base employée est NaH ou  $\text{K}_3\text{PO}_4$ .
- La réaction fonctionne également sur des cyanoesters en présence de  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  comme base.
- La réaction fonctionne aussi bien avec des bromures qu'avec des chlorures d'aryles possédant des substituants variés : éther, cétone, 1,3-dioxolane, halogène, alkyles, esters, naphtyle, diméthylamine (Schéma 124).

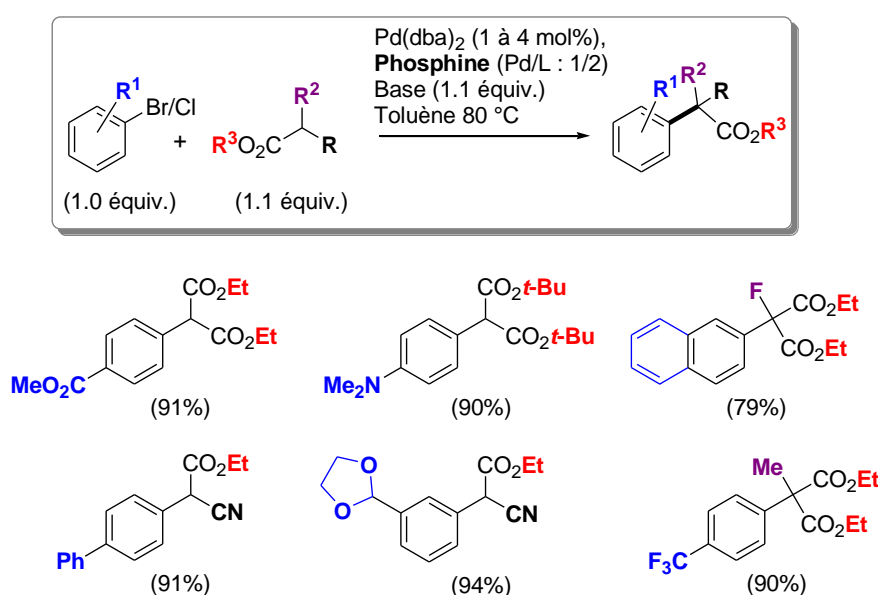


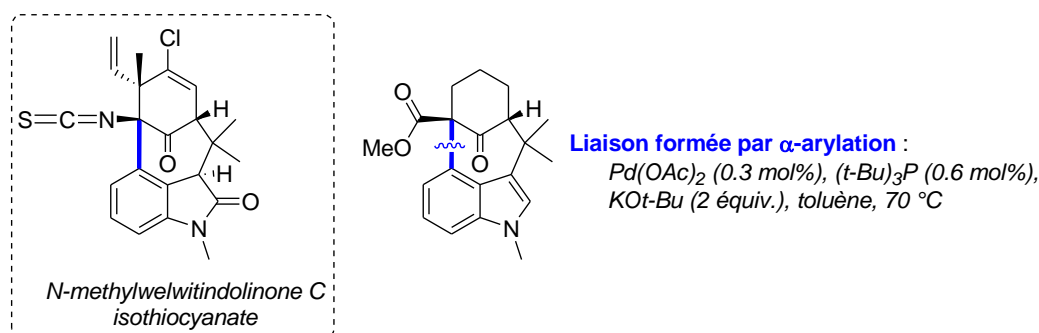
Schéma 124. Champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -arylation de composés dicarbonylés (Hartwig *et coll.*)

Il existe peu d'exemples d' $\alpha$ -arylation de composés dicarbonylés utilisant les phosphines développées par Stephen Buchwald. Un exemple isolé sur le malonate de diéthyle a été rapporté lors de l'évaluation de ces phosphines sur les arylation de cétones dont les conditions ont déjà été décrites précédemment.<sup>139</sup>

<sup>154</sup> S. R. Stauffer, N. A. Beare, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4641-4642

### 2.1.1.5.1 Application en synthèse totale

Un exemple d'application en synthèse comportant une étape clef d'arylation intramoléculaire d'un  $\beta$ -cétoester pour donner accès au cœur de la welwitindolinone C a été rapporté en 2005 (Schéma 125).<sup>155</sup> Ce composé fait partie d'une nouvelle classe d'alcaloïdes indoliques extraits de bactéries et possédant des propriétés antifongiques, insecticides mais également la propriété d'inverser le phénomène de résistance à la chimiothérapie anticancéreuse.



**Schéma 125.** Application de la réaction d' $\alpha$ -arylation de composés  $\beta$ -dicarbonylés à la synthèse totale du cœur de la welwitindolinone C (MacKay *et coll.*)

### 2.1.1.6 Arylation d'amides

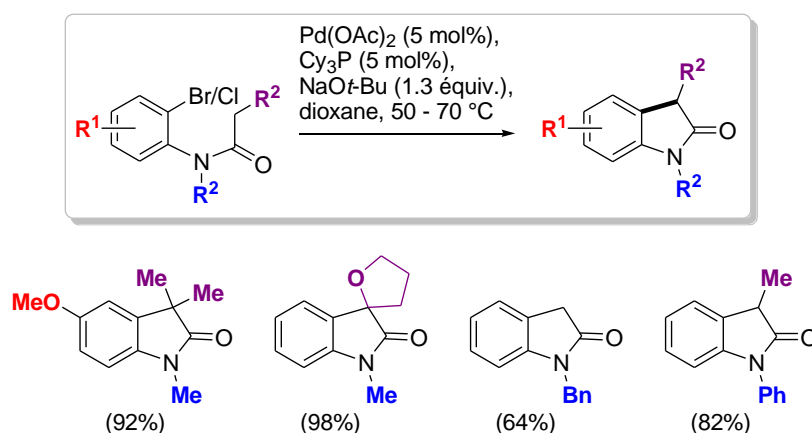
Le pKa élevé de l'hydrogène en position  $\alpha$  des amides nécessite l'emploi d'une base forte pour assurer la déprotonation. Un premier essai a été réalisé par le groupe de John Hartwig avec le ligand **dtpf** (paragraphe 2.1.1.3, page 137, Figure 17) en association avec Pd(dba)<sub>2</sub>. Ces conditions ne permettent pas de s'affranchir de la formation concomitante de produit diarylé (de 4 à 18%) et les conditions sont assez dures (KHMDS dans le dioxane à 100 °C). La méthode a cependant été étendue à la synthèse d'oxindoles dans une version intramoléculaire qui ne sera pas détaillée ici, puisque des résultats meilleurs ont été obtenus en présence de Cy<sub>3</sub>P.<sup>156</sup>

L'utilisation de Cy<sub>3</sub>P (5 mol%) en association avec Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) permet la formation d'oxindoles de manière efficace. Un large panel d' $\alpha,\alpha'$ -oxindoles disubstituées peut être obtenu (Schéma 126). La base utilisée est NaOt-Bu et la réaction est réalisée dans le dioxane à 50 °C pour les bromures d'aryles et à 70 °C pour les chlorures d'aryles avec des rendements comparables (Schéma 126). Une réaction tandem d' $\alpha$ -arylations inter- et intramoléculaires a également pu être réalisée dans

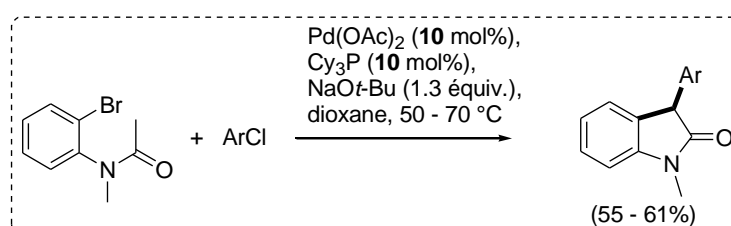
<sup>155</sup> J. A. MacKay, R. L. Bishop, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3421-3424

<sup>156</sup> K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6546-6553

ces conditions moyennant une augmentation de la charge catalytique (10 mol%). Divers oxindoles arylés sont ainsi isolés (Équation 29) avec des rendements satisfaisants.<sup>157</sup>



**Schéma 126.** Champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -arylation intramoléculaire d'amides. Méthodologie mise au point par le groupe de Hartwig



**Équation 29.** Double  $\alpha$ -arylation donnant accès à des oxindoles arylés (Hartwig *et coll.*)

Les versions intermoléculaires d' $\alpha$ -arylation d'amides ne donnent pas de bons résultats. Les bases fortes (*s*-BuLi) qui sont utilisées pour déprotoner l'amide entraînent souvent la décomposition du catalyseur, et la sélectivité mono- *versus* diarylation n'est jamais très bonne. Pour pallier ces problèmes, un recours à l'utilisation d'énolates de zinc qui piègent l'énolate d'amide pour former intermédiairement un réactif de Réformatsky a été développé par le groupe de John Hartwig et permet d'améliorer les résultats précédemment obtenus.<sup>158</sup> Les conditions sont douces puisque la réaction est réalisée à température ambiante ce qui permet l'utilisation d'un large panel de substrats.

Lors des études sur la formation d'oxindoles,<sup>157</sup> John Hartwig a également utilisé des ligands carbéniques qui s'avèrent généralement moins performants que  $\text{Cy}_3\text{P}$ . Le groupe de Tony Zhang<sup>159</sup> a

<sup>157</sup> S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415

<sup>158</sup> T. Hama, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976-4985

<sup>159</sup> T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 193-195

également utilisé un ligand de type carbénique pour la formation d'oxindoles avec des rendements variables (40 à 90%).

### 2.1.1.6.1 Application en synthèse totale

L' $\alpha$ -arylation d'amides a été utilisée pour la synthèse totale de molécules bioactives comme pour la cherylline et la latifine, toutes deux agonistes de la dopamine.<sup>160, 161</sup>

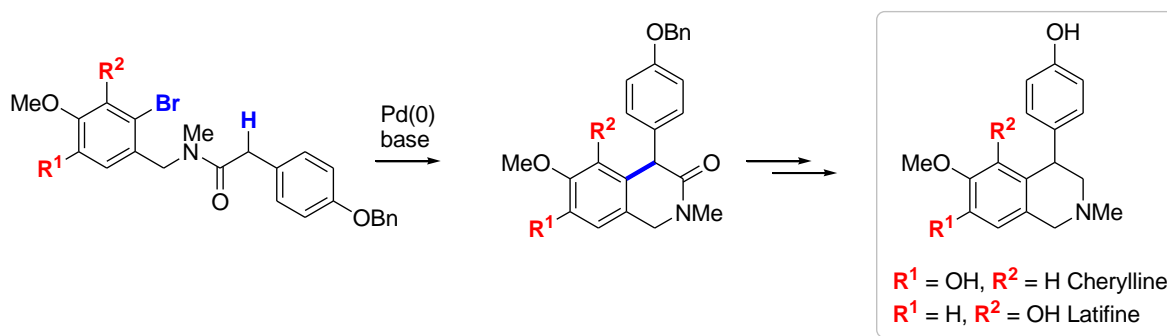


Schéma 127. Exemple d'application de l' $\alpha$ -arylation d'amide dans la synthèse totale de la cherylline et la latifine (Honda *et coll.*)

### 2.1.1.7 Arylation d'aldéhydes

L'arylation d'aldéhydes pose de nombreuses difficultés puisque les aldéhydes peuvent subir des condensations aldoliques dans des conditions basiques, ainsi que des réactions d'addition nucléophile de la base.

Le groupe de Masahiro Miura s'est intéressé à l' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes<sup>162</sup> et les conditions optimales permettant de limiter les réactions de condensation aldoliques de l'aldéhyde de départ sur lui-même et de l'aldéhyde de départ sur le produit arylé sont les suivantes : Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), (*t*-Bu)<sub>3</sub>P (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 équiv.) dans le dioxane à 110 °C. L'aldéhyde est mis en excès par rapport au bromure d'aryle (2 équiv. pour 1 équiv.). Les rendements obtenus dans ces conditions sont corrects, allant de 36 à 69%. Les résultats obtenus par le groupe de John Hartwig en présence de DPPF ou Q-Phos sont meilleurs<sup>163</sup> et permettent l'utilisation de conditions légèrement plus douces. La source

<sup>160</sup> T. Honda, H. Namiki, F. Satoh, *Org. Lett.* **2001**, 3, 631-633

<sup>161</sup> J. N. Jacob, D. E. Nichols, J. D. Kohli, D. Glock, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1013-1015

<sup>162</sup> Y. Terao, Y. Fukuoka, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 101-104

<sup>163</sup> G. D. Vo, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2127-2130

de palladium utilisée est le dimère  $\{Pd(\eta^3\text{-allyl)Cl}\}_2$  qui génère facilement l'espèce active  $[Pd^0]$ . Alors que le ligand bidentate DPPF permet d'obtenir de bons rendements avec les aldéhydes linéaires, Q-Phos donne de meilleurs résultats avec les aldéhydes ramifiés (Schéma 128). Les bromures ou chlorures d'aryles employés sont de différentes natures, déficients ou riches électroniquement.

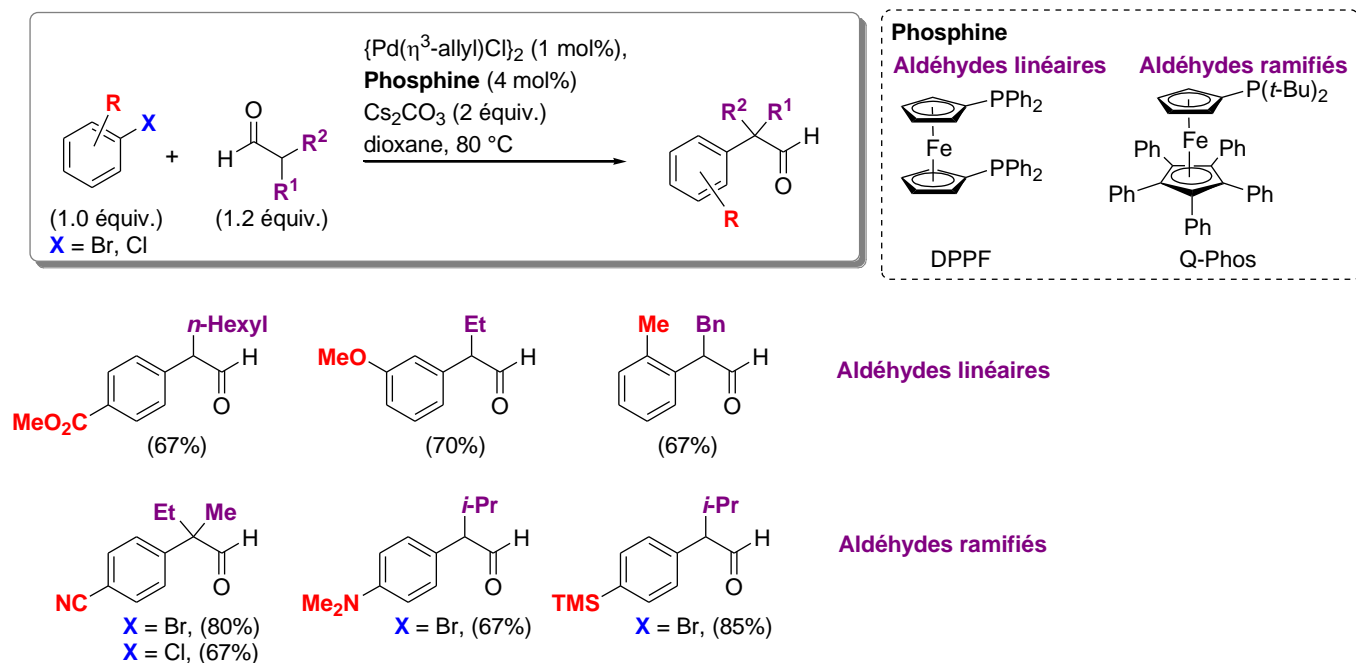


Schéma 128. Champ d'application de la méthodologie mise au point par le groupe de Hartwig pour l' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes

Les premiers résultats rapportés par le groupe de Stephen Buchwald ont permis de déterminer deux ligands optimaux, la S-Phos pour les aldéhydes ramifiés et des phosphines de type binaphtyle pour les aldéhydes linéaires. Ces ligands (3 mol%) sont utilisés en présence de  $Pd(OAc)_2$  (2 mol%) et de  $Cs_2CO_3$  (1.2 équiv.) dans le dioxane à 80 °C.<sup>164</sup> Le champ d'application de la réaction permet le couplage de :

- bromures ou chlorures d'aryle majoritairement substitués par des groupements électroattracteurs
- hétérocycles de type pyridine, quinoléine ou isoquinoléine
- aldéhydes linéaires fonctionnalisés par des groupements variés (silane, éther, ester, acétal, alcène)
- aldéhydes ramifiés cycliques ou non permettant la formation de centres quaternaires (Schéma 129)

<sup>164</sup> R. Martín, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236-7239



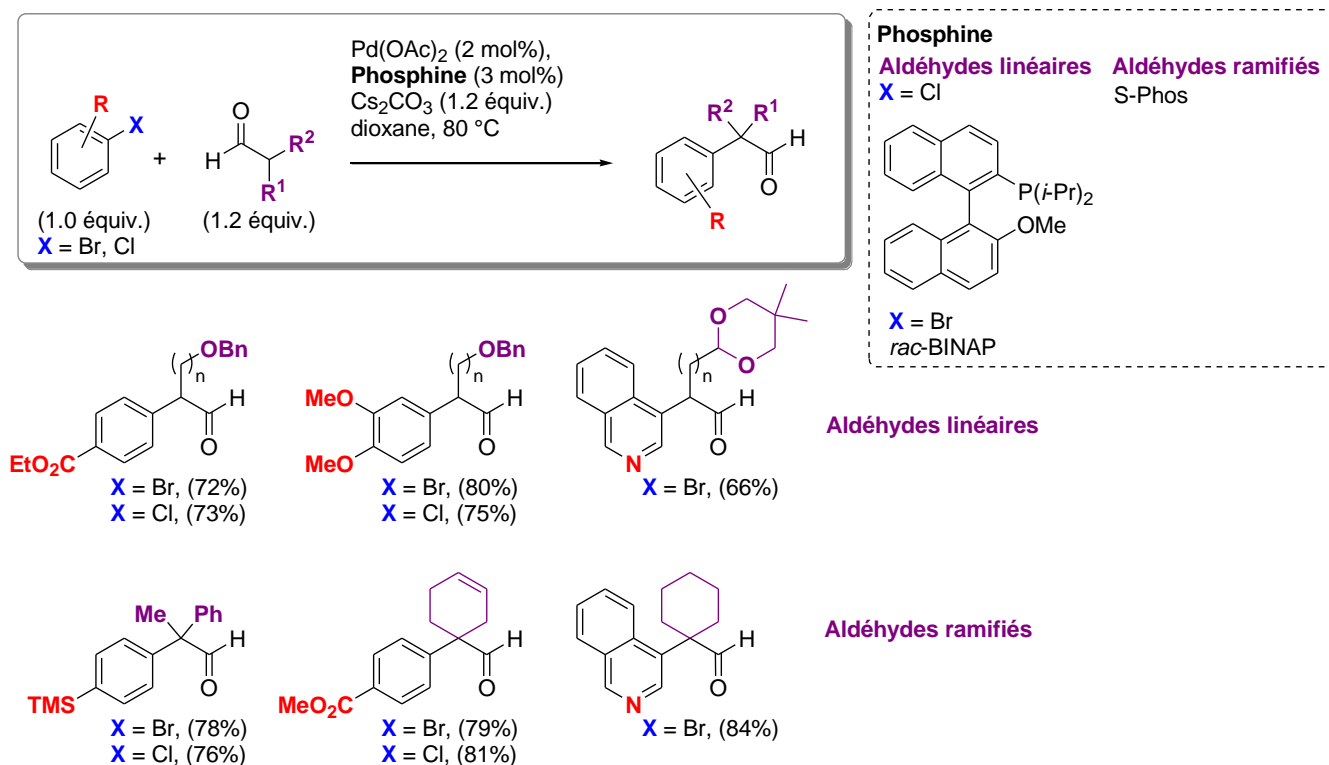


Schéma 129. Champ d'application de la méthodologie mise au point par le groupe de Buchwald pour l' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes

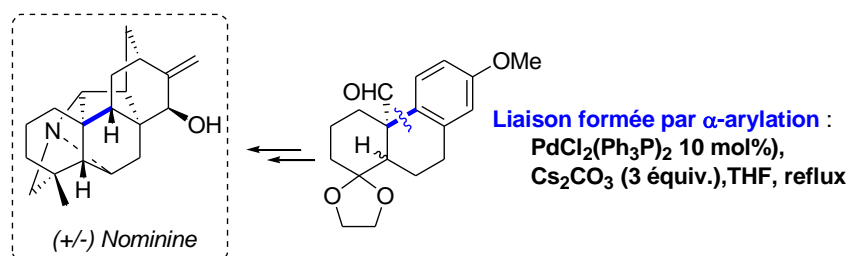
Afin d'enrichir le panel au niveau des halogénures d'aryle et permettre la réaction sur des électrophiles portant des groupements électrodonneurs, une seconde étude a été réalisée par le même groupe.<sup>165</sup> L'ajout d'eau dans le milieu réactionnel permet d'obtenir de meilleurs rendements en favorisant la réduction de  $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$  en palladium (0). Les conditions optimisées permettent d'élargir le champ d'application de la réaction à l'emploi d'halogénures d'aryles riches électroniquement et de structures variées (OMe,  $\text{NR}_2$ , SR) avec des rendements cependant moins bons que ceux obtenus par le groupe de John Hartwig.<sup>163</sup>

#### 2.1.1.7.1 Application en synthèse totale

La synthèse d'un alcaloïde, la nominine, comporte une étape clef d'arylation d'un aldéhyde (Schéma 130).<sup>166</sup>

<sup>165</sup> R. Martín, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4561-4564

<sup>166</sup> H. Muratake, M. Natsume, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4646-4649



**Schéma 130.** Exemple d'application de l' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes lors de la synthèse totale de la nominine par Muratake et Natsume *et coll.*

Cette synthèse illustre l'application d'une méthodologie développée par le groupe de Hideaki Muratake et représente la première réaction d' $\alpha$ -arylation d'aldéhyde intramoléculaire.<sup>167</sup>

#### 2.1.1.8 Conclusion

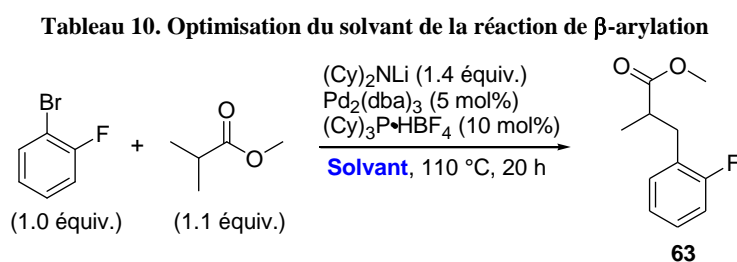
L' $\alpha$ -arylation de composés carbonylés permet la formation de liaisons alkyles-aryles en position  $\alpha$  de groupements électroattracteurs variés notamment cétones, esters, amides, nitriles ou aldéhydes. Cette méthodologie permet le couplage de ces carbonyles avec une large gamme d'halogénures d'aryles et montre une grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels. La richesse de la littérature dans le domaine représente une source d'inspiration pour notre étude de la réaction de  $\beta$ -arylation. Nous pouvons noter que chaque substrat a nécessité une optimisation minutieuse des conditions réactionnelles et nous pouvons raisonnablement imaginer étendre notre méthodologie à d'autres composés carbonylés, en nous appuyant sur les résultats déjà obtenus en  $\alpha$ -arylation.

<sup>167</sup> H. Muratake, H. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355-2358

### 3 OPTIMISATION DES CONDITIONS DE LA REACTION DE $\beta$ -ARYLATION D'ESTERS PALLADO-CATALYSEE

#### 3.1 Optimisation du solvant

Plusieurs solvants ont été testés et comparés comme indiqué dans le Tableau 10.



Entrée	Solvant	Conversion (%) <sup>a</sup>	Rdt GC (%) <sup>a</sup>
1	Toluène	100	64
2	Heptane	64	40
3	Hexafluorobenzène	0	Traces
4	Xylène	100	55
5	DMF	100	0
6	1,4-Dioxane	92	28

<sup>a</sup> La réaction est réalisée sur une échelle de 0.25 mmol. La conversion GCMS et le rendement sont déterminés après 20 h de réaction en utilisant le tétradécane comme étalon interne.

Les solvants apolaires aprotiques donnent les meilleurs résultats et c'est le toluène qui permet d'obtenir le meilleur rendement (entrée 1). Dans le cas de l'heptane (entrée 2) et du xylène (entrée 4), une proportion non négligeable de produit déhalogéné (fluorobenzène) d'environ 10% est observée en RMN du fluor sur le brut réactionnel.

Dans l'heptane, la conversion est incomplète au bout de 20 h et ne varie plus même en augmentant le temps de réaction. Les solvants aprotiques polaires tels que le DMF (entrée 5) ou les solvants oxygénés comme le 1,4-dioxane (entrée 6) (solvant utilisé couramment en  $\alpha$ -arylation) ne permettent pas l'obtention de bons résultats. Le DMF conduit à la formation de produits de dégradation, et le dioxane à une grande proportion de produit déhalogéné (35% en RMN <sup>19</sup>F). Ces deux solvants peuvent

avoir une capacité à complexer le cation  $\text{Li}^+$  et à favoriser une paire d'ion dissociée entre l'oxygène et le lithium. De ce fait on peut envisager la formation préférentielle d'un *O*-énolate de palladium qui ne favorise pas la formation du produit souhaité (Schéma 131) si l'équilibre entre le *O*-énolate et le *C*-énolate de palladium est lent.

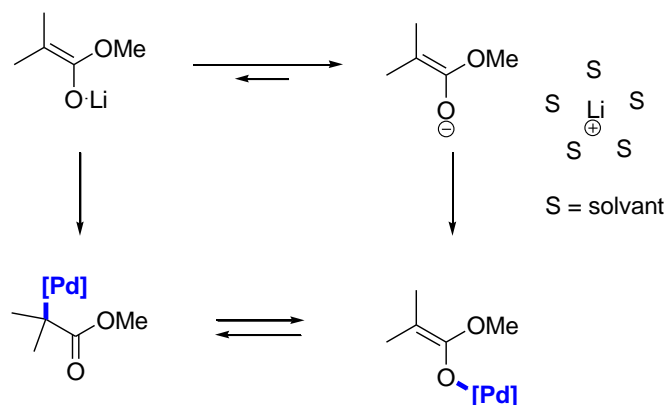


Schéma 131. Influence du solvant sur la formation d'un *C*- ou d'un *O*-énolate de palladium

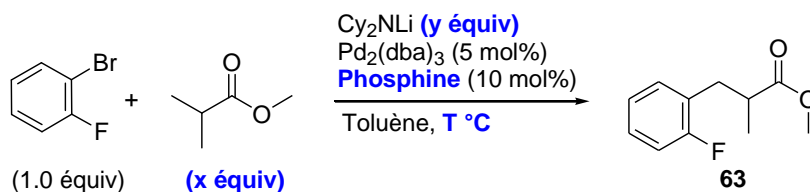
Enfin, dans l'hexafluorobenzène (entrée 3), le produit de départ ne réagit pas ou très peu.

Le solvant finalement choisi pour la réaction est le toluène, qui permet d'obtenir le produit souhaité avec un bon rendement.

### 3.2 Optimisation de la phosphine, de la température et du nombre d'équivalents d'énolate

Dans les conditions de départ, inspirées directement des conditions utilisées pour l' $\alpha$ -arylation d'esters,<sup>114</sup> l'énolate est mis en léger excès (1.1 équiv. pour 1.3 équiv. de  $\text{Cy}_2\text{NLi}$ ). Dans ces conditions, des phosphines de type alkyle, binaphtyle ou phosphines de Buchwald ont été testées, les résultats les plus intéressants sont rapportés dans le Tableau 11. Les structures des principales phosphines employées sont rappelées dans les abréviations à la page 8 de ce manuscrit. Les phosphines de type alkyle sont utilisées sous forme de sels stables de phosphonium pour des raisons pratiques.<sup>90</sup>

Tableau 11. Optimisation de la phosphine dans la réaction de  $\beta$ -arylation



Entrée	Phosphine	Equivalent d'énolate (x)	Température (°C)	Conversion <sup>c</sup>	Rdt GC (%)
1	(Cy) <sub>3</sub> P • HBF <sub>4</sub>	1.1	110 °C	100%	71%
2	(Cy) <sub>3</sub> P • HBF <sub>4</sub>	1.6	50 °C	6%	< 1%
3	( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> MeP • HBF <sub>4</sub>	1.1	110 °C	100%	36%
4	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> P • HBF <sub>4</sub>	1.6	50 °C	100%	$\alpha/\beta$ (80/20) <sup>a</sup> 55% ( $\alpha$ isolé)
6	PPh <sub>3</sub>	1.1	110 °C	100%	12%
7	BINAP			100%	17%
8	CyJohnPhos	1.1	110 °C	100%	74%
9	JohnPhos			100%	2%
10	XPhos			100%	0%
11	DavePhos			100%	71%
12	SPhos	2.0	110 °C	100%	94%
13	DavePhos			100%	91%
14	DavePhos	2.0	50 °C	100%	> 95%
15	DavePhos	1.6	50 °C	100%	> 95% ( $\beta > 99$ ) <sup>b</sup>
16	CyJohnPhos			100%	> 95% $\alpha/\beta$ (1/99) <sup>b</sup>
17	XPhos			56%	9% $\alpha/\beta$ (20/80) <sup>b</sup> (+ déhalogéné)
18	SPhos			100%	> 95% $\alpha/\beta$ (3/97) <sup>b</sup>
19	RuPhos			100%	> 95% $\alpha/\beta$ (1/99) <sup>b</sup>
20	DavePhos	1.6	28 °C	100%	> 95% ( $\beta > 99$ ) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Proportions déterminées par RMN, <sup>b</sup> Proportions déterminées par GCMS, <sup>c</sup> Conversion déterminée par GCMS par rapport à la quantité de dérivé bromé consommée

A reflux du toluène, la  $(\text{Cy})_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$  permet d'obtenir un bon rendement (entrée 1), contrairement à la  $(t\text{-Bu})_2\text{MeP}\cdot\text{HBF}_4$  (entrée 3) qui ne donne qu'une faible quantité de produit  $\beta$ -arylé. Lorsque la température est abaissée à 50 °C en présence de  $(\text{Cy})_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$  (entrée 2), la réaction n'a pas lieu. Dans ces conditions, l'utilisation de la  $(t\text{-Bu})_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$  donne majoritairement le produit d' $\alpha$ -arylation (entrée 4). Les phosphines aromatiques telles que  $\text{PPh}_3$  ou BINAP ne sont pas appropriées puisque le produit désiré est obtenu avec des rendements faibles (entrées 6 et 7). L'emploi de phosphines de Buchwald donne des résultats plus satisfaisants sauf lorsque le phosphore est substitué par des groupements *tert*-butyles comme pour la JohnPhos (entrée 9) ou lorsque des groupements encombrants et non coordinants sont présents sur l'*ortho*-phényle comme pour la X-Phos (entrées 10 et 16). La CyJohnPhos et la DavePhos donnent des résultats similaires et satisfaisants (entrées 8 et 11) au reflux du toluène et en présence de 1.1 équivalents d'énolate. L'augmentation à 2 équivalents d'énolate permet l'obtention du produit  $\beta$ -arylé avec des rendements supérieurs à 90% avec SPhos et DavePhos (entrées 12 et 13). Ces résultats nous ont alors poussés à abaisser la température à 50 °C (entrée 14) puis le nombre d'équivalents d'énolate à 1.6 (entrées 15 à 19) sans perte de rendement. La CyJohnPhos, la RuPhos et la SPhos donnent d'excellents rendements et également une faible proportion de composé  $\alpha$ -arylé (entrées 16, 18 et 19). L'emploi de la DavePhos permet de s'affranchir totalement de l' $\alpha$ -arylation (entrée 15) et permet même d'abaisser la température de réaction à 28 °C (entrée 20).

Dans les conditions optimisées et dans le cas de l'*o*-fluorobromobenzène le nombre d'équivalents d'énolate peut être abaissé jusqu'à 1.3, sans perte de réactivité. Cependant, ces conditions ne sont pas générales et ne peuvent pas être appliquées à tous les substrats.

### 3.3 Optimisation de la base

---

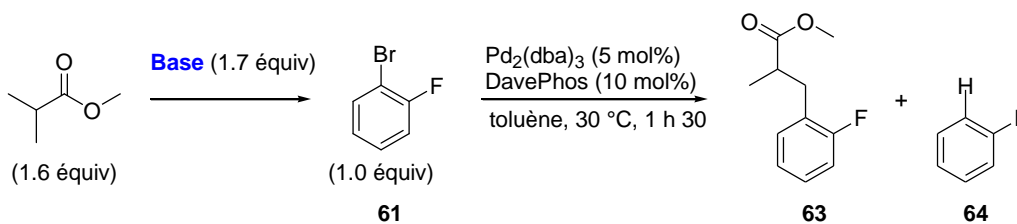
Les premiers tests d'optimisation, réalisés à 110 °C, ont montré que parmi les bases étudiées, le dicyclohexylamide de lithium ( $\text{Cy}_2\text{NLi}$ ) donne les meilleurs résultats au niveau du rendement mais surtout au niveau de la reproductibilité et a donc été utilisée par la suite dans nos réactions de  $\beta$ -arylation. Les bases ont ensuite été réévaluées dans les conditions optimisées (Tableau 13).

A la vue des pKa (Tableau 12), NaH, LDA,  $\text{Cy}_2\text{NLi}$  et LiTMP sont des bases suffisamment fortes pour arracher le proton en position  $\alpha$  de manière quantitative.

Tableau 12. pKa des différentes bases testées pour la réaction de  $\beta$ -arylation

	Ester	Bases				
		LiHMDS $\approx$ NaHMDS	KHMDS	NaH	LDA < Cy <sub>2</sub> NLi < LiTMP	
pKa (THF)	25	26	> 26	35	36	37

NaH est normalement suffisamment basique pour réaliser la déprotonation mais sa solubilité dans le toluène est très faible ce qui diminue considérablement son activité. En effet, la conversion est mauvaise et seul du produit de déhalogénéation (**64**) et des produits de dégradation sont observés ce qui tend à montrer que l'énolate n'est pas formé (entrée 1). LDA, Cy<sub>2</sub>NLi et LiTMP étant tous trois des amidures de lithium encombrés, donnent des résultats similaires avec une bonne conversion, un bon rendement et une faible proportion de composé déhalogéné (Tableau 13, entrées 2, 3 et 7). Cependant, les premiers résultats nous avaient poussés à choisir Cy<sub>2</sub>NLi qui donnait de meilleurs résultats, notamment en termes de reproductibilité. Des résultats similaires avaient été observés par le groupe de John Hartwig<sup>114</sup> qui obtenait de meilleurs rendements avec Cy<sub>2</sub>NLi qu'avec LDA lors de réaction d' $\alpha$ -arylation d'esters. Une série d'expériences a alors été menée par le groupe et a montré que l'amine libre pouvait avoir une influence sur la réactivité de l'énolate par des effets de solvation (agrégat amine/énolate) et sur la catalyse par le palladium. Il s'avère également que les bases utilisées sont extrêmement sensibles à la moindre trace d'humidité et les précautions prises au début n'étaient pas assez drastiques. L'utilisation de la boîte à gants a permis de résoudre ces problèmes de sensibilité des bases. Les différents résultats obtenus nous suggèrent également un effet du cation sur la bonne réalisation de la réaction. En effet, dans l'éventail de bases silylées testées la proportion de produit obtenu diminue lorsque la taille du cation augmente. Ainsi LiHMDS permet d'obtenir un rendement raisonnable (entrée 4) alors que NaHMDS (entrée 5) ou KHMDS (entrée 6) donnent des résultats peu concluants c'est également la tendance qu'avait observée le groupe de Buchwald (paragraphe 2.1.1.4.1, page 144). Selon la théorie de la HSAB, Li<sup>+</sup> forme une paire d'ions associée avec O<sup>-</sup> alors que Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (plus mous) forment des paires dissociées. L'oxygène chargé moins étant plus « libre » dans ces deux cas, on peut penser que l'énolate se coordine au palladium par l'oxygène ce qui ralentit fortement la réaction.

Tableau 13. Evaluation de différentes bases dans la réaction de  $\beta$ -arylation


Entrée	Base	Conversion (%)	RMN $^{19}\text{F}$ (% de C)	Rdt GC (%)
1	NaH	44	16	0
2	( <i>i</i> -Pr) $_2$ NLi	100	< 5	> 95
3	LiTMP	100	< 5	> 95
4	LiHMDS	87	5	50
5	NaHMDS	80	27	10
6	KHMDS	92	n.d.	0
7	Cy $_2$ NLi	100	< 5	> 95

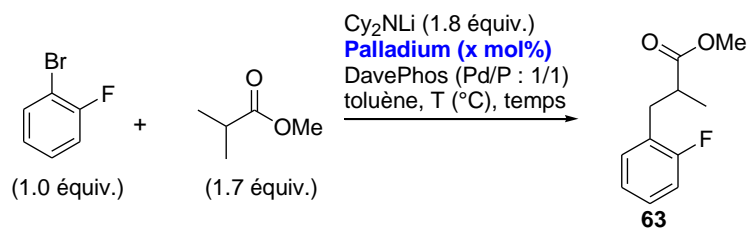
<sup>a</sup> La réaction est réalisée sur une échelle de 0.25 mmol en A. La conversion GCMS et le rendement sont déterminés après 1h30 de réaction en utilisant le tétradécane comme étalon interne.

La base solide, Cy $_2$ NLi, initialement préparée au laboratoire, en schlenk, à partir de dicyclohexylamine et de *n*-BuLi, dans l'hexane est également commerciale (Aldrich).

### 3.4 Influence de la source de palladium

L'utilisation de Pd(OAc) $_2$  donne généralement des résultats similaires à ceux observés avec Pd $_2$ (dba) $_3$  (Tableau 14, entrée 2 vs entrée 3). Sur l'*ortho*-bromofluorobenzène, la quantité en palladium peut être abaissée jusqu'à 5 mol% (entrées 2 et 3) sans perte de rendement. En dessous de 5 mol% de palladium, la réaction devient trop lente, la conversion n'est que de 57% après 4h (entrée 4). Au bout d'un temps plus long des produits secondaires d'addition de Claisen apparaissent. Le Pd(OAc) $_2$  s'avère moins général que Pd $_2$ (dba) $_3$  et certains substrats nécessitent une température de réaction plus élevée que celle habituellement utilisée avec Pd $_2$ (dba) $_3$ . De ce fait nous avons choisi de conserver Pd $_2$ (dba) $_3$  comme source de palladium. La quantité employée dans les conditions optimales, pour des raisons de commodité, est de 5 mol% (10 mol% en palladium) car la réaction est rapide, reproductible et moins sensible.



**Tableau 14. Influence de la source de palladium et de la quantité de palladium**


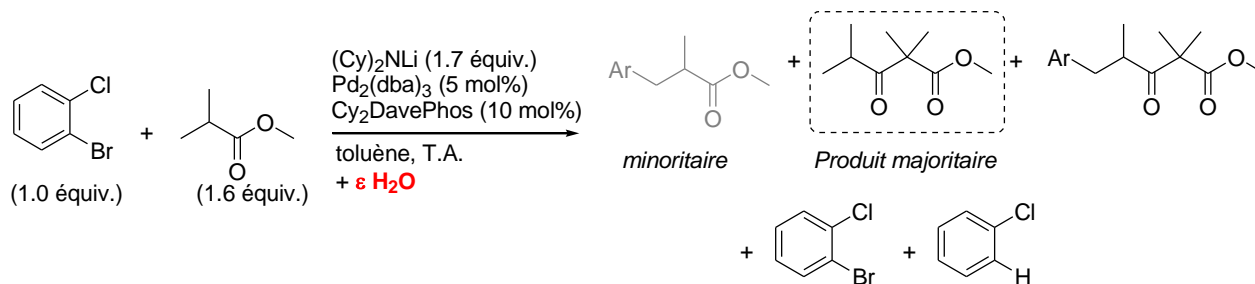
Entrée	Source de palladium	Quantité de palladium (mol%)	Temps	Conversion <sup>a</sup>	Rendement
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	5 mol%	2 h	100	69% (isolé)
2		2.5 mol%	2 h	100	> 90% <sup>a</sup>
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	5 mol%	3 h	100	> 90% <sup>a</sup>
4		2.5 mol%	4 h	57	n.d.

<sup>a</sup> La réaction est réalisée sur une échelle de 0.25 mmol en ArX. La conversion GCMS et le rendement sont déterminés en utilisant le tétradécane comme étalon interne.

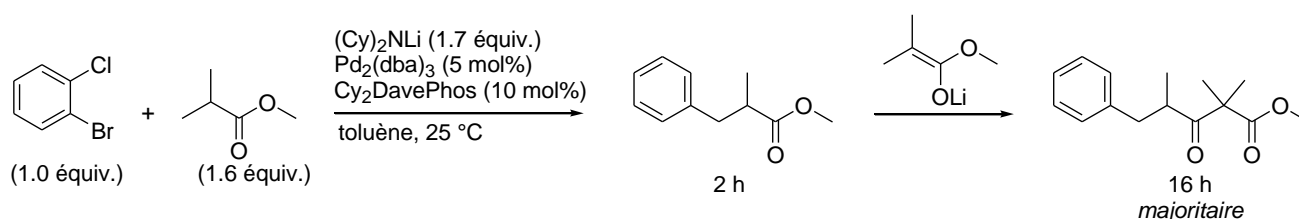
### 3.5 Reproductibilité, produits secondaires et purification

#### 3.5.1 Reproductibilité et réactions secondaires

Dans le cadre de l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité de la réaction. Des produits de condensation de Claisen sur l'ester de départ et sur le produit final peuvent être formés, parfois même exclusivement, même pour des substrats habituellement réactifs. Ce phénomène est observé soit lorsque le substrat n'est pas assez réactif, soit lorsque des traces d'humidité sont présentes dans le système ; c'est-à-dire lorsque la base est de mauvaise qualité ou que le palladium et la phosphine ne sont pas pesés en boîte à gants. La conversion du produit de départ en produit  $\beta$ -arylé est ralentie ce qui favorise l'apparition de ces réactions secondaires de condensation de Claisen (Équation 30). Le groupe de Stephen Buchwald avait également observé le phénomène de condensation de Claisen lors d' $\alpha$ -arylations sur des esters, dans des conditions non encore optimisées.<sup>150</sup>


**Équation 30. Produits secondaires obtenus lors de la réaction de  $\beta$ -arylation**

Se placer dans des conditions tout à fait anhydres est donc nécessaire pour la bonne réussite de la réaction. Cependant, le produit de condensation de Claisen sur le produit final est aussi observé en conditions anhydres si le temps de réaction employé est trop important (Équation 31). Ceci est dû à l'excès d'énolate utilisé (cependant nécessaire à une bonne conversion) qui réagit sur l'ester  $\beta$ -arylé juste formé. Il est donc nécessaire d'arrêter et de traiter la réaction au bout d'un temps précis, pour permettre à la fois une conversion totale du produit de départ et de limiter cette réaction secondaire de condensation de Claisen sur le produit final.

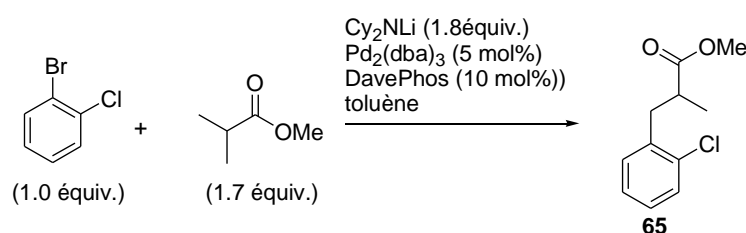

**Équation 31. Influence du temps de réaction sur la formation du produit d'addition de Claisen de l'énolate de départ sur le produit  $\beta$ -arylé**

Un autre moyen de s'affranchir de cette réaction secondaire est d'utiliser l'ester isobutyrate de *tert*-butyle à la place de l'ester isobutyrate de méthyle. Celui-ci étant plus encombré stériquement, cette réaction n'a pas lieu.

### 3.5.2 Purification

La purification du produit a nécessité une étude à part entière car de nombreux problèmes ont été rencontrés. Le traitement de la réaction est réalisé en présence de HCl (1 N dans l'eau) qui permet de neutraliser la base et l'énolate en excès. Cette phase aqueuse est ensuite extraite par du diéthyléther. La chromatographie flash sur colonne de silice ne permet pas une purification totale et efficace du brut réactionnel car un produit secondaire coloré et qui possède une polarité sensiblement identique à celle de l'ester  $\beta$ -arylé migre simultanément avec celui-ci. Un recours à l'utilisation de la chromatographie

préparative s'avère plus approprié malgré le nombre important d'élutions nécessaires pour une bonne purification. Nous avons tout d'abord pensé que le produit coloré était un complexe métallique de [Pd(dba)] et nous avons alors utilisé le Pd(OAc)<sub>2</sub> en pensant faciliter la purification mais les résultats n'ont pas été concluants et nous n'avons pas continué avec Pd(OAc)<sub>2</sub>. Nous avons alors testé plusieurs méthodes visant à éliminer les espèces métalliques (Tableau 15). Ainsi, une résine de triphénylphosphine supportée sur polymère a été ajoutée après traitement pour complexer le métal avant de réaliser la colonne, sans résultat probant (entrées 1 et 2). La chromatographie sur colonne de silice a été testée avec différents éluants (entrées 3 à 5) sans succès et un traitement à la triéthylamine pour neutraliser la silice n'a pas donné plus de résultat (entrée 6).

**Tableau 15. Optimisation du procédé de purification du brut réactionnel de la réaction de  $\beta$ -arylation**


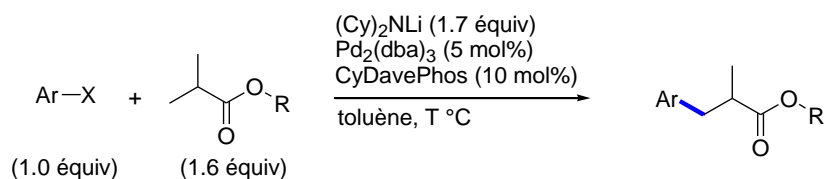
Entrée	Traitement du brut	Chromatographie sur colonne de silice		Résultat (pureté ou rdt isolé)
		Eluant	Traitement de la silice	
1	1) HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O 2) PPh <sub>3</sub> supportée (4 équiv., 14 h)	Cyclohexane/acétate d'éthyle	/	69%
2	1) HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O 2) PPh <sub>3</sub> supportée (6 équiv., 14 h)	Cyclohexane/acétate d'éthyle	/	65%
3	HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	/	Produit impur
4	HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O	Toluène	/	Produit impur
5	HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O	Pentane	/	Produit impur
6	HCl (1N)/Et <sub>2</sub> O	Cyclohexane/acétate d'éthyle	Et <sub>3</sub> N	Produit impur

Il s'avère finalement que le produit gênant est le produit de condensation de Claisen sur l'ester  $\beta$ -arylé, même lorsqu'il est très minoritaire. La méthode de purification la plus efficace reste une première filtration rapide sur colonne de silice avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (98/2 ou légèrement plus polaire pour les substrats les plus polaires) puis une deuxième purification par chromatographie préparative avec plusieurs éluions, le nombre d'élutions variant en fonction des substrats utilisés. Ces

conditions de purification permettent d'obtenir un rendement de 82% en utilisant l'*o*-bromochlorobenzène et l'isobutyrate de méthyle.

### 3.6 Conditions optimisées

La plupart des paramètres réactionnels ont une influence notable sur le bon déroulement de la réaction. Ainsi, la base est un élément critique pour l'étape de formation de l'énolate, la source de palladium n'est pas décisive mais le  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  semble tout de même plus général et permet d'utiliser des températures de réaction moins élevées que  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . La quantité de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  peut être abaissée à 2.5 mol% sans affecter le rendement, cependant, pour la suite de l'étude, une quantité de 5 mol% sera utilisée, les résultats étant plus reproductibles avec cette quantité de catalyseur et la réaction plus rapide et moins sensible. La phosphine joue un rôle prépondérant quant à la sélectivité  $\alpha$  versus  $\beta$ -arylation. Les conditions optimisées utilisées dans la suite de l'étude sont récapitulées sur l'Équation 32.



Équation 32. Conditions optimisées obtenues pour la réaction de  $\beta$ -arylation

## 4 CHAMP D'APPLICATION ET LIMITES DE LA REACTION

Disposant des conditions optimisées sur le substrat modèle, nous avons envisagé d'engager des électrophiles et des esters variés ainsi que d'autres molécules énolisables dans la réaction de  $\beta$ -arylation.

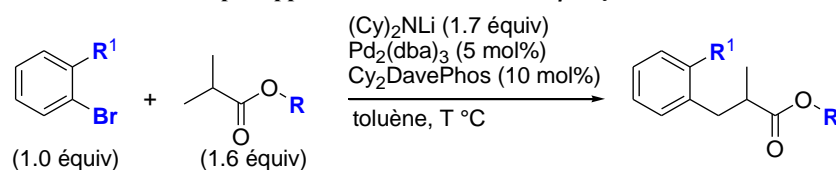
### 4.1 Variation de l'électrophile

L'évaluation du champ d'application de la réaction au niveau de l'électrophile a été effectuée en utilisant l'ester isobutyrate de méthyle ou l'ester isobutyrate de *tert*-butyle dans certains cas, pour s'affranchir de la réaction secondaire de condensation de Claisen de l'ester en excès sur le produit  $\beta$ -arylé.

## 4.1.1 Panel de substrats

## 4.1.1.1 Bromures d'aryles

Les groupements tolérés en position *ortho* du brome sont électronégatifs (Tableau 16, entrées 1 à 7) et inertes vis-à-vis de l'énolate, dans ce cas, les rendements observés sont satisfaisants. Les composés encombrés stériquement (entrées 3 et 6) nécessitent des conditions plus dures comme un chauffage à 110 °C pour permettre la réaction. En revanche, dans le cas du bromotoluène ou du bromobenzène seul le produit  $\alpha$ -arylé est obtenu (entrées 8 et 9).

 Tableau 16. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – variation de l'électrophile


Entrée	Produit	Température	Temps	Rdt isolé (%)
1		30 °C	2 h	69
2		TA	2 h	82
3		110 °C	2 h	62
4		35 °C	2 h	75
5		50 °C	12 min	82
6		110 °C	2 h	73
7		50 °C	2 h	64
8		RT	2 h	0 ( $\alpha$ -arylation)
9		RT	2 h	0 ( $\alpha$ -arylation)

Certains substrats n'ont permis l'obtention ni du produit  $\alpha$ - ni du produit  $\beta$ -arylé, mais ont abouti seulement à des produits de dégradation, de déshalogénéation ou sont restés inertes dans les conditions de la réaction. C'est le cas des substrats possédant un groupement vinyle, nitro, cyano, *N,N*-diméthyle, phényle, pinacolboronate (Schéma 132). Dans le cas où un groupement ester est présent en *ortho*, on observe uniquement l'addition de l'énolate sur cet ester par condensation de Claisen.

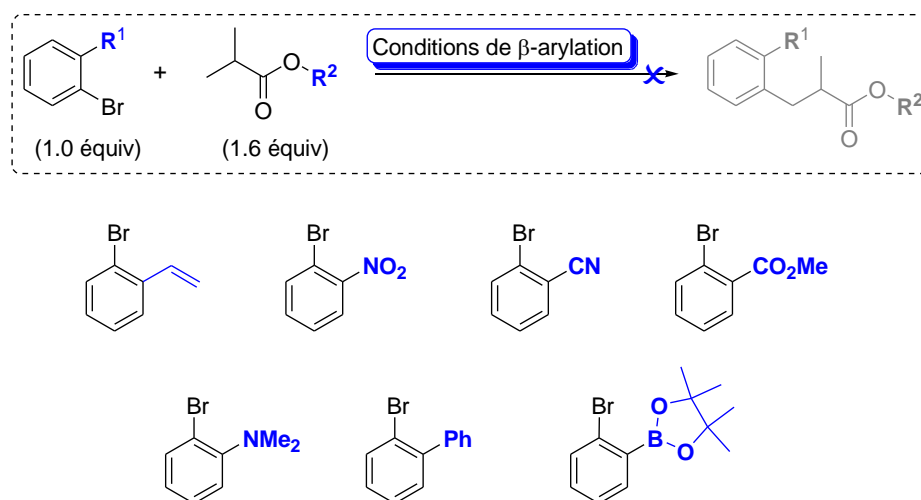
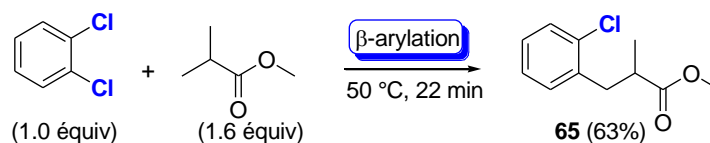


Schéma 132. Substrats infructueux engagés dans la réaction de  $\beta$ -arylation

#### 4.1.1.2 Chlorures d'aryle

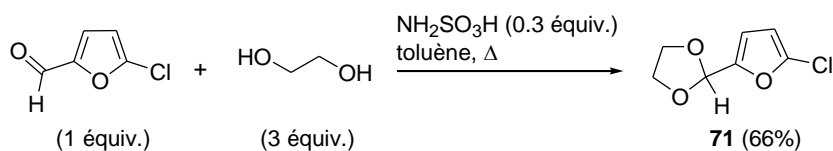
Un chlorure d'aryle a également été engagé avec succès dans la réaction moyennant une légère augmentation de la température du milieu réactionnel par rapport à son homologue bromé. Ainsi, l'*ortho*-dichlorobenzène permet la formation du composé **65** (Tableau 16, entrée **1**) à 50 °C avec un rendement de 63% (Équation 33).



Équation 33. Mise en réaction d'un halogénure d'aryle dans les conditions de la réaction de  $\beta$ -arylation

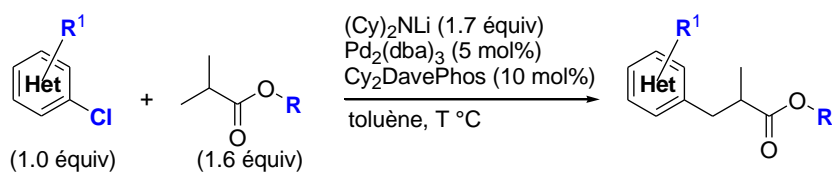
#### 4.1.1.3 Extension aux hétérocycles

La réaction a pu être étendue à certains hétérocycles chlorés. Les produits de  $\beta$ -arylation sont obtenus avec des rendements corrects sur les noyaux thiophène (Tableau 17, entrées 2 et 3), furane (entrée 1) et 3-fluoropyridine (entrée 4). En ce qui concerne le noyau furane, la réaction de  $\beta$ -arylation est effectuée sur l'aldéhyde protégé (Équation 34) et l'acétal est coupé pendant le traitement pour former **72** (Tableau 17, entrée 1).



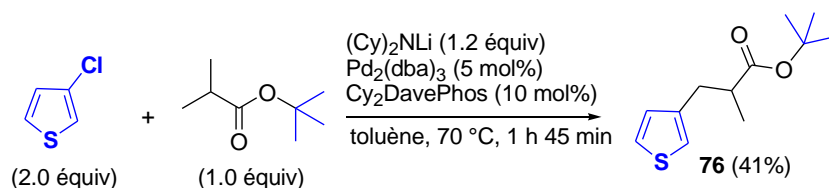
Équation 34. Protection du 5-chloro-2-furaldéhyde

Pour ce qui est du noyau thiophène, le 2-chlorothiophène permet d'obtenir le produit désiré (entrée 2), même lorsqu'un groupement méthyle est présent en position 3, sans perte de rendement (entrée 3).

 Tableau 17. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – extension aux hétérocycles


Entrée	Produit	Température	Temps	Rdt isolé (%)
1	<b>72</b>	50 °C	45 min	70 ( $\beta$ -arylation et déprotection de l'acétal de départ en aldéhyde)
2	<b>73</b>	70 °C	70 min	69
3	<b>74</b>	50 °C	1 h	67
4	<b>75</b>	30 °C	90 min	56 ( $\beta$ ) (brut $\beta/\alpha$ : 80/20)

On peut noter que pour les composés présentés dans le Tableau 17 la  $\beta$ -arylation est réalisée sur la position 2. Cette position est celle qui est la plus apte à subir une SEAr. La réaction sur le 3-chlorothiophène fonctionne beaucoup moins bien. La proportion relative des réactifs est inversée dans ce cas, car cela permet d'améliorer le rendement. Cependant, celui-ci reste modeste car une quantité non négligeable de produit déhalogéné est formée lors de la réaction (Équation 35).


 Équation 35. Mise en réaction du 3-chlorothiophène dans la réaction de  $\beta$ -arylation

Le premier composé indolique testé a été le *N*-méthyl-2-chloro-3-méthylindole, synthétisé en deux étapes à partir du 3-méthylindole (Schéma 133).

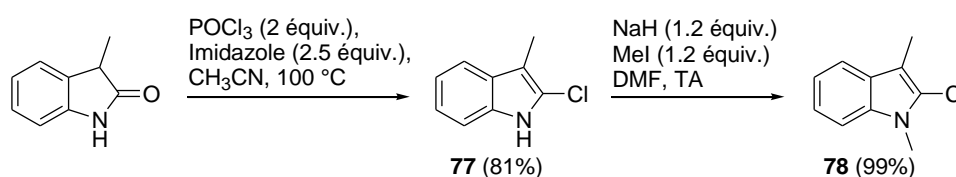


Schéma 133. Synthèse du *N*-méthyl-2-chloro-3-méthyle indole

La réaction de  $\beta$ -arylation sur ce composé est difficile, et à 50 °C le produit de départ ne réagit que très peu (Tableau 18, entrée 1). Lorsque le milieu réactionnel est porté à reflux, le produit majoritairement obtenu est le produit déhalogéné en mélange avec le produit  $\beta$ -arylé et le produit d'addition de Claisen sur le produit  $\beta$ -arylé (Tableau 18, entrée 2). Nous avons tout d'abord pensé que l'encombrement stérique dû à la présence des groupements méthyles empêchait l'approche de l'énolate. Nous avons alors réalisé la synthèse des 2- et 3-chlorométhylindoles (Schéma 134).

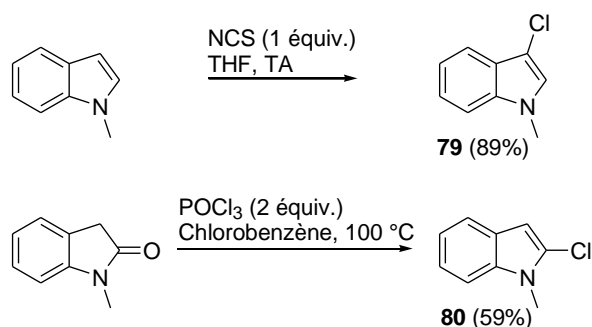
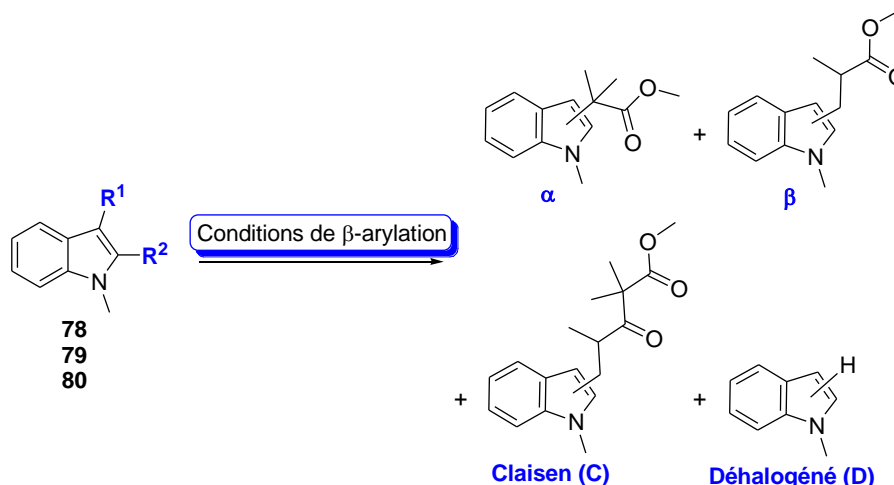


Schéma 134. Synthèse des *N*-méthyle 2- et 3-chloroindoles

Le 3-chlorométhylindole n'est pas très réactif et la conversion en produit  $\beta$ -arylé observée n'est pas totale (entrées 3 et 4). De plus ce substrat conduit à un mélange de produits  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés. Quant au 2-chloroindole, il ne permet pas d'obtenir le produit voulu car il est trop sensible et se dégrade dans les conditions de la réaction (entrée 5).

On note que dans le cas du *N*-méthyl-2-chloro-3-méthylindole (**78**) un rendement correct pourrait être obtenu en utilisant l'isobutyrate de *tert*-butyle qui permet de s'affranchir de l'addition de Claisen de l'ester sur le produit  $\beta$ -arylé (entrée 2).



Tableau 18. Etude du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – mise en réaction de substrats indoliques


Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produit de départ	Température	Temps	Résultats <sup>a</sup>
1	Me	Cl	<b>78</b>	50 °C	1 h	<b>78</b> (80%) + <b><math>\beta</math></b> (7%) + <b>C</b> (3%) + <b>D</b> (9%)
2				115 °C	45 min	<b><math>\beta</math></b> (18%) + <b>C</b> (37%) + <b>D</b> (44%)
3	Cl	H	<b>79</b>	50 °C	80 min	<b>79</b> (73%) + <b><math>\alpha</math></b> (8%) + <b><math>\beta</math></b> (20%)
4					18 h	<b>79</b> (33%) + <b><math>\alpha</math></b> (16%) + <b><math>\beta</math></b> (27%) + <b>C</b> (24%)
5	H	Cl	<b>80</b>	50 °C	1 h	Dégr.

<sup>a</sup> Les résultats sont basés sur l'aire des pics observée par GCMS

D'autres hétérocycles ont également été testés (Schéma 135). Certains d'entre eux ne fournissent que le produit d' $\alpha$ -arylation. C'est le cas des hétérocycles et aromatiques représentés sur le Schéma 135, comme le naphthalène (**81**), les noyaux quinoléine et isoquinoléine (**82** et **83**), benzothiazole et benzimidazole (**84** et **85**) et la 2-chloropyridine (**86**).

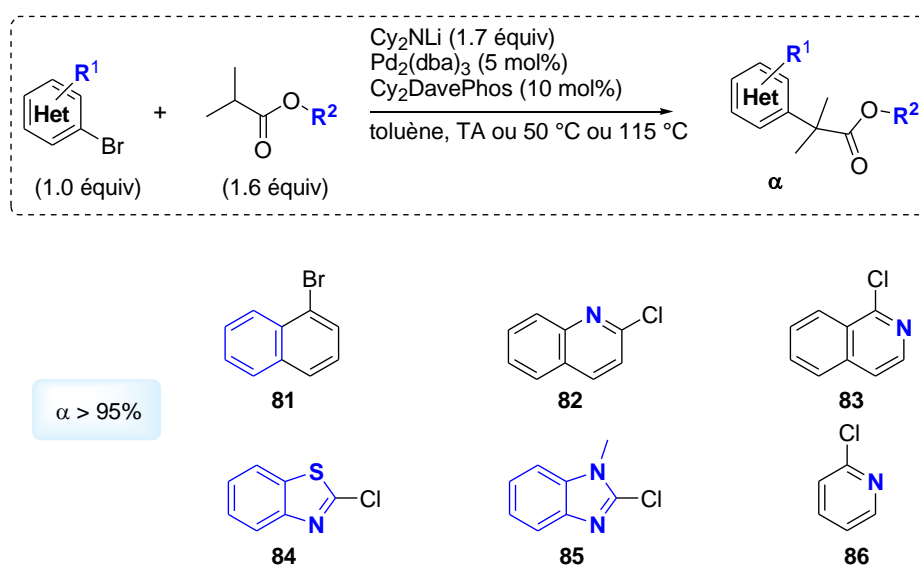


Schéma 135. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – hétérocycles et aromatiques fournissant exclusivement le produit d' $\alpha$ -arylation

Comme précédemment, certains substrats mis dans les conditions réactionnelles n'ont abouti qu'à des produits de dégradation ou de déhalogénéation (Schéma 136). C'est le cas du *N*-oxyde 2-bromopyridine (**87**) de la 2-bromopyridine (**88**), 2-chloropyrimidine (**89**) et de la 4-bromoisoquinoléine (**90**) (Schéma 136).

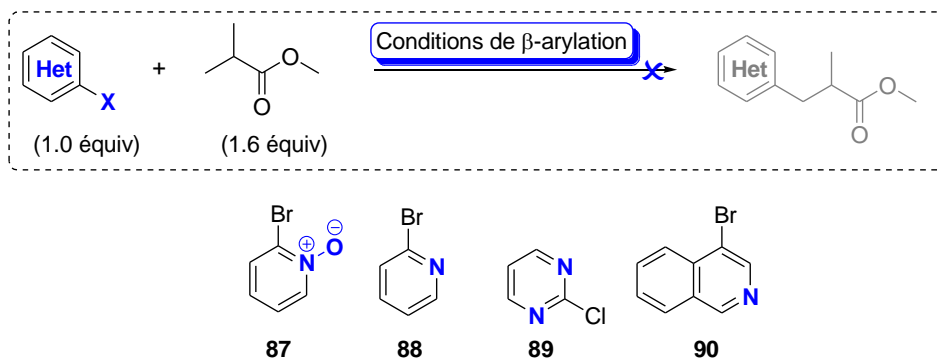


Schéma 136. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – hétérocycles infructueux

On peut remarquer que la réaction de  $\beta$ -arylation fonctionne bien sur les hétérocycles riches électroniquement tels que le thiophène ou le furane, alors que les hétérocycles déficients en électrons tels que la pyridine non substituée, la quinoléine ou l'isoquinoléine favorisent plutôt la formation du produit  $\alpha$ -arylé.

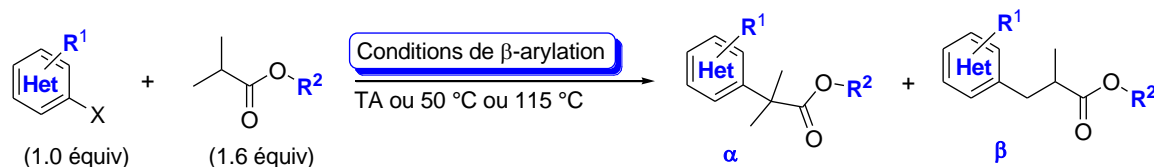
#### 4.1.2 Influence du groupement en *ortho*

Comme on a pu le remarquer dans les résultats présentés précédemment, la présence d'un groupement adéquat en position *ortho* semble capitale pour assurer la réussite de la réaction. L'influence du groupement en *ortho* n'est pas uniquement stérique, comme le prouve l'exemple du bromotoluène qui ne fournit que le produit  $\alpha$ -arylé (Tableau 19) ainsi que les exemples sur les hétérocycles qui montrent bien un effet électronique (paragraphe 4.1.1.3, page 165). Certains substrats permettent d'illustrer ce phénomène de manière flagrante. Ainsi, comme on a pu le voir plus haut, le 2-fluorobromobenzène donne exclusivement le produit  $\beta$ -arylé (Tableau 19, entrée 1) alors que le 3- et le 4-fluorobromobenzène donnent tous deux un mélange quasi 50/50 de produit  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés (entrées 2 et 3). Le mélange de produits a été isolé, le rendement de la réaction a été calculé sur le mélange et la proportion  $\alpha/\beta$  déterminée par GCMS, puis confirmée par RMN  $^1\text{H}$ .

Un phénomène similaire peut être observé sur le 2-bromotoluène. Lorsqu'un atome de fluor est présent sur le cycle, la proportion de produit  $\beta$ -arylé peut devenir importante (entrées 4 à 6). Pour le noyau pyridine, la 2-chloropyridine fournit uniquement le produit d' $\alpha$ -arylation (entrée 7) alors que la 3- et la 4-chloropyridine donnent des mélanges de produits  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés (entrées 9 et 10). Dans ce cas, la proportion  $\alpha$  *versus*  $\beta$  a été déterminée par GCMS car la réaction est beaucoup moins propre

(formation de produits secondaires minoritaires). Et comme décrit plus haut, l'introduction d'un atome de fluor en position 3 de la 2-chloropyridine permet d'obtenir le produit  $\beta$ -arylé de manière très majoritaire (entrée 8).

Tableau 19. Influence de la position du substituant du cycle aromatique sur la proportion de produits  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés



Entrée	Substrat	R <sup>2</sup>	Température	Numéros de produits $\alpha$ , $\beta$	Résultats (Rdt isolé) Proportion $\alpha/\beta$
1		<i>t</i> -Bu	50 °C	$\beta = 91$	63% 0/100 <sup>a</sup>
2			28 °C	$\alpha = 92$ $\beta = 93$	95% 47/53 <sup>a</sup>
3			28 °C	$\alpha = 94$ $\beta = 95$	91% 45/55 <sup>a</sup>
4		Me	50 °C		100/0 <sup>b</sup>
5			115 °C		59/41 <sup>b</sup>
6			115 °C		57/43 <sup>b</sup>
7		Me	25 °C		100/0 <sup>b</sup>
8			30 °C	$\beta = 75$	56% 20/80 <sup>a</sup>
9			50 °C		24/76 <sup>b</sup>
10			50 °C		88/22 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> proportions déterminées par RMN <sup>1</sup>H

<sup>b</sup> proportions déterminées par GCMS, basées sur l'aire des pics

**Remarque :** la distinction par GCMS des produits  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés est effectuée grâce à l'analyse des spectres de fragmentation. Le produit  $\alpha$ -arylé perd le fragment  $-\text{CO}_2\text{Me}$  très facilement (formation d'un carbocation tertiaire) et forme donc un pic de plus grande intensité que pour le produit  $\beta$ -arylé à (M-59) comme on peut le voir ci-dessous (Schéma 137).

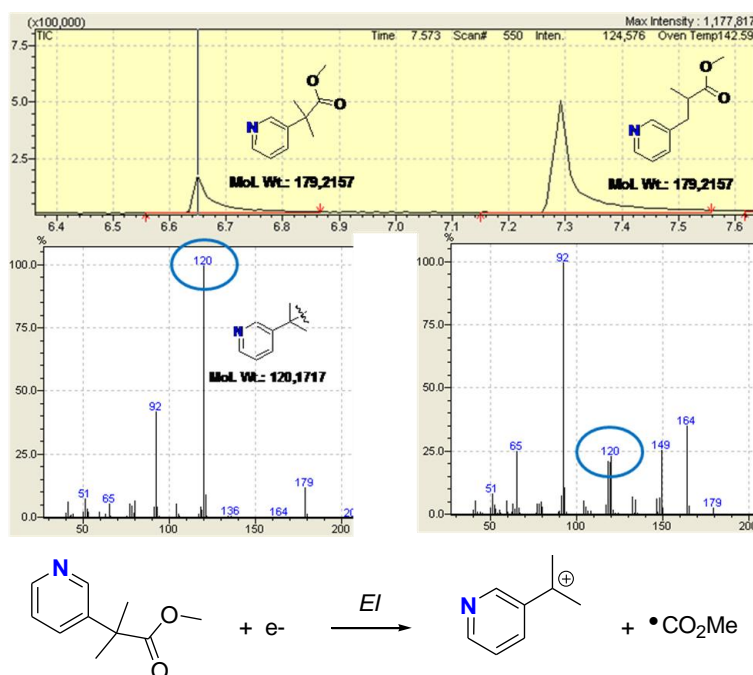
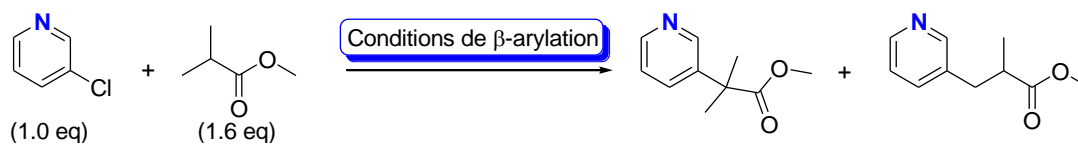


Schéma 137. Distinction des produits  $\alpha$ - et  $\beta$ -arylés par GCMS

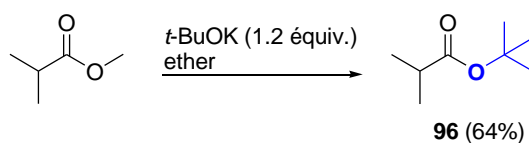
## 4.2 Variation de l'énolate

Le champ d'application concernant l'énolate a été évalué en s'inspirant des substrats utilisés en  $\alpha$ -arylation, notre méthodologie se rapprochant indubitablement de cette réaction (ce point sera abordé en détail au paragraphe 5.3.1, page 198). Nous avons d'une part varié l'ester employé en changeant la partie aliphatique, en utilisant notamment des dérivés d'acides aminés, ou la partie alkoxy. Cette approche nous a permis d'étudier une version diastéréosélective de la réaction de  $\beta$ -arylation. Nous avons également cherché à utiliser d'autres espèces carbonylées, et de manière plus large d'autres espèces portant un groupement électro attracteur.

## 4.2.1 Enolates d'esters

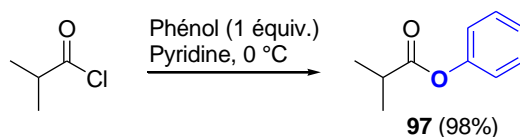
 4.2.1.1 *Variation de la partie alkoxy de l'ester*

Comme décrit plus haut, la réaction fonctionne bien sur l'isobutyrate de méthyle, mais elle est encore plus efficace avec l'isobutyrate de *tert*-butyle puisque l'utilisation de cette espèce permet de s'affranchir de la condensation de Claisen sur le produit  $\beta$ -arylé. Ce composé est synthétisé à partir de l'isobutyrate de méthyle (Équation 36).



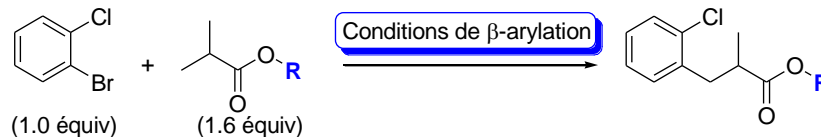
**Équation 36.** Transestérification de l'isobutyrate de méthyle

La plupart des esters utilisés sont commerciaux mais certains ont été synthétisés, comme l'isobutyrate de phényle (Équation 37).



**Équation 37.** Formation de l'isobutyrate de phényle

Cependant, l'isobutyrate de phényle ne permet pas l'obtention du produit  $\beta$ -arylé, l'électrophile reste intact dans les conditions réactionnelles utilisées. Les esters testés sont regroupés dans le Tableau 20. Les chaînes alkyles sont bien tolérées (entrées 1 à 3), ainsi que les composés benzyliques (entrées 5 et 6). Une chaîne possédant un alcène a également pu être engagée avec succès (entrée 4).

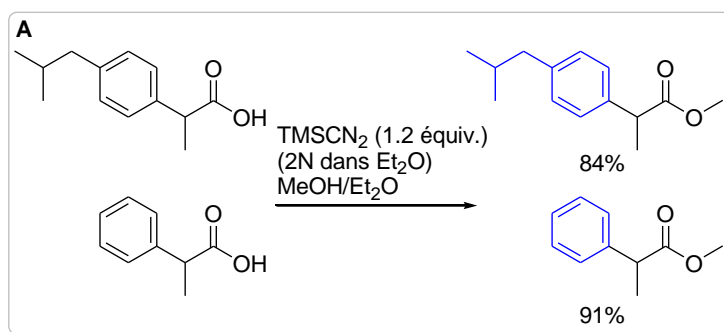
Tableau 20. Champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – variation de l'ester


Entrée	Produit	Température	Temps	Rdt isolé (%)
1	<b>98</b>	30 °C	2 h	73
2	<b>99</b>	22 °C	1.5 h	74
3	<b>100</b>	22 °C	2 h	75
4	<b>101</b>	22 °C	1.5 h	68
5	<b>102</b>	22 °C	2.5 h	61
6	<b>103</b>	50 °C	3.5 h	52

#### 4.2.1.2 Variation de la partie aliphatique de l'ester

Les variations à ce niveau sont beaucoup moins bien tolérées.

Certains substrats non commerciaux, comportant des substituants aromatiques (**A**), alkyles (**B**), amines (**C**) et éthers (**D**) ont été synthétisés de manière classique en vue d'être engagés dans la réaction de  $\beta$ -arylation (Schéma 138).



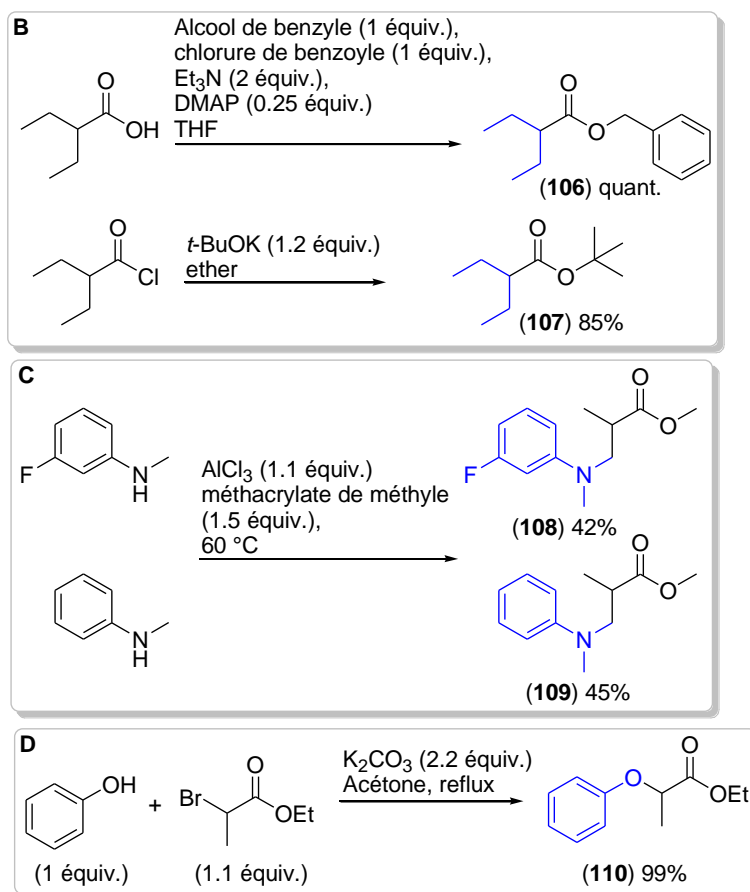
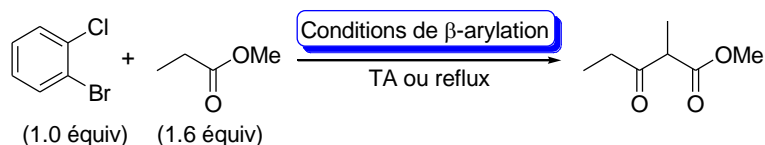


Schéma 138. Synthèse d'esters

Tout d'abord, la réaction du propionate de méthyle a été étudiée (Équation 38), elle n'a fourni ni le produit d' $\alpha$ - ni le produit de  $\beta$ -arylation dans les conditions développées que ce soit à température ambiante ou à reflux. Le produit résultant de condensation de Claisen de l'ester sur lui-même est le produit majoritaire. L'électrophile ne réagit pas ou donne seulement du produit de déshalogénéation.


 Équation 38. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation - mise en réaction du propionate de méthyle

Ensuite, les esters alkyles dissymétriques (A) ou cycliques (B) (Schéma 139) donnent des mélanges de produits de même masse non séparables parmi lesquels des produits d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -arylation présents sous forme de plusieurs diastéréoisomères.

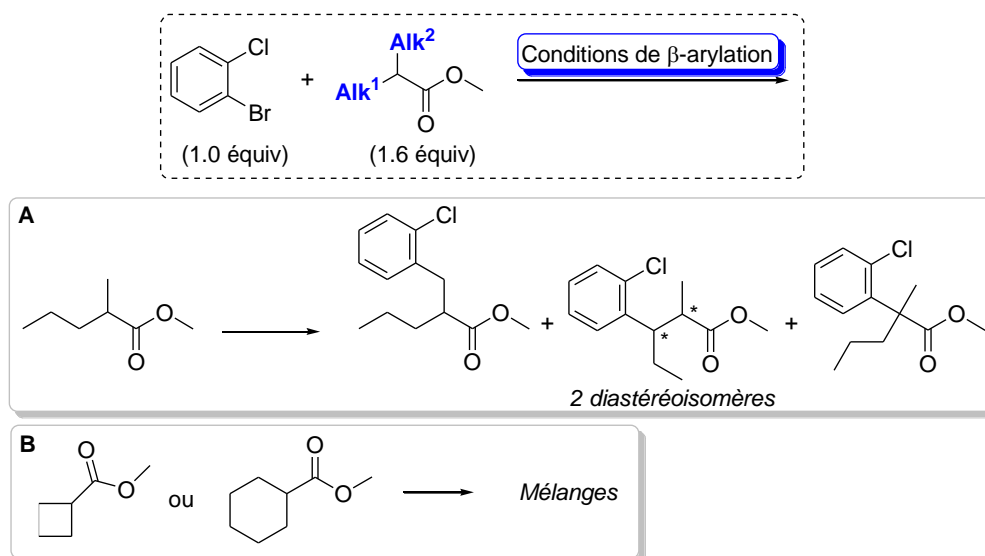


Schéma 139. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – mise en réaction d'esters cycliques et dissymétriques

Les esters substitués par des groupements aromatiques (Schéma 140), comme par exemple l'ester méthylique dérivé de l'ibuprofène (**A**, **104** et **105**) ne donnent pas le produit souhaité, que ce soit à température ambiante ou à reflux, le produit de départ n'est que peu consommé. On note tout de même l'apparition d'un produit secondaire, qui par analyse du brut s'avère être un alcène (**B**).

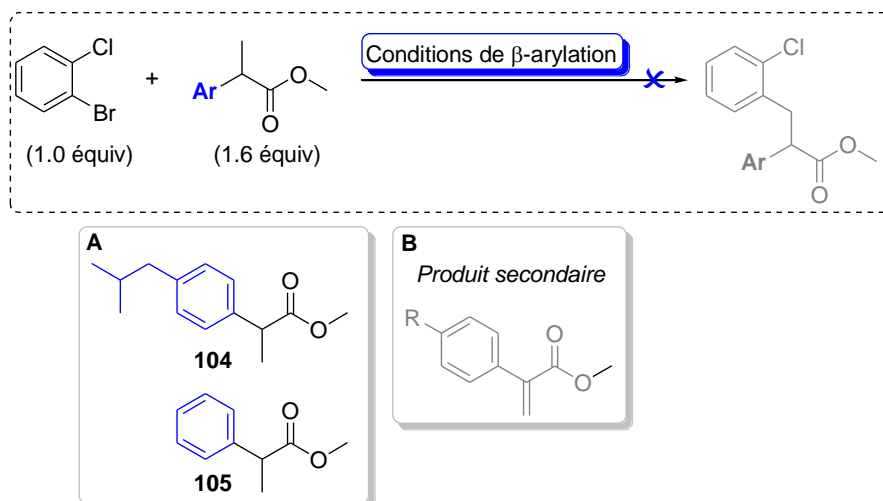
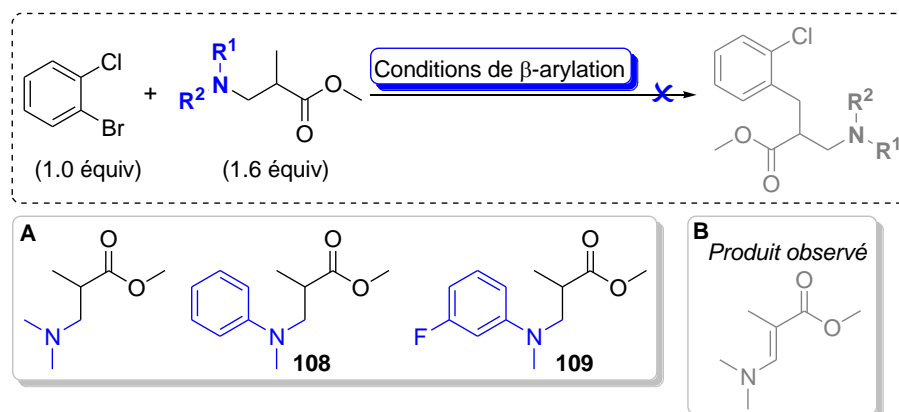


Schéma 140. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation - mise en réaction d'esters contenant un groupement aromatique

Les esters substitués en position  $\beta$  par un groupement azoté (notamment les composés **108** et **109**, Schéma 141), ne permettent pas non plus la formation du produit  $\beta$ -arylé (**A**). Dans le cas où l'amine

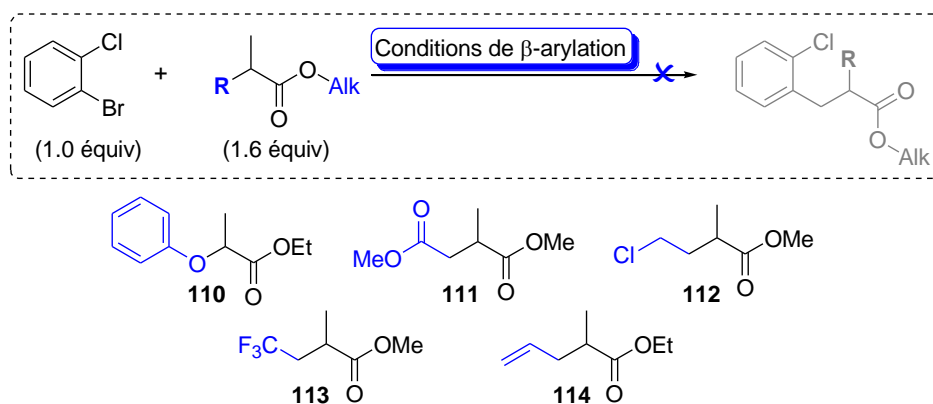


est substituée par 2 groupements méthyles, le produit majoritairement observé par GCMS est l'alcène conjugué (**B**).



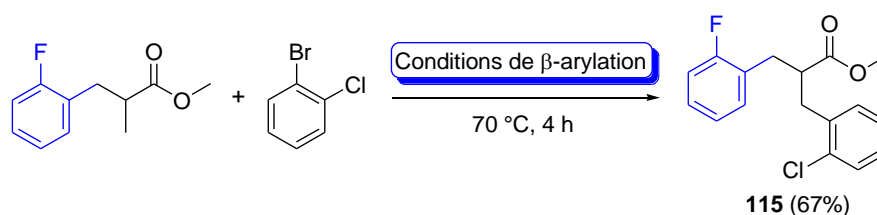
**Schéma 141.** Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation - mise en réaction d'esters substitués par une amine en  $\beta$

La présence d'autres substituants tels qu'éther (**110**), ester (**111**),  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  (**112**), trifluorométhoxy (**113**) ou allyle (**114**) n'a pas non plus fourni les résultats escomptés (Schéma 142).



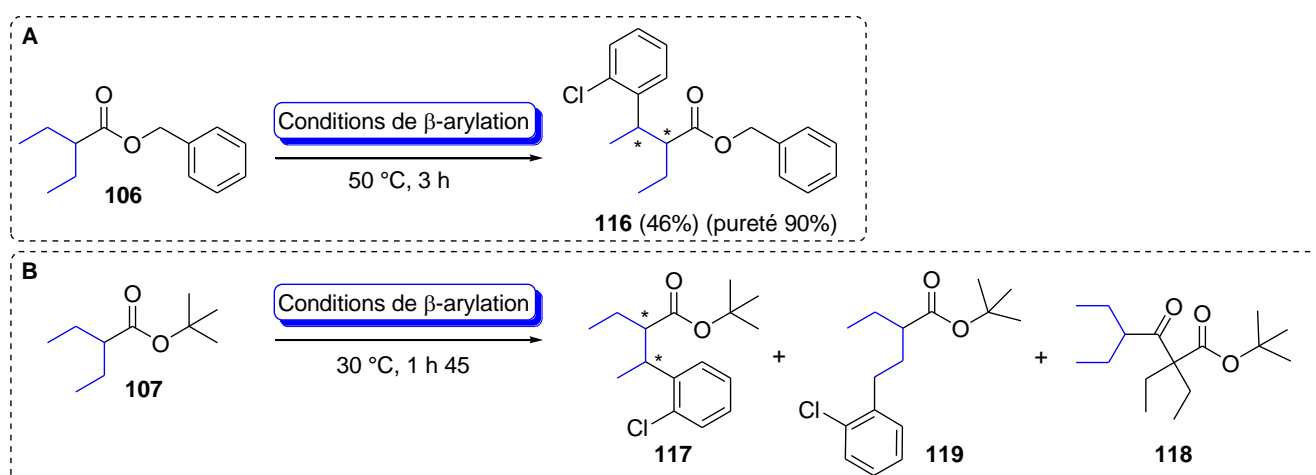
**Schéma 142.** Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation - mise en réaction d'esters substitués

Dans le but de tester la méthodologie avec des esters substitués par divers groupements fonctionnels en  $\beta$ , le produit **63**, déjà arylé en position  $\beta$  avec l'*ortho*-fluorobromobenzène a été remis en réaction avec le 2-chlorobromobenzène. Moyennant une température de 70 °C et un temps de réaction de 4 h, le produit désiré de double  $\beta$ -arylation **115** est obtenu avec un bon rendement de 67% (Équation 39).



**Équation 39.** Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – réalisation d'une double  $\beta$ -arylation

Les esters symétriques contenant deux groupements éthyles au niveau de la chaîne aliphatique donnent plusieurs produits difficilement séparables (Schéma 143). En ce qui concerne l'ester benzylique **106**, le produit (un seul diastéréoisomère **116**) a pu être isolé avec une pureté de 90% et un rendement modeste de 46% (**A**). Dans le cas de l'ester *tert*-butylique **107**, le produit n'a pas été isolé pur. D'après l'analyse GCMS et RMN  $^1\text{H}$  du mélange obtenu, quatre produits ont été formés, le produit désiré **117** (sous forme de deux diastéréoisomères), le produit d'addition de Claisen de l'ester sur lui-même **118**, et probablement le produit  $\gamma$ -arylé **119** (environ 20% du mélange par GC), mais cela reste à confirmer.



**Schéma 143.** Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation - mise en réaction d'esters alkyles symétriques

Une tentative de version diastéréosélective (Schéma 144) de la réaction a été effectuée à partir de l'ester dérivé du bornéol **120** et du menthol **121**. Dans les deux cas (**A** et **B**), un mélange 50/50 de deux diastéréoisomères est obtenu (la RMN du carbone du brut montre que tous les pics sont dédoublés, les produits n'ont donc pas été purifiés).

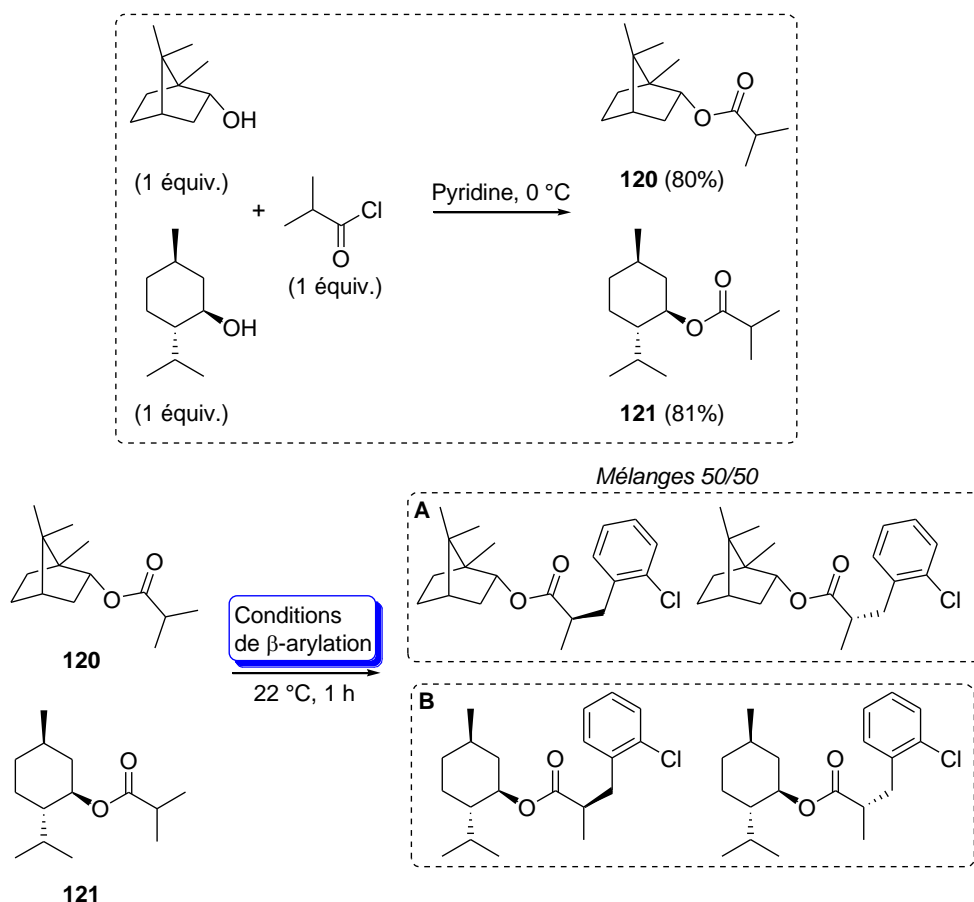


Schéma 144. Tentatives de développement d'une version diastéréosélective de la réaction de  $\beta$ -arylation

L'étude d'une version diastéréosélective n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés. Le centre asymétrique placé sur la chaîne alkoxy est sans doute trop éloigné pour relayer l'information stéréochimique sur le centre formé.

#### 4.2.1.3 Cas particulier des acides aminés

Afin de réaliser la synthèse d'acides aminés  $\beta$ -arylés, des dérivés protégés de l'alanine racémique ont été engagés dans la réaction. L'acide carboxylique est protégé sous la forme d'un ester et l'amine est protégée sous forme d'une imine (**A**, Schéma 145, composé **122**), d'un benzyle (**B**, composé **123**), d'un PMB (**C**, composé **124**) ou d'un phtalimide (**D**, composé **125**).

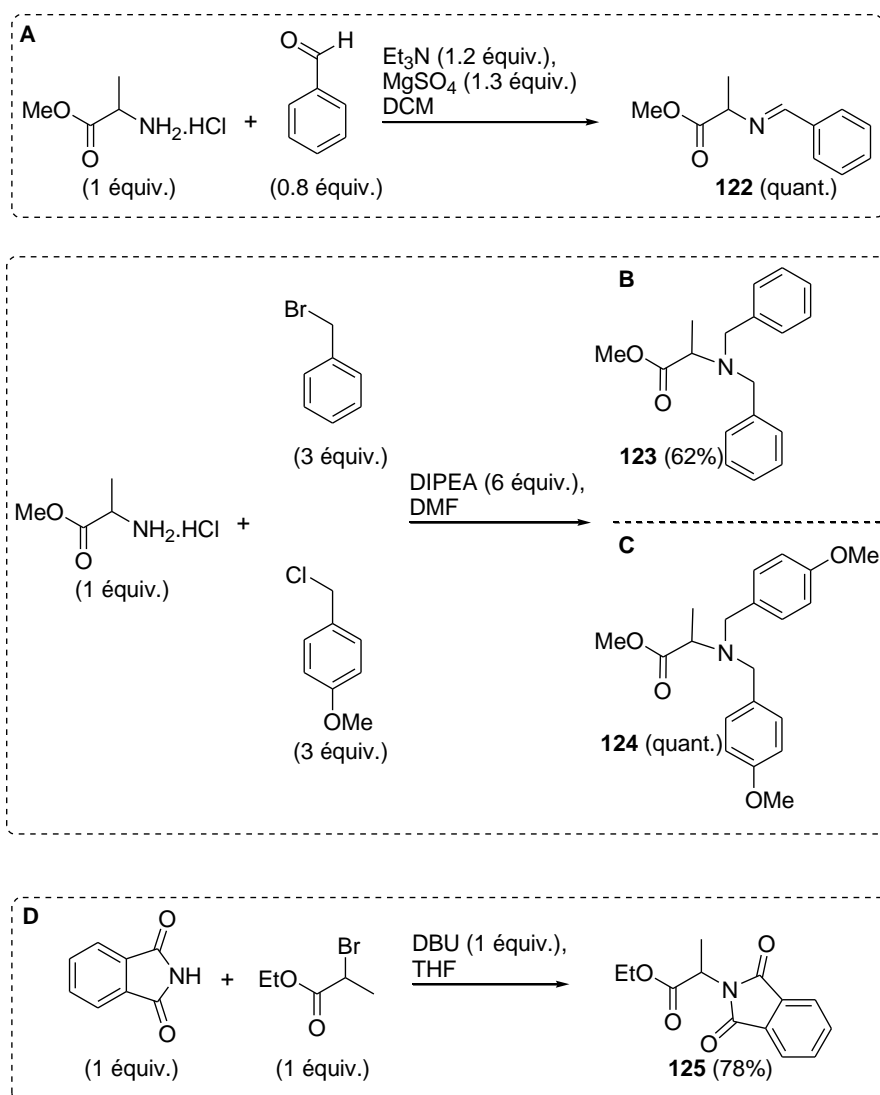
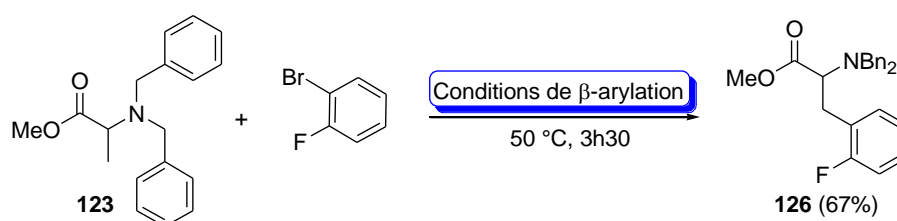


Schéma 145. Différents groupements protecteurs utilisés pour l'acide aminé

L'imine **122** et le phthalimide **125** ne permettent pas l'obtention du produit voulu lorsqu'ils sont placés dans les conditions de  $\beta$ -arylation. Le produit de départ ne réagit pas que ce soit à température ambiante ou à reflux. En revanche l'alanine dibenzylée **123** a été engagée avec succès dans la réaction de  $\beta$ -arylation (Équation 40).


 Équation 40.  $\beta$ -Arylation d'un dérivé d'alanine protégé

Le produit ainsi formé est partiellement purifié par chromatographie flash (CyHex/EtOAc : 95/5). Il est obtenu en mélange avec l'acide aminé de départ en excès, car ces deux composés ont la même polarité. Le produit final étant cristallin et l'acide aminé de départ étant une huile, le produit  $\beta$ -arylé est obtenu pur par recristallisation dans un mélange pentane/EtOAc avec un rendement de 67%. La structure a pu ainsi être confirmée par diffraction des rayons X sur un monocristal (Figure 21).

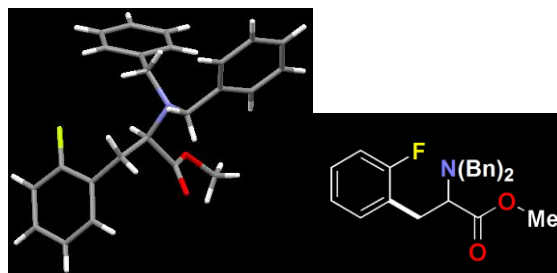
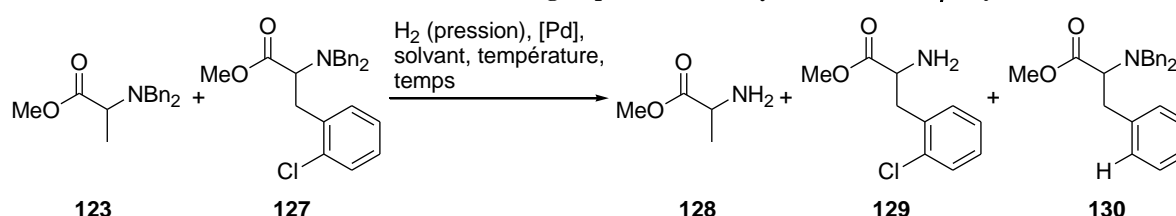


Figure 21. Structure obtenue par diffraction des rayons X de l'alanine  $\beta$ -arylée

La réaction a également été réalisée sur l'*o*-chlorobromobenzène pour former **127**. Un essai de cristallisation a été réalisé avec succès sur une partie du mélange produit arylé/acide aminé de départ, mais cette étape de cristallisation s'est avérée cependant plus difficile avec ce substrat **127**. Le reste du mélange a été soumis à différentes conditions réductrices (Tableau 21) afin de déprotéger l'amine et d'obtenir un mélange plus polaire pouvant potentiellement être purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Tableau 21. Essais de réduction des groupements *N*-benzyles sur l'alanine  $\beta$ -arylée

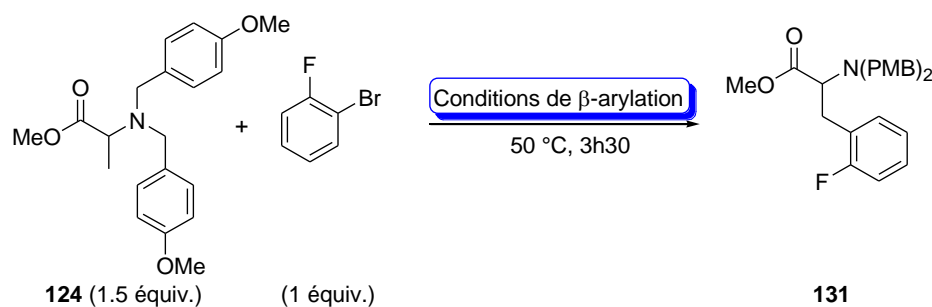


Entrée	[Pd] (% masse)	H <sub>2</sub> (pression)	solvant	Température	Temps	Résultat
1	Pd/C (10%)	ballon	MeOH	TA	Nuit	<b>123 + 127</b>
2	Pd(OH) <sub>2</sub> (6%)	ballon	EtOH	TA	Nuit	<b>127 + 128</b>
3	Pd/C (10%)	7 bars	MeOH	TA	4 h	<b>123 + 127</b>
4	Pd/C (20%)	20 bars	MeOH	TA	Nuit	<b>123 + 127 + dégr.</b>
5	Pd(OH) <sub>2</sub> (6%)	Ballon	MeOH	50 °C	Nuit	<b>123 + 127 + 130 + dégr.</b>
6	Pd(OH) <sub>2</sub> (6%)	Ballon	EtOH	60 °C	Nuit	<b>123 + 127 + 130 + dégr.</b>

L'utilisation du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène (entrée 1) ne permet pas l'obtention du mélange souhaité. L'utilisation de pression, même importante, n'améliore pas la réaction (entrées 3 et 4). Le mélange de départ reste en effet inerte dans ces conditions. L'utilisation du

catalyseur de Pearlman dans l'éthanol à température ambiante induit seulement la déprotection de l'acide aminé de départ (entrée 2), ce qui nous permet d'isoler le produit  $\beta$ -arylé. Cependant une telle méthode de purification n'est pas souhaitable et la recrystallisation du mélange de départ est plus appropriée. L'augmentation de la température du milieu réactionnel n'améliore pas les résultats puisque l'atome de chlore semble plus sensible que les groupements benzyles (entrées 5 et 6). Pour le moment, la déprotection de ces benzyles reste problématique et d'autres méthodes restent encore à tester comme l'emploi de sodium dans l'ammoniac liquide.<sup>168</sup> Afin de s'affranchir de ce problème de déprotection, l'acide aminé protégé par un groupement PMB (**124**) a alors été mis en réaction pour former **131**. La réaction s'est révélée cependant moins efficace puisqu'au bout de de 3 h à 50 °C, la conversion observée n'est que de 80% (Tableau 22, entrée 1). L'augmentation du temps de réaction et de la température permet d'améliorer quelque peu ce résultat (entrée 2).

Tableau 22. Essais de  $\beta$ -arylation sur le dérivé d'alanine protégé par des groupements PMB



Entrée	Température	Temps	Conversion <sup>a</sup>
1	50 °C	3 h	80%
2	reflux	Nuit	93%

<sup>a</sup> Conversion déterminée par GCMS à partir de l'aire des pics et par rapport au dérivé bromé

Le fait d'avoir à se placer à haute température n'est pas souhaitable, surtout en vue de développer une version énantiosélective de notre réaction. De plus la conversion observée dans le cas du PMB n'est jamais totale ce qui rend la purification du produit encore plus difficile. Cette voie a donc été abandonnée.

Il est particulièrement intéressant de pouvoir réaliser la réaction de  $\beta$ -arylation sur des dérivés d'acides aminés et cette facette de notre réaction sera à améliorer dans le futur. En effets, les acides aminés représentent une famille de composés utiles dans divers domaines allant de la synthèse peptidique à l'utilisation de ceux-ci comme catalyseurs chiraux, ou structures de base en synthèse totale.<sup>132, 169</sup>

<sup>168</sup> V. du Vigneaud, O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **1937**, *117*, 27-36

<sup>169</sup> F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1872

## 4.2.2 Utilisation d'autres espèces

Nous avons testé différentes espèces carbonylées en utilisant directement la méthodologie mise au point sur les esters. Tout d'abord, des espèces maloniques ont été mises en réaction. Alors que le diméthyle méthylmalonate **132** ne donne aucun résultat (Schéma 146, **A**), le dérivé de l'acide de Meldrum **133** est apparu plus prometteur moyennant une optimisation des conditions réactionnelles (6 équiv. de base, 4.7 équiv. d'espèce malonique, à reflux). Cependant la purification s'est avérée très difficile et le produit n'a pas pu être isolé (**B**). Des dérivés nitro (**134**), amide (**135**), nitrile (**136**), cétone (**137**), cyanoester (**138**), lactone (**139**) ont également été mis dans les conditions développées précédemment, mais sans succès (**A**). Ce résultat n'est pas forcément rédhibitoire et chaque type de substrat nécessite probablement l'élaboration d'un système propre avec une étude portant essentiellement sur la base et la phosphine employées comme c'est le cas dans la méthodologie d' $\alpha$ -arylation (comme on a pu le voir au paragraphe 2, page 135).

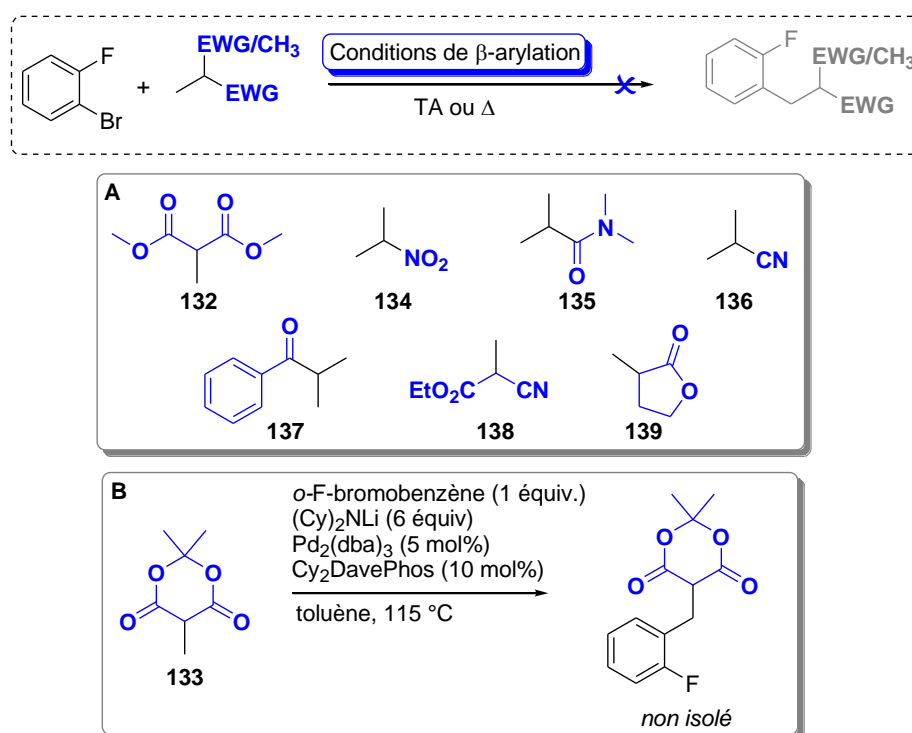


Schéma 146. Evaluation du champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation – essais sur des composés carbonylés

## 4.3 Tentative de développement d'une version intramoléculaire

Trois substrats ont été synthétisés (**140**, **141** et **142**) en vue de développer une version intramoléculaire de la réaction de  $\beta$ -arylation (Schéma 147) pour former des cycles à 6 chaînons (de type

dihydrocoumarine, **A**), des cycles à 7 chaînons (**B**), ou des cycles à 5 chaînons (de type 2,3-dihydrobenzofurane, **C**).

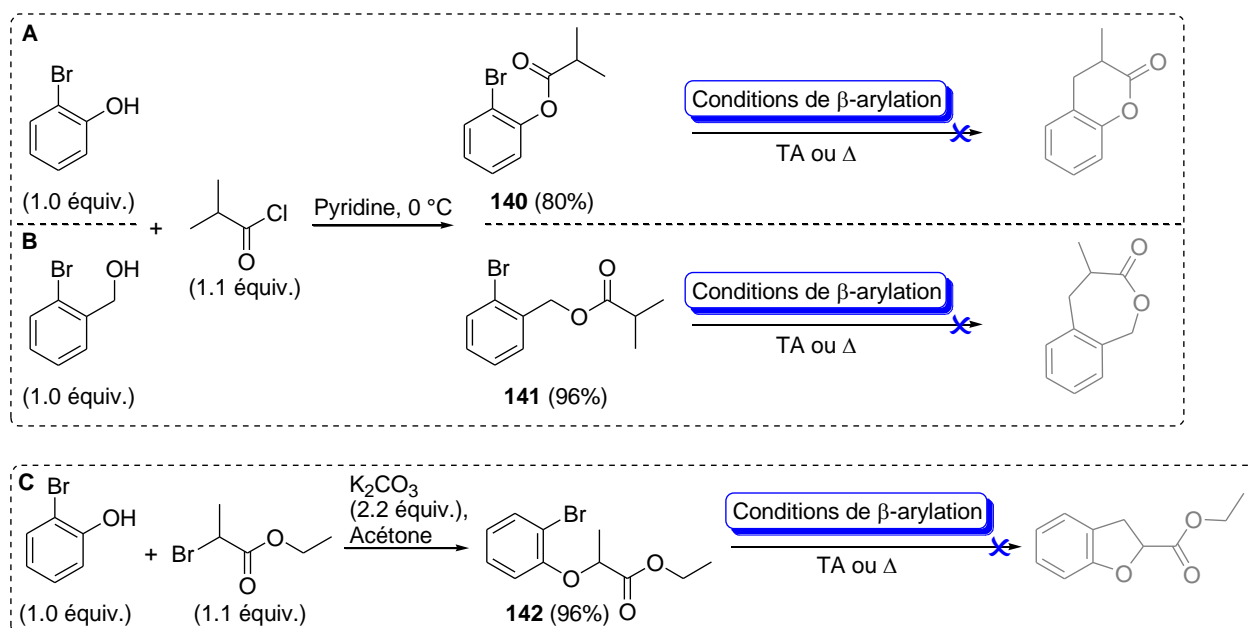


Schéma 147. Synthèse de substrats visant à être engagés dans une version intramoléculaire de la réaction de  $\beta$ -arylation

Malheureusement aucun des substrats présentés ci-dessus n'a permis l'obtention du composé bicyclique souhaité. Une explication sera proposée dans le paragraphe 5.3.1 (page 198) portant sur le mécanisme de la réaction.

## 5 ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION

Elucider le mécanisme de la réaction de  $\beta$ -arylation développée dans le cadre de ces travaux de thèse permettrait de mieux comprendre l'influence des paramètres réactionnels et comment le produit  $\beta$ -arylé est formé. Cela pourrait nous indiquer les conditions plus générales qui donneraient la possibilité d'élargir le champ d'application de notre réaction à de nouveaux substrats, en favorisant par exemple la  $\beta$ -arylation par rapport à l' $\alpha$ -arylation. L'élucidation du mécanisme pourrait nous aider à comprendre l'échec de certains substrats dans la réaction de  $\beta$ -arylation. Il est donc important de connaître la nature des différentes étapes élémentaires qui constituent le cycle catalytique. Par conséquent nous avons mis en commun nos efforts avec Eric Clot et Christos Kefalidis de l'université de Montpellier qui ont réalisé des calculs DFT donnant des éléments de réponse.



## 5.1 Cycle catalytique proposé et expériences témoins

### 5.1.1 Premières expériences de contrôle

Les premières expériences ont permis de confirmer les rôles du palladium, de la phosphine et de la formation de l'énolate.

Ce dernier s'est avéré nécessaire pour la réussite de la manipulation. En effet, lorsque la réaction est réalisée sans base ou seulement en présence de dicyclohexylamine (Schéma 148, **A**), la réaction de  $\beta$ -arylation n'a pas lieu. De plus, si l'on se place dans les conditions optimisées mais en présence d'un ester non énolisable comme le pivalate de méthyle, aucun produit n'est obtenu (**B**).

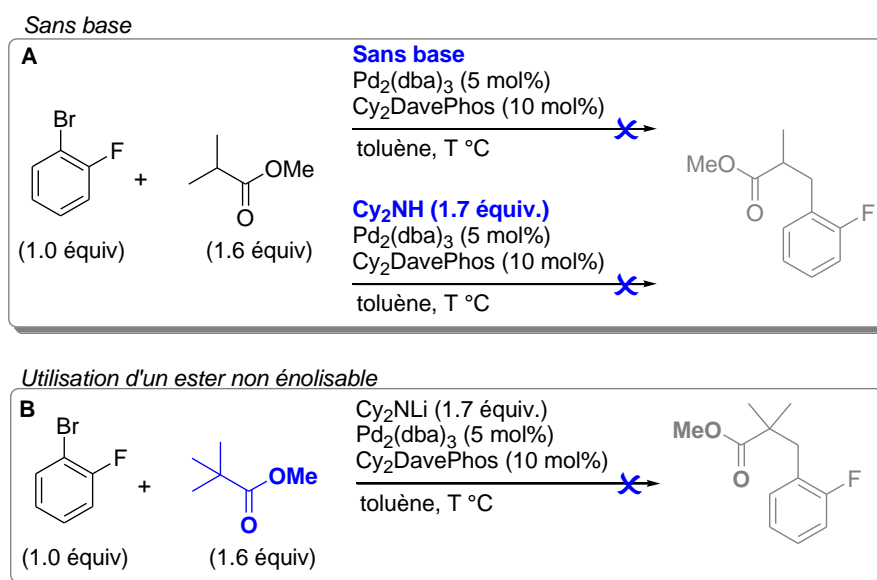
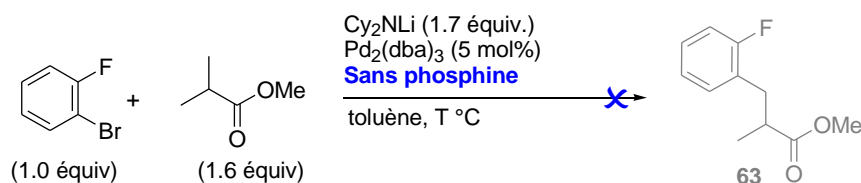


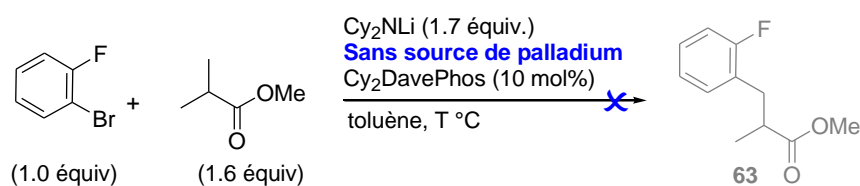
Schéma 148. Expériences de contrôle visant à évaluer l'importance du rôle de la formation de l'énolate

La présence de la phosphine est également primordiale. On avait déjà pu constater son influence lors de son optimisation. Lorsqu'aucune phosphine n'est mise dans le milieu réactionnel, la réaction n'a pas lieu (Équation 41).



Équation 41. Expérience de contrôle visant à évaluer l'importance du rôle de la phosphine

Il est nécessaire de tester la réaction sans métal. Dans ce cas, la réaction ne fonctionne pas non plus (Équation 42).



Équation 42. Expérience de contrôle visant à évaluer l'importance du rôle du métal

### 5.1.2 Cycle catalytique proposé

Comme l'avait proposé Hartwig,<sup>114</sup> le mécanisme décrit par Eric Clot et Christos Kefalidis grâce à des calculs DFT met en jeu, une première étape d'addition oxydante qui permet de former **144** à partir d'un complexe monophosphine (**143**). L'énolate entre alors dans le cycle catalytique et substitue le brome pour aboutir à l'intermédiaire **145** en libérant LiBr. L'espèce ainsi formée subit une élimination d'hydrure en  $\beta$  donnant **146**, complexe où le palladium est lié à l'alcène. Une réinsertion de l'alcène permet la formation de l'homoénolate de palladium **147**, qui après une étape d'élimination réductrice conduit au produit  $\beta$ -arylé.

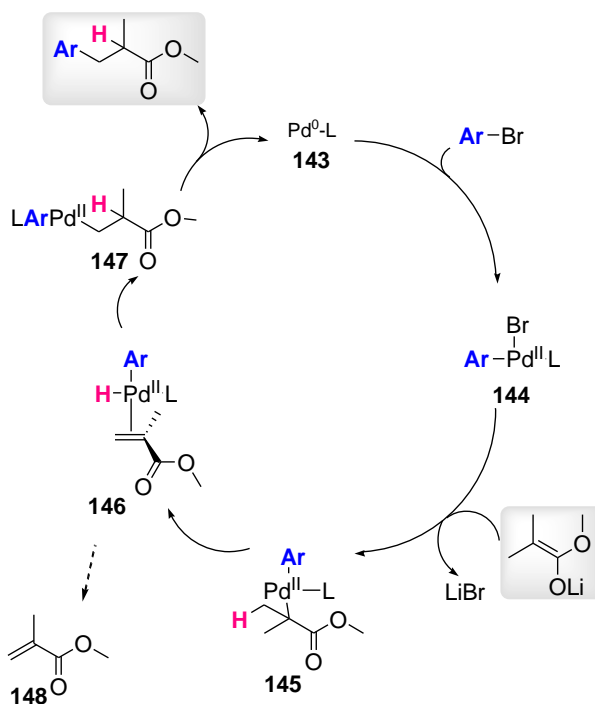


Schéma 149. Cycle catalytique proposé pour la réaction de  $\beta$ -arylation

Le fait de pouvoir isoler l'alcène **148** représenté ci-dessus et potentiellement issu de **146** par décooordination constituerait une preuve que le processus mis en jeu se déroule selon ce mécanisme. Des expériences témoins ont été menées dans ce sens et seront détaillées dans le paragraphe suivant. Mais revenons tout d'abord au cycle catalytique, qui par extrapolation, permettrait de fournir une explication quant à la formation de l'ester  $\gamma$ -arylé observé en tant que produit minoritaire lorsque la réaction est menée à partir de l'ester 2-éthylbutyrate de benzyle (paragraphe 4.2.1.2). A partir du complexe **147** (Schéma 150) une autre étape de  $\beta$ -H élimination pourrait avoir lieu pour former un complexe palladium-alcène **149**. Cet alcène s'insérerait à nouveau dans la liaison Pd-H pour donner le complexe **150** pour donner ensuite le produit  $\gamma$ -arylé par élimination réductrice.

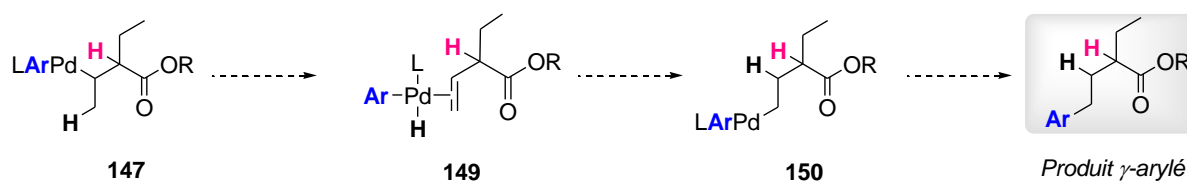


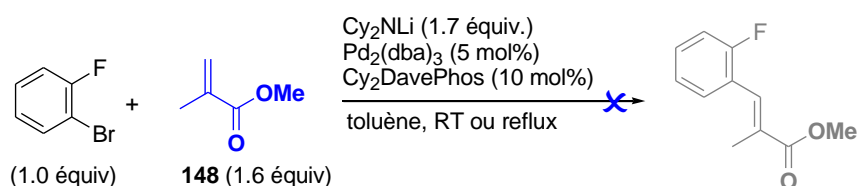
Schéma 150. Proposition de mécanisme permettant d'expliquer la formation du produit  $\gamma$ -arylé

Il serait intéressant de parvenir à favoriser ce processus pour permettre la formation exclusive de ce composé. Des études sont menées dans ce sens au laboratoire.

### 5.1.3 Expériences visant à valider le mécanisme proposé

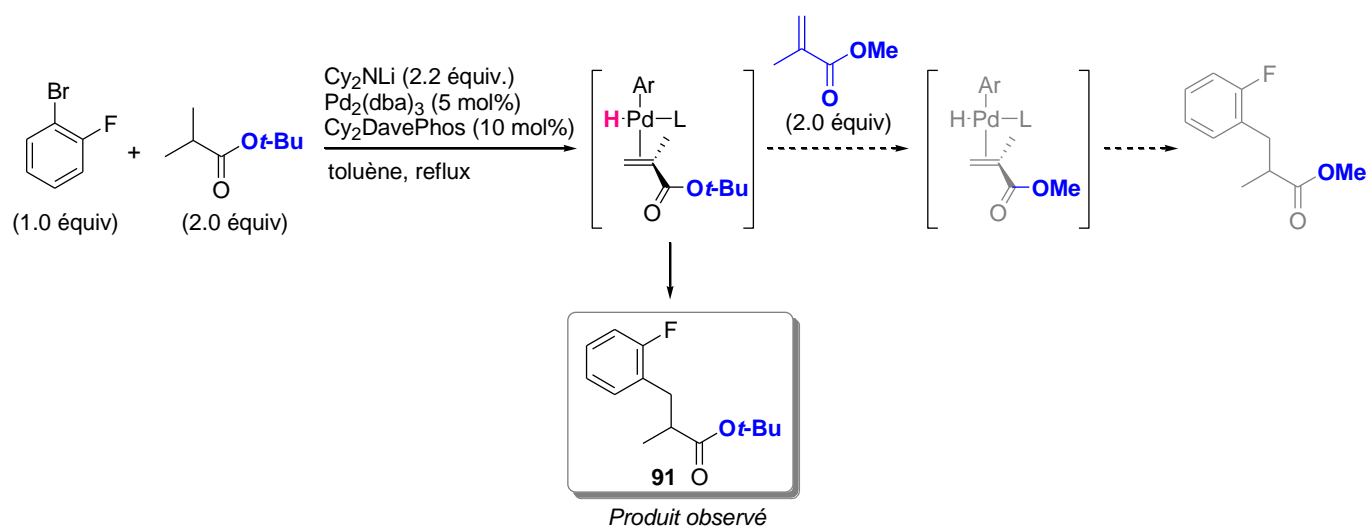
#### 5.1.3.1 Tentatives de mise en évidence de l'alcène

Dans le cas où l'alcène **148** est formé, celui-ci peut potentiellement subir une réaction de Heck. Nous avons donc cherché à savoir si, dans les conditions réactionnelles employées pour la  $\beta$ -arylation, un couplage de Heck était possible entre **148** et le bromure d'aryle. Ce produit, moins volatil que l'alcène serait plus facilement observable. Nous avons donc mis en réaction le méthacrylate de méthyle à la place de l'énolate. Cet alcène ne réagit pas et une récupération totale du bromure d'aryle est observée en fin de réaction quelle que soit la température de réaction employée.



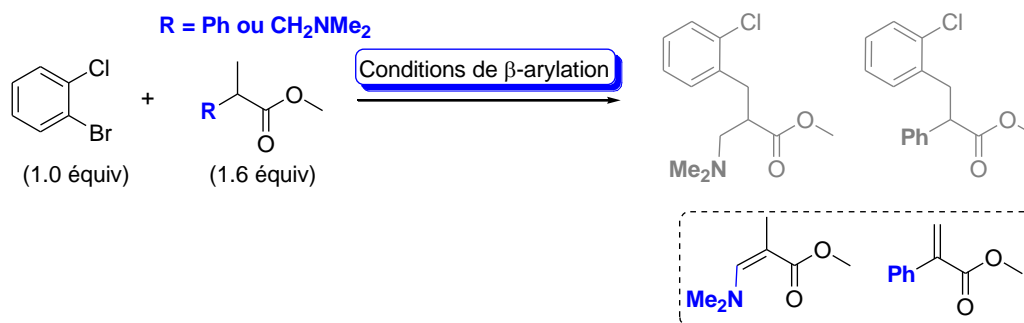
Équation 43. Tentative de réalisation d'une réaction de Heck dans nos conditions réactionnelles

La réaction de Heck n'est pas réalisable dans les conditions réactionnelles sur ce substrat. Il nous a fallu imaginer d'autres méthodes pour espérer mettre en évidence la formation de l'alcène. Nous avons cherché à voir si un échange de ligand est possible au niveau de l'intermédiaire **146** du cycle catalytique. Pour cela, nous nous sommes placés en présence d'isobutyrate de *tert*-butyle, sur lequel nous avons formé l'énolate habituel. Puis, nous avons ajouté une quantité stoechiométrique de méthacrylate de méthyle dans le milieu réactionnel en espérant observer un échange entre les deux alcènes au niveau du métal. Dans le cas où un tel échange est possible, deux produits devraient pouvoir être observés en fin de réaction (Schéma 151). Malheureusement, l'ester méthylique  $\beta$ -arylé n'a jamais pu être observé.



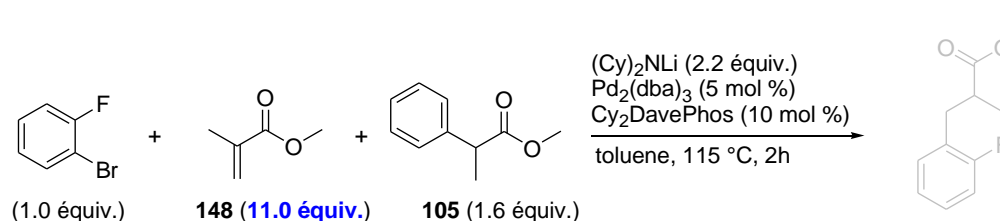
**Schéma 151.** Expérience de « cross-over » - tentative de mise en évidence de l'alcène comme sous produit de la réaction de  $\beta$ -arylation

Ce résultat prouve seulement que si le complexe palladium-alcène **146** est formé, celui-ci réagit suffisamment rapidement pour ne pas permettre d'échange avec cet ester. Il est important de rappeler ici deux résultats obtenus lors de l'étude sur le champ d'application de la réaction (paragraphe 4.2.1.2, page 173). Dans le cas de l'utilisation d'esters portant un groupement phényle en  $\alpha$ , l'alcène avait pu être observé à l'état de traces (Schéma 152). La formation d'un alcène avait également pu être remarquée lorsque l'ester possédant un groupement amine protégée en position  $\alpha$  avait été utilisé. Dans ces deux cas, l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé obtenu est conjugué soit avec l'aromatique, soit avec l'amine, ce qui lui confère une certaine stabilité. De ce fait, on peut envisager qu'il est moins réactif, se décoordine du métal et s'accumule dans le milieu.



**Schéma 152.** Observation de l'alcène comme produit secondaire de la réaction de  $\beta$ -arylation sur les substrats aromatiques et azotés

Bien que l'observation de ces deux composés apporte des arguments en faveur du mécanisme proposé, cela ne constitue pas une preuve irréfutable puisque ces alcènes sont conjugués ce qui leur donne un caractère particulier. Dans ces cas précis, ces alcènes ont en tous cas la capacité à se décoordonner du métal. Nous avons alors cherché à exploiter cette propriété et avons réalisé le même type d'expérience de « cross over » que celle décrite précédemment (Schéma 151) en utilisant l'énolate du 2-phénylpropionate de méthyle et un large excès (11 équiv.) de méthacrylate de méthyle (Schéma 153).

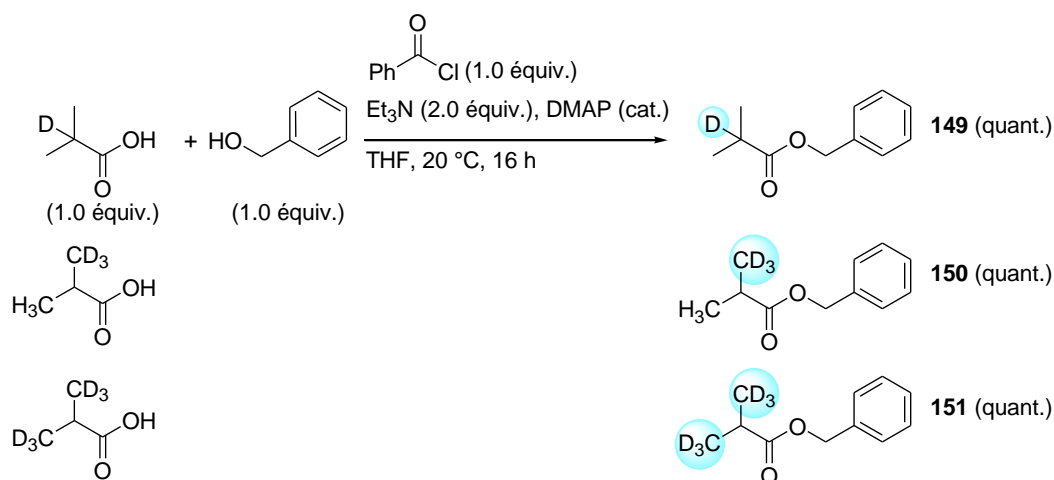


**Schéma 153.** Tentative de mise en évidence de l'alcène comme sous produit de la réaction de  $\beta$ -arylation en utilisant le 2-phénylpropionate de méthyle

Malheureusement, aucune trace du produit résultant de la  $\beta$ -arylation du méthacrylate de méthyle n'a été observée ce qui ne permet pas de conclure. Devant ces échecs, il nous a alors paru judicieux de trouver une autre méthode permettant d'accréditer le mécanisme proposé.

### 5.1.3.2 $\beta$ -Arylation de composés deutérés – effet isotopiques intra- et intermoléculaires

La réaction de  $\beta$ -arylation a été réalisée sur des esters possédant des substituants deutérés afin de suivre le devenir des protons impliqués dans les différentes étapes élémentaires du processus (Voir annexe 1). L'ester benzylique a été choisi pour mener ces réactions, la synthèse des substrats de départ étant plus aisée. Ainsi, les esters **149**, **150** et **151** ont été formés par estérification des acides carboxyliques correspondants commerciaux avec des rendements quantitatifs (Schéma 154).



**Schéma 154.** Synthèse d'esters deutérés par réaction d'estérification des acides carboxyliques correspondants

Ces esters ont ensuite été mis dans les conditions optimisées de la réaction de  $\beta$ -arylation (Schéma 155 et annexe 2). L'expérience **A** montre que le proton arraché par la base n'est pas remis en jeu lors du mécanisme (on obtient uniquement le composé **102**). La base n'intervient donc que pour l'abstraction du proton et son acide conjugué, l'amine, n'a ensuite aucune influence pour le reste de la réaction (voir aussi expérience témoin en présence de l'énolate pur, paragraphe 5.1.4.3). C'est d'ailleurs ce qui a été observé lors de l'optimisation de la base (paragraphe 3.3) puisque l'on peut employer indifféremment  $\text{Cy}_2\text{NLi}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NLi}$  ou  $\text{LiTMP}$  sans impact sur le rendement de la réaction. L'expérience **B** valide tout d'abord la fiabilité et la précision de la mesure du  $k(\text{H})/k(\text{D})$  réalisée lors de l'expérience **C** et elle montre un transfert total du deutérium  $\beta$  en position  $\alpha$  pour former le composé **152**. Ce résultat associé à l'observation d'un alcène en tant que produit minoritaire lors de l'expérience **C**, tend à confirmer l'hypothèse du mécanisme proposé au paragraphe 5.1.2 selon laquelle le proton est transféré au palladium puis à l'alcène.

L'expérience **C** permet d'évaluer les effets isotopiques intramoléculaires à partir d'un ester non symétrique. L'effet isotopique est mesuré en évaluant la proportion des deux isotopomères obtenus, par intégration du spectre RMN  $^1\text{H}$ . La valeur élevée de  $[k(\text{H})/k(\text{D})]_{\text{inter}} = 4$  est indicative d'un effet isotopique primaire.<sup>47, 50, 51, 52</sup> Ceci signifie que l'étape de coupure de la liaison C-H se produit avec une énergie d'activation significative et qu'elle représente donc une étape cinétiquement déterminante du processus mécanistique.

Expérience **D** : afin de déterminer les effets isotopiques intermoléculaires, deux réactions de  $\beta$ -arylation ont été lancées simultanément sur un mélange 50/50 d'ester totalement deutéré en  $\beta$  et d'ester totalement non deutéré en  $\beta$ . Ces deux réactions ont été traitées à conversion incomplète. La première manipulation a été arrêtée et traitée au bout de 45 min de réaction et la seconde au bout de 90 min. La première observation est que la proportion de produit  $\beta$ -arylé deutéré par rapport au produit  $\beta$ -arylé non deutéré ne varie pas au cours du temps et  $[k(\text{H})/k(\text{D})]_{\text{intra}} = 1.5$ . Cette valeur témoigne

également d'un effet isotopique primaire ( $[k(H)/k(D)]_{\text{intra}} > 1.2$ ). Ceci indique que l'étape de coupure de la liaison C-H a bien une influence notable sur la cinétique globale de la réaction mais que ce n'est pas la seule étape déterminante (si tel était le cas, on aurait  $[k(H)/k(D)]_{\text{intra}} = [k(H)/k(D)]_{\text{inter}}$ ).

Ces observations seront confirmées par l'étude des diagrammes d'énergie libre de Gibbs détaillés au paragraphe 5.3, page 198.

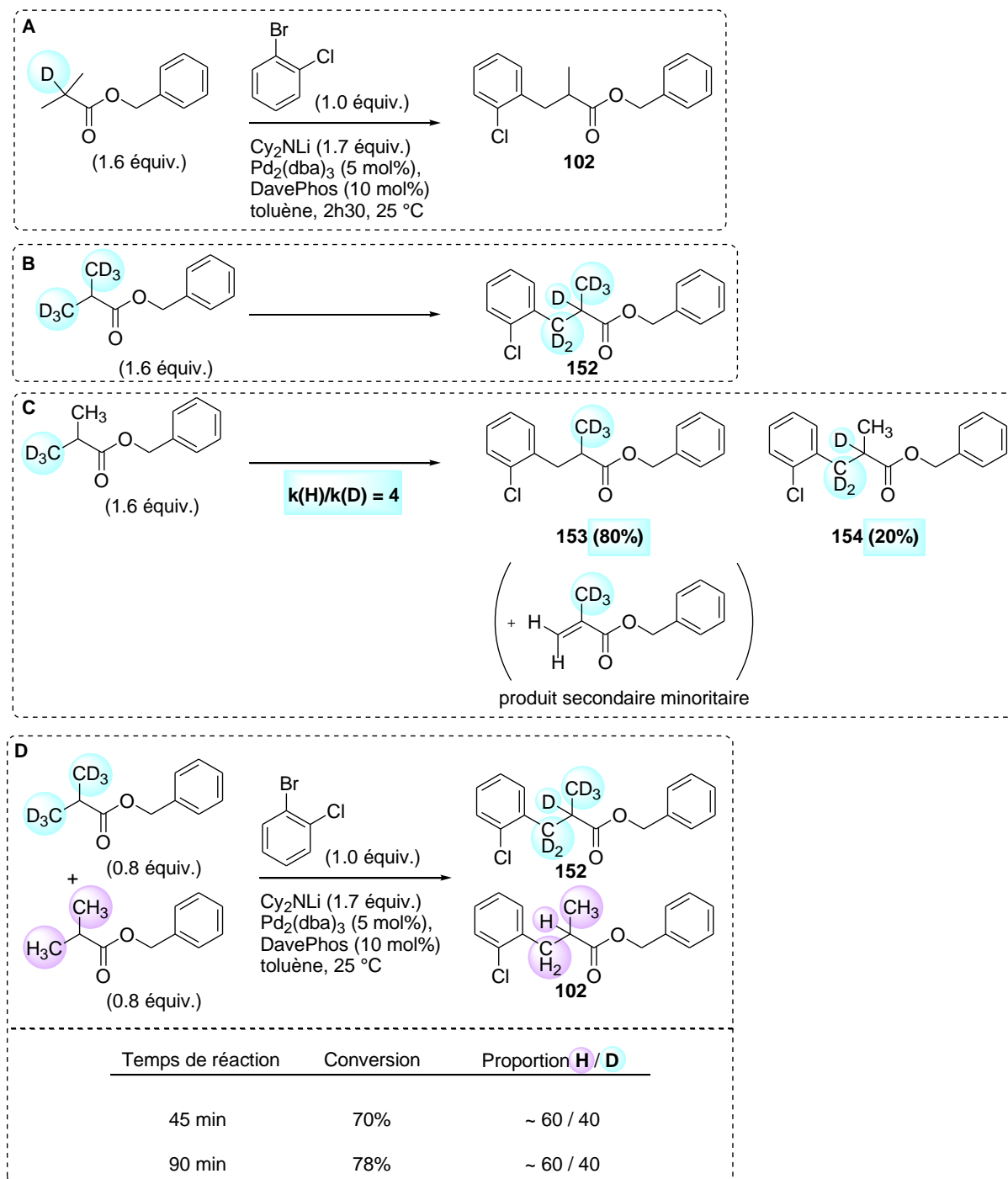
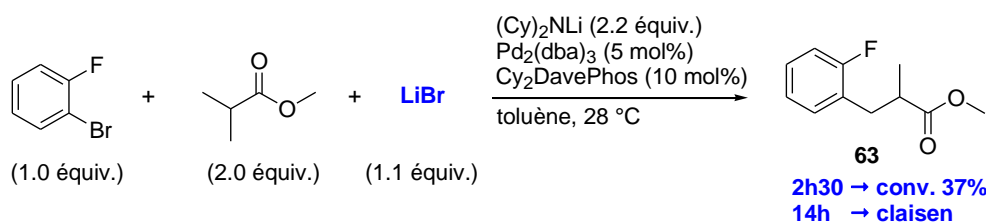


Schéma 155. Réaction de  $\beta$ -arylation d'esters deutérés et évaluation des effets isotopiques inter- et intramoléculeire

## 5.1.4 Autres expériences témoins relatives à la compréhension du mécanisme

### 5.1.4.1 Influence de LiBr

D'après le mécanisme postulé, il y aurait formation de LiBr au cours du processus (Schéma 149). On a donc cherché à savoir si cette espèce joue un rôle dans la réaction, en tant que catalyseur par exemple. Pour cela, nous avons ajouté une quantité stoechiométrique de LiBr préséché sous vide au milieu réactionnel. Au bout d'une heure, nous n'observons que du produit de départ, et au bout de 2h30, la conversion est seulement de 37% en produit  $\beta$ -arylé. Si la réaction est laissée toute la nuit, les produits secondaires habituels comme le produit d'addition de Claisen de l'ester sur lui-même et celui d'addition de l'ester sur le produit final peuvent être observés. On peut donc en déduire que LiBr a plutôt un effet inhibiteur sur la réaction.



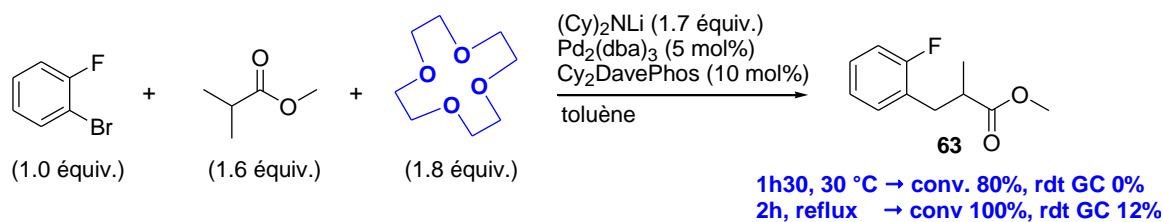
Équation 44. Evaluation du rôle de LiBr dans la réaction de  $\beta$ -arylation

### 5.1.4.2 Influence du contre-ion

Afin de juger de l'influence du contre-ion, nous avons réalisé la réaction en présence d'un éther couronne spécifique du cation  $\text{Li}^+$ , le 12-crown-4. A 30 °C, une conversion de 80% par rapport au bromure d'aryle est observée sans apparition du produit  $\beta$ -arylé souhaité, ce qui témoigne d'une dégradation du produit de départ et probablement d'une forte proportion de déhalogénéation. Si le milieu réactionnel est porté à reflux, l'halogénure d'aryle est totalement consommé et le rendement GC en produit  $\beta$ -arylé est seulement de 12%. La réaction donne alors de nombreux produits secondaires de dégradation, de déhalogénéation et d'homocouplage. On peut imaginer que l'énolate dissocié favorise la formation d'un *O*-énolate de palladium et ralentit donc fortement la réaction.<sup>170</sup> Le cation a bien de l'influence et ceci avait également pu être noté lors de l'étude d'optimisation de la base (paragraphe 3.3, page 157) puisqu'une grande différence de réactivité est observée lors de l'utilisation de LiHMDS, NaHMDS ou KHMDS.

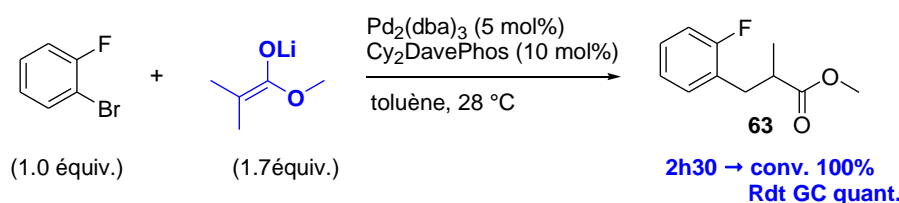
<sup>170</sup> D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234-245 ; D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5816-5817




 Équation 45. Evaluation du rôle du contre-ion dans la réaction de  $\beta$ -arylation

### 5.1.4.3 Influence de l'amine libérée

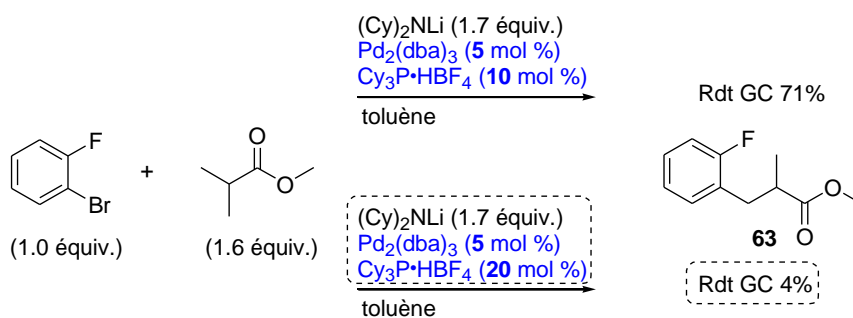
L'influence de l'amine libérée à partir de l'amidure pour former l'énolate a pu être évaluée. L'énolate de lithium a été isolé sous forme solide et la réaction de  $\beta$ -arylation a été réalisée sur cette espèce dans les conditions optimisées. Au bout de 2h30 à 28 °C, seul le produit désiré est observé avec un rendement GC quantitatif. Cette observation nous permet de montrer que l'amine libérée n'a aucun rôle dans le mécanisme.


 Équation 46. Evaluation du rôle de l'amine dans la réaction de  $\beta$ -arylation

## 5.2 Complexe intermédiaire monophosphine

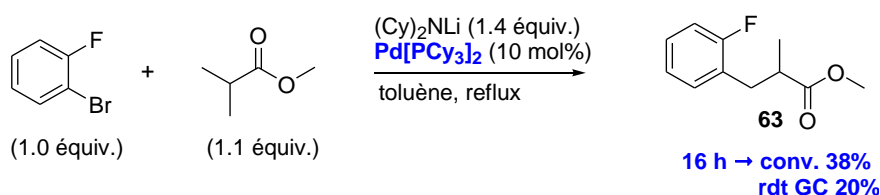
### 5.2.1 Formation d'un complexe monophosphine dans la réaction de $\beta$ -arylation

Les premiers tests réalisés pour l'optimisation de la phosphine montrent que parmi les phosphines de type trialkyle, la Cy<sub>3</sub>P•HBF<sub>4</sub> permet d'obtenir le produit  $\beta$ -arylé avec le meilleur rendement, et offre de plus une bonne sélectivité  $\beta$ - versus  $\alpha$ -arylation (Tableau 11) lorsque la phosphine est mise en proportion 1 pour 1 par rapport au palladium. En revanche, lorsque deux équivalents de phosphine sont utilisés, la réaction ne fonctionne pas (Schéma 156).



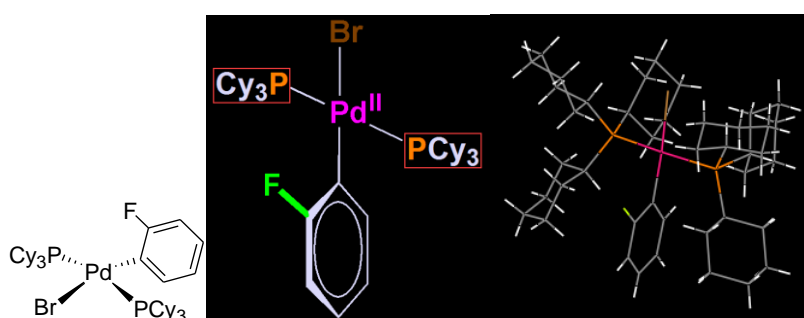
**Schéma 156. Réaction test en présence de deux équivalents de phosphine par rapport au palladium**

Une expérience montrant des résultats similaires a pu être réalisée pendant l'optimisation des conditions réactionnelles. La réaction de  $\beta$ -arylation, menée en présence de l'espèce catalytique diphosphine préformée Pd[PCy<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, ne donne pas de bons résultats (Équation 47). Au bout de 16 h au reflux du toluène, la conversion et le rendement observés sont faibles.



**Équation 47. Réaction test en présence de Pd[PCy<sub>3</sub>]<sub>2</sub>**

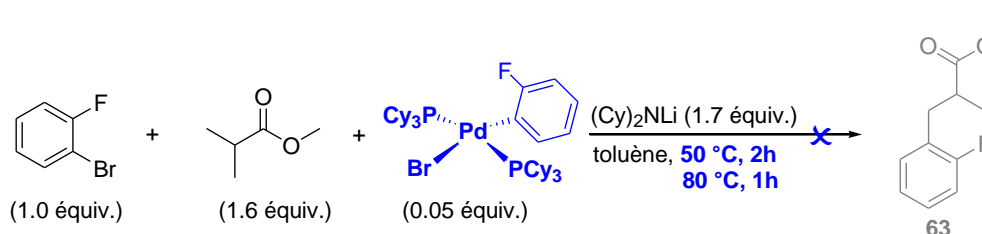
Une autre expérience du même genre que celle réalisée précédemment a été mise en place par la suite. Le complexe diphosphine résultant de l'addition oxydante de l'*o*-bromofluorobenzène sur le palladium a été isolé au laboratoire par le Dr. R. Jazzar et caractérisé par diffraction des rayons X (Figure 22).



**Figure 22. Complexe diphosphine résultant de l'addition oxydante du bromobenzène sur le palladium**

Ce complexe a donc été testé dans la réaction de  $\beta$ -arylation en tant que catalyseur, mais sans succès que ce soit à température ambiante ou à plus haute température (Équation 48). Cette espèce n'est pas

du tout réactive, et cela montre que ce complexe n'est pas impliqué dans le cycle catalytique de la réaction de  $\beta$ -arylation. Cela montre aussi qu'un complexe diphosphine ne peut pas promouvoir la catalyse de la réaction, ce qui est en accord avec l'expérience où deux équivalents de phosphine sont introduits par équivalent de palladium (Schéma 156). Ce résultat permet également d'expliquer l'influence de l'ordre optimal d'addition des réactifs déterminé expérimentalement. Nous avons remarqué que lorsque la réaction est réalisée en présence de  $\text{Cy}_3\text{P}$  comme ligand, un meilleur résultat est obtenu si l'énolate est ajouté en premier sur le mélange  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Cy}_3\text{P}$ . Ce mélange est agité quelques minutes avant d'ajouter le bromure d'aryle. L'ordre d'addition inverse des deux réactifs donnant de moins bons résultats. Cette observation peut être expliquée de la manière suivante : si l'halogénure d'aryle est ajouté en premier, une espèce palladium/diphosphine se forme empêchant par la suite la catalyse de la réaction. A l'inverse, l'énolate pourrait favoriser la génération d'un complexe monophosphine qui subirait alors l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle.



Équation 48 Mise en réaction du complexe diphosphine

Ce résultat permet d'expliquer l'efficacité des phosphines de Buchwald dans notre réaction. En effet, ces phosphines sont connues pour former exclusivement des complexes monophosphine (paragraphe suivant).

## 5.2.2 Précédents dans la littérature, lien avec l' $\alpha$ -arylation

La formation d'intermédiaires palladium-monophosphine avait déjà été décrite dans le cadre des réactions d' $\alpha$ -arylation. Lors d'une étude sur l' $\alpha$ -arylation de cétones, John F. Hartwig *et coll.* montrent l'efficacité de trois phosphines (1,1-bis-(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène notée DB'PF, (*t*-Bu<sub>3</sub>)P et  $\text{Cy}_3\text{P}$ ), et discutent du mécanisme en insistant sur le mode de coordination des phosphines employées.<sup>138</sup> Ainsi, lorsque la complexation de l'énolate est réalisée par le complexe  $(\text{DB}'\text{PF})\text{Pd}(\text{Ph})(\text{Br})$  à  $-78\text{ °C}$ , un seul et unique énolate d'arylpalladium est observé où le ligand est lié par une seule phosphine, de manière monodentate (Schéma 157). Cette observation a été effectuée par RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  et permet la distinction de deux singulets dans un *ratio* de 1:1, l'un dans la région caractéristique des phosphores coordonnés et l'autre non.

Un complexe monophosphine  $(t\text{-Bu})_3\text{ArPdI}$  a également été isolé et caractérisé par diffraction des rayons X par le même groupe.<sup>171</sup> L'utilisation de ce complexe dans des réactions palladocatalysées montre qu'il est suffisamment cinétiquement compétent pour représenter un intermédiaire réactionnel du cycle catalytique.

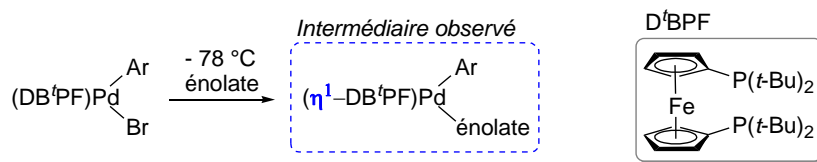


Schéma 157. Mise en évidence de la formation d'un complexe  $\eta^1\text{-DB'PF}$  par Hartwig *et coll.*

Les phosphines de Buchwald ont été initialement développées pour promouvoir des réactions d'amination de Buchwald-Hartwig.<sup>172</sup> Elles ont ensuite été appliquées en  $\alpha$ -arylation avec succès.<sup>134, 173</sup> Ces phosphines sont connues pour former des complexes monophosphines avec le palladium. En effet, le groupe de Stephen Buchwald a observé que la conversion en produit désiré à un temps de réaction donné est indépendante du *ratio* phosphine/palladium employé (1.2/1 ou 2/1).<sup>173</sup> Dans notre cas, il serait donc intéressant de vérifier ce phénomène en engageant 2 équivalents de DavePhos par équivalent de palladium.

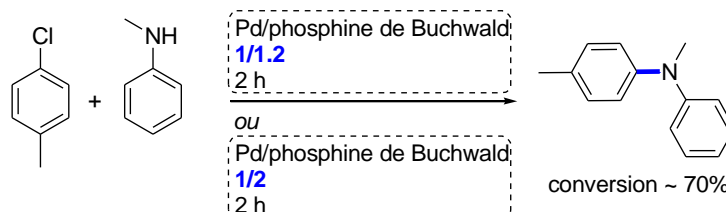


Schéma 158. Mise en évidence de la formation d'un complexe monophosphine avec les phosphines de Buchwald (Buchwald *et coll.*)

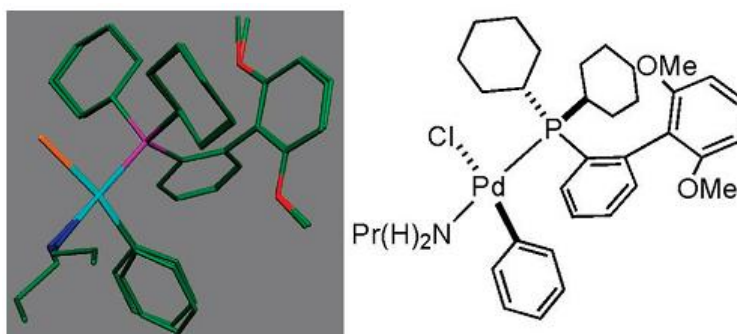
Par la suite, et toujours dans le cadre de réactions d'amination, des complexes ont pu être isolés et leurs structures caractérisées par diffraction des rayons X,<sup>174</sup> offrant une preuve supplémentaire de la structure monophosphine  $\eta^1$  du complexe de palladium en présence de S-Phos, de l'halogénure d'aryle et de l'amine (Figure 23).

<sup>171</sup> J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347

<sup>172</sup> D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723

<sup>173</sup> W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002

<sup>174</sup> M. R. Biscoe, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7232-7235 et T. E. Barder, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003-12010



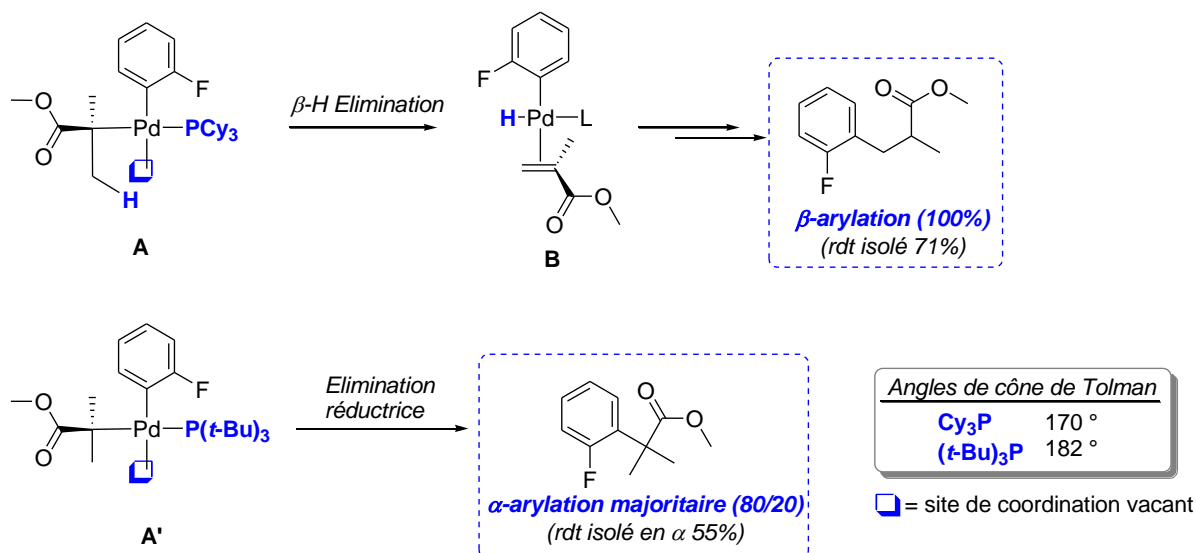
**Figure 23.** Structure cristalline du complexe obtenu en réaction d'amination après addition oxydante de l'amine sur le centre métallique- mise en évidence de la formation d'un complexe monophosphine (Buchwald *et coll.*)

### 5.2.3 $\alpha$ -versus $\beta$ -arylation

En lumière de ces observations, les résultats obtenus en  $\beta$ -arylation peuvent être quelque peu rationalisés. Tout d'abord, l'emploi de phosphines riches électroniquement permet une bonne réactivité vis-à-vis de l'étape d'addition oxydante. Ensuite, l'utilisation de phosphines propices à l'obtention de complexes monocoordinés conduit à la génération du complexe actif (Schéma 159, **A**). Les effets combinés de la nature du substrat bromé, de la structure de l'énolate et de l'encombrement stérique de la phosphine utilisée favorisent soit l'élimination réductrice qui conduit alors au produit  $\alpha$ -arylé, soit à la  $\beta$ -élimination d'hydrure qui conduit au complexe **B**. On peut noter que cette étape d'élimination est elle-même rendue possible par la présence d'un site de coordination libre sur le métal.

Une grande différence de réactivité est observée pour la réaction entre l'*ortho*-bromofluorobenzène et l'isobutyrate de méthyle suivant la phosphine utilisée. La  $Cy_3P$  donne le produit  $\beta$ -arylé alors que la  $(t-Bu)_3P$  fournit majoritairement le produit  $\alpha$ -arylé. La sélectivité est uniquement due à la taille de la phosphine car leur caractère  $\sigma$ -donneur est sensiblement le même. En effet, si l'on compare les angles de cône de Tolman de ces deux phosphines, la  $Cy_3P$  est plus petite que la  $(t-Bu)_3P$  ( $170^\circ$  vs  $182^\circ$ ).<sup>175</sup> Cette observation est en accord avec l'analyse réalisée précédemment. La  $(t-Bu)_3P$  très encombrée stériquement favorise l'élimination réductrice alors que la  $Cy_3P$ , plus petite, favorise la  $\beta$ -élimination d'hydrure qui conduit ensuite à la formation du produit  $\beta$ -arylé (Schéma 159).

<sup>175</sup> C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1997**, *77*, 313-348 ; T. L. Brown, K. J. Lee, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 98-116


 Schéma 159.  $\alpha$ - vs  $\beta$ -arylation en présence de  $\text{Cy}_3\text{P}$  ou  $(t\text{-Bu})_3\text{P}$ 

Il est cependant moins aisé de rationaliser les différences de réactivité observées lors de l'utilisation des phosphines de Buchwald. Les phosphines possédant des groupements chélatants sur le second noyau aromatique (S-Phos, Ru-Phos, Dave-Phos) et la CyJohnPhos n'en possédant pas fournissent une proportion de produit  $\beta$ -arylé totale ou très largement supérieure à celle observée pour le produit  $\alpha$ -arylé. D'autres phosphines ne donnent aucun résultat comme la X-Phos ou la JohnPhos, probablement en raison d'un trop fort encombrement stérique.

L'influence de la structure des substrats de départ sur la proportion de produit  $\beta$ -arylé obtenu est indéniable, comme on a pu le voir dans le paragraphe 4 (page 163) portant sur le champ d'application de la réaction. Cependant, l'effet des groupements en position *ortho* de l'halogénure d'aryle ou de la structure de l'ester sur le mécanisme de la réaction demeure plus difficile à rationaliser. On a vu que les groupements compatibles avec la réaction sont tous électronégatifs. Cette propriété doit permettre de favoriser l'étape de  $\beta$ -H élimination par rapport à celle d'élimination réductrice. Les hétérocycles riches électroniquement (thiophène ou furane) donnent de bons résultats lorsque l'arylation est réalisée sur la position 2. On peut imaginer que dans cette position l'hétéroatome joue dans ce cas le rôle du groupement *ortho*. Dans ce cas, les résultats obtenus pour la pyridine sont plus difficiles à expliquer. A l'heure actuelle, nous ne disposons pas d'une explication convenable pour expliquer le rôle de la structure des substrats de départ dans le mécanisme de  $\beta$ -arylation.

## 5.3 Modélisation : calculs DFT et diagrammes d'énergie

### 5.3.1 Diagramme d'énergie de la réaction

Des calculs DFT réalisés par le Dr. Christos Kefalidis et le Dr. Eric Clot à l'université de Montpellier ont permis d'établir un diagramme d'énergie du mécanisme de la réaction. Pour des raisons de simplicité et de temps de calculs, ce premier modèle a été réalisé avec la  $Cy_3P$  plutôt qu'avec la DavePhos. Les premières étapes du mécanisme sont communes au mécanisme d' $\alpha$ - ou de  $\beta$ -arylation, jusqu'au complexe **A** (Schéma 160) qui a constitué le point de départ de cette étude. Ce C-énolate de palladium **A** résulte de l'addition oxydante du bromure d'aryle sur le complexe monophosphine  $Pd(PCy_3)$ , puis d'une substitution du brome par l'énolate. Le complexe **A** peut subir une étape d'élimination réductrice conduisant au produit  $\alpha$ -arylé (voie rouge), mais ce processus n'est pas favorisé cinétiquement dans ce cas ( $\Delta G^\ddagger = 27.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). La voie préférentielle est celle qui passe par la  $\beta$ -H élimination d'une liaison C-H agostique sur un des deux groupements méthyles de l'ester pour conduire au complexe palladium/alcène **B** ( $\Delta G^\ddagger = 10.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) (voie bleue). L'étape suivante est la rotation de  $180^\circ$  de l'oléfine ( $\Delta G^\ddagger = 8.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) pour aboutir à **C**. L'insertion de l'oléfine s'effectue ensuite dans la liaison Pd-H (**E**, voie bleue) de manière préférentielle à une insertion dans la liaison Pd-Ar (voie verte) ( $\Delta G^\ddagger = 1.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  versus  $\Delta G^\ddagger = 15.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Enfin le produit  $\beta$ -arylé **F** est obtenu par élimination réductrice ( $\Delta G^\ddagger = 10.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

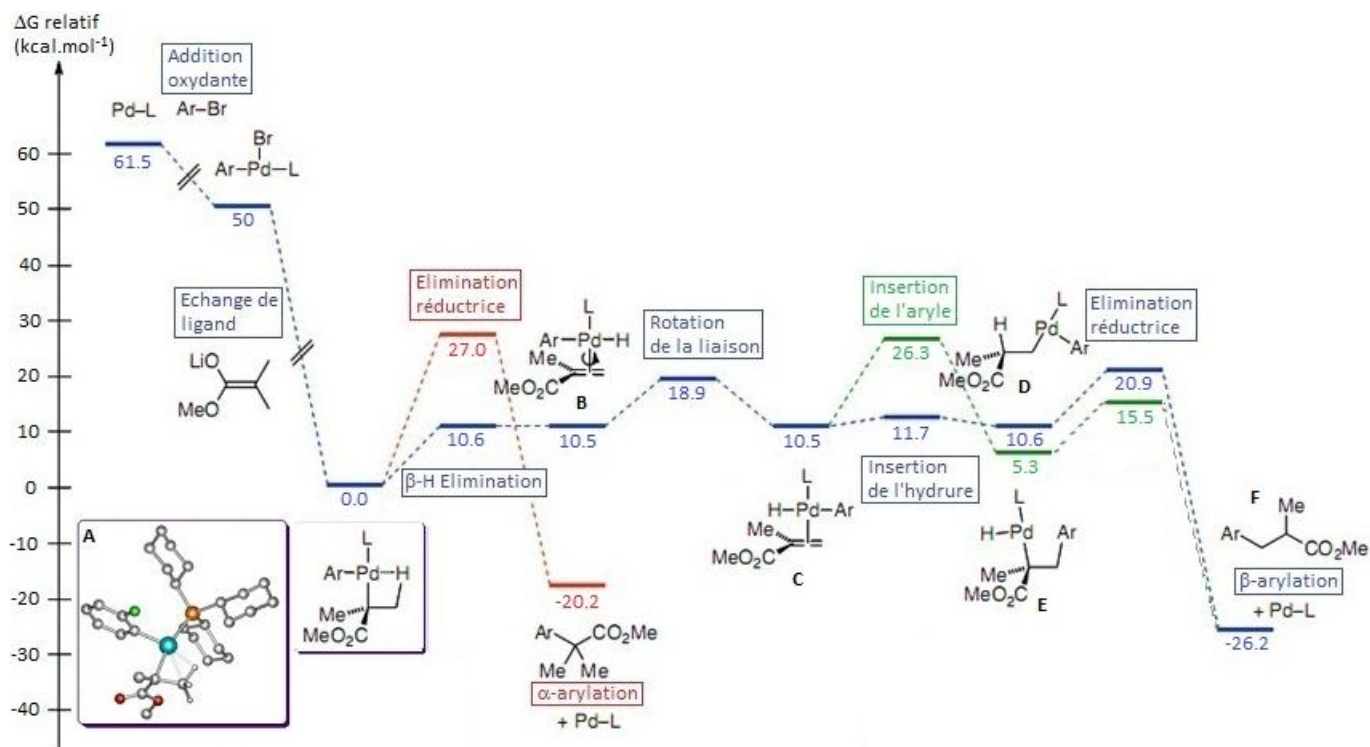


Schéma 160. Diagramme d'énergie libre de Gibbs de la réaction de  $\beta$ -arylation élaboré par calculs DFT

La description du mécanisme permet de mieux comprendre certains résultats obtenus au cours de l'évaluation du champ d'application de la réaction. Ainsi, c'est l'étape de rotation qui permet d'expliquer les échecs rencontrés lors des tentatives pour réaliser une version intramoléculaire de la réaction de  $\beta$ -arylation (paragraphe 4.3). En effet, si l'énolate et le bromure d'aryle sont placés sur la même molécule, la rotation est bloquée et ne peut pas s'effectuer. Selon les calculs, à partir du complexe **B**, la dissociation de l'oléfine est plus difficile que la rotation de cette double liaison ( $\Delta G^\ddagger = 14.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  *versus*  $\Delta G^\ddagger = 8.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), ce qui explique la difficulté d'observer cette espèce dans le milieu réactionnel (paragraphe 5.1.3.1).

On peut noter d'autres résultats cruciaux grâce à ces calculs. L'état de transition pour l'étape d'élimination réductrice permettant la formation de la liaison Ar-C conduisant au produit d' $\alpha$ -arylation (voie rouge) est  $6.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$  plus haut que le point le plus élevé du mécanisme de formation du produit  $\beta$ -arylé (voie bleue) ce qui exclut la formation du produit  $\alpha$ -arylé d'un point de vue cinétique. De plus, on peut remarquer que le produit  $\beta$ -arylé est plus stable d'environ  $7 \text{ kcal.mol}^{-1}$  que le produit  $\alpha$ -arylé. Ainsi le produit de  $\beta$ -arylation est à la fois le produit cinétique et le produit thermodynamique de la réaction.

Le mécanisme a ensuite été modélisé avec la DavePhos et il est représenté sur le Schéma 161. Les principales étapes sont illustrées par des modèles tridimensionnels permettant de mieux voir la conformation adoptée par les différentes espèces au cours du mécanisme. Comme on a pu le noter lors de l'étude sur les composés deutérés (paragraphe 5.1.3.2, page 188), l'étape qui met en jeu la coupure de la liaison C-H possède bien une énergie d'activation significative ( $+ 6.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), ce qui lui confère donc une influence notable sur la cinétique globale de la réaction, mais n'est pas la seule étape déterminante. En effet, l'étape d'addition oxydante  $\Delta G^\ddagger = + 6.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ou encore l'étape de rotation de l'oléfine  $\Delta G^\ddagger = + 6.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$  ont toutes deux des énergies d'activation du même ordre de grandeur que celle relative à l'énergie d'activation de l'étape de  $\beta$ -H élimination.



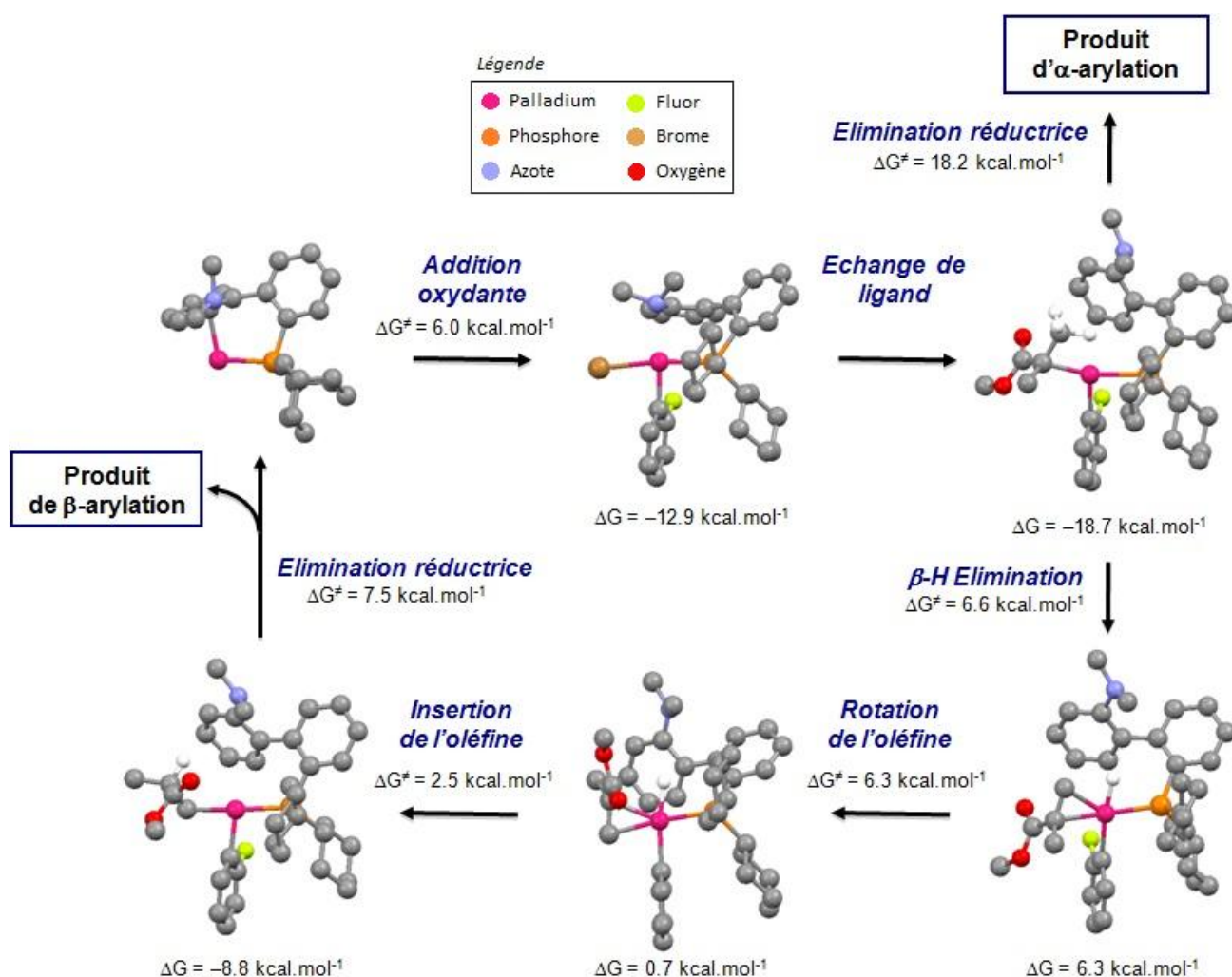


Schéma 161. Mécanisme de la réaction de  $\beta$ -arylation en présence de DavePhos élaboré à l'aide des calculs DFT

### 5.3.2 Modélisation de l'influence de la position du fluor sur le bromure d'aryle

A l'heure de la rédaction de ce manuscrit, une étude théorique visant à rationaliser l'influence de la position (*ortho*, *meta* ou *para*) du groupement fluor sur le cycle aromatique sur la proportion relative de produit  $\alpha$ - ou  $\beta$ -arylé obtenue est en cours (travaux des Dr. Christos Kelalidis et Dr. Eric Clot). Des premiers résultats obtenus sur le modèle simplifié de la  $Cy_3P$  montrent bien que la  $\beta$ -arylation est préférentielle lorsque le fluor est placé en position *ortho* (Schéma 162). En effet, lorsque l'on compare le niveau d'énergie de l'état de transition de l'élimination réductrice (+ 28.4 kcal.mol<sup>-1</sup>) conduisant au produit  $\alpha$ -arylé, celui-ci est plus haut que le point le plus élevé (+ 11.9 + 8.8 = + 20.7 kcal.mol<sup>-1</sup>) du mécanisme de  $\beta$ -arylation. Cette différence est moins grande pour les produits *meta* et *para* fluorés.

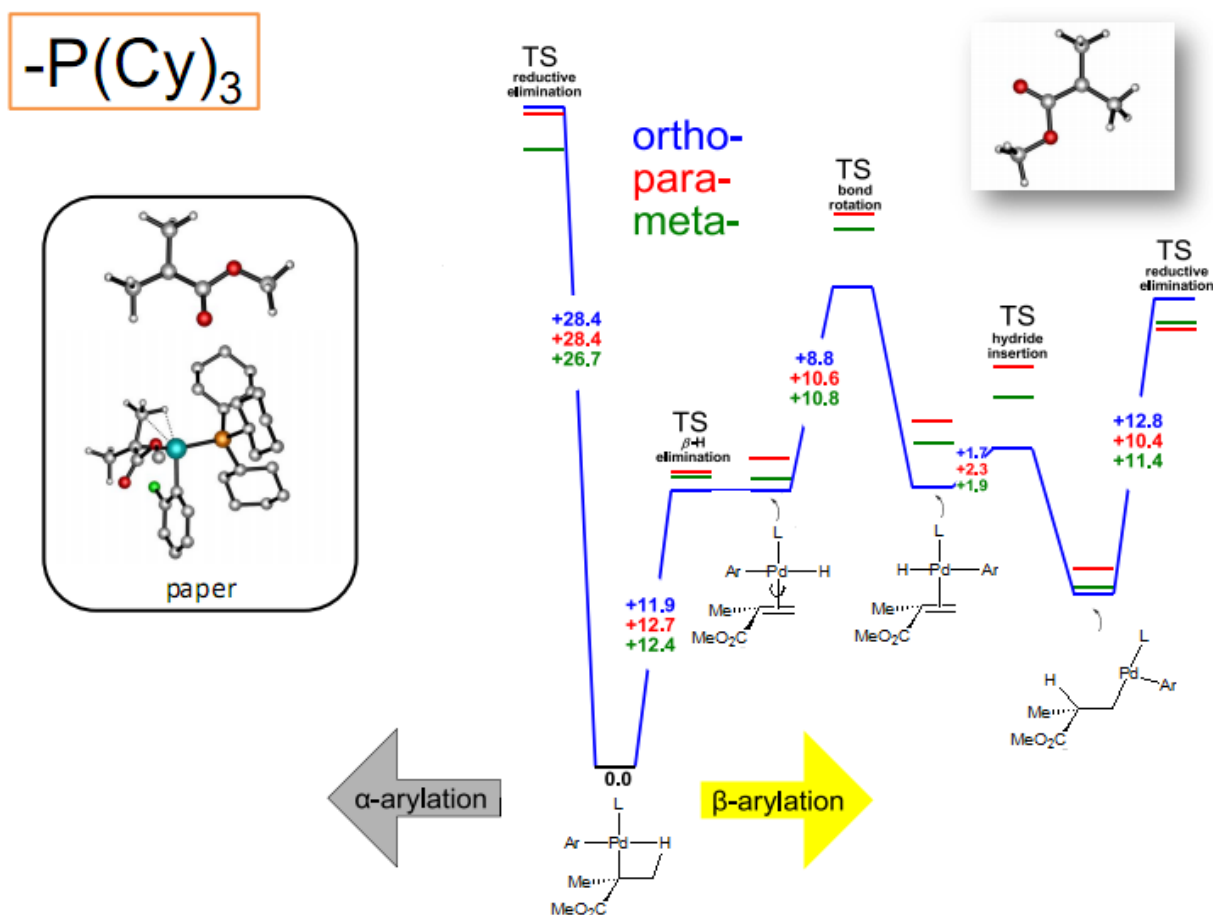


Schéma 162. Modélisation de l'influence de la position du fluor sur le noyau aromatique sur la formation de produit  $\alpha$ - ou  $\beta$ -arylé en présence de  $\text{Cy}_3\text{P}$

Les calculs des énergies des états de transition en présence de DavePhos n'ont été effectués en totalité (voie  $\alpha$  et voie  $\beta$ ) pour le moment que sur le composé *ortho* fluoré, la voie  $\beta$  n'ayant pas encore été calculée pour les composés *meta* et *para* fluorés (Schéma 163). Cependant la comparaison pour la voie  $\beta$  entre la DavePhos et la  $\text{Cy}_3\text{P}$  montre que la réaction est plus coûteuse en énergie lorsque la  $\text{Cy}_3\text{P}$  est employée. L'étape de  $\beta$ -H élimination demande + 11.9 kcal.mol<sup>-1</sup> dans le cas de la  $\text{Cy}_3\text{P}$  et + 6.6 kcal.mol<sup>-1</sup> pour la DavePhos, de même pour la rotation de la liaison (+ 8.8 kcal.mol<sup>-1</sup> vs + 6.3 kcal.mol<sup>-1</sup>). Cette constatation est en accord avec les observations expérimentales. En effet, la réaction de  $\beta$ -arylation avec la DavePhos fonctionne à 30 °C alors qu'une température de 50 °C n'est pas suffisante pour promouvoir la réaction avec la  $\text{Cy}_3\text{P}$ .

# -Davephos

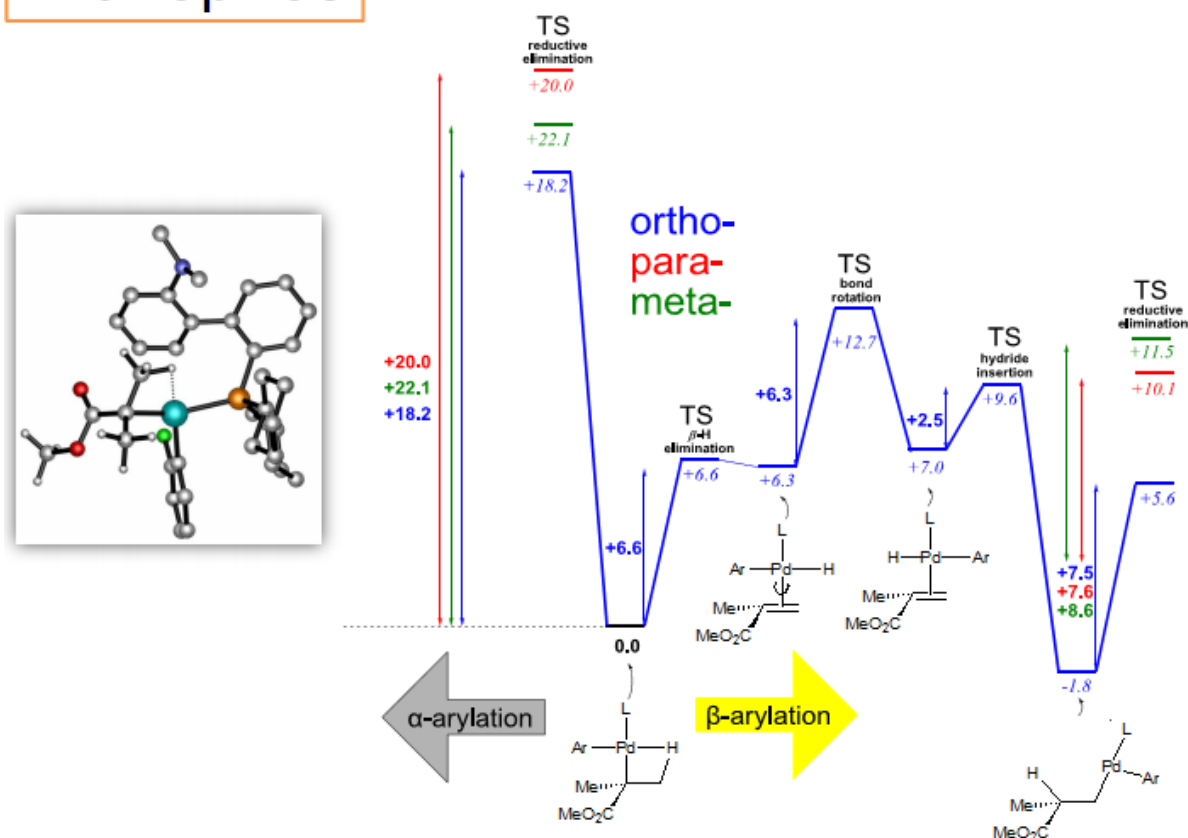


Schéma 163. Modélisation de l'influence de la position du fluor sur le noyau aromatique sur la formation de produit  $\alpha$ - ou  $\beta$ -arylé en présence de DavePhos

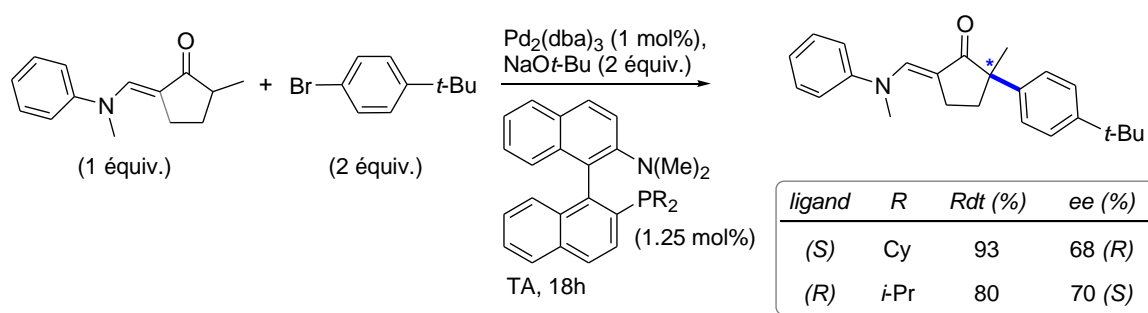
## 6 DEVELOPPEMENT D'UNE VERSION ENANTIOSELECTIVE DE LA REACTION

La réaction de  $\beta$ -arylation développée et étudiée dans le cadre de cette thèse permet la synthèse d'esters arylés en position  $\beta$ , en induisant la formation d'un centre stéréogène en position  $\alpha$  de l'ester. Les études sur le mécanisme, notamment les expériences sur les composés deutérés (paragraphe 5.1.3.2) montrent que le transfert d'un deutérium  $\beta$  en position  $\alpha$  est effectué de manière totale. Cela prouve que le produit final n'est pas suffisamment acide pour être déprotonné par l'excès de base ou l'excès d'énolate de départ. Une version énantiosélective de la réaction est donc envisageable.

## 6.1 Optimisation

### 6.1.1 Synthèse des phosphines énantiorenrichies

Les phosphines énantiorenrichies testées en premier lieu sont logiquement celles qui dérivent directement de la DavePhos. Ce genre de phosphines a déjà été utilisé en  $\alpha$ -arylation énantiosélective de cétones par le groupe de Stephen Buchwald, avec des résultats satisfaisants (Schéma 164).<sup>176</sup>



**Schéma 164.** Utilisation de phosphines binaphtyles chirales pour l' $\alpha$ -arylation de cétones (Buchwald *et coll.*)

La synthèse des phosphines a été réalisée à partir du (*R*)-2-*N,N*-diméthylamino-2'-bromo-1,1'-binaphtyle dont la synthèse peut être réalisée en quatre étapes à partir du 2,2'-dibromo-1,1'-binaphtyl racémique commercial (Schéma 165). La première étape est une réaction d'amination qui permet l'obtention de l'imine **155**, hydrolysée ensuite en amine **156** par action de HCl. Cette amine est ensuite méthylée pour former **157**. Cette première séquence a fait l'objet d'un dépôt de brevet par le groupe de Stephen Buchwald.<sup>177</sup> L'étape qui suit est un dédoublement optique de l'amine **157** en présence d'acide camphorsulfonique énantiopur dans l'éthanol.

<sup>176</sup> T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261-1268

<sup>177</sup> S. L. Buchwald, X. Huang, D. Zim, **2004**, WO2004/052939

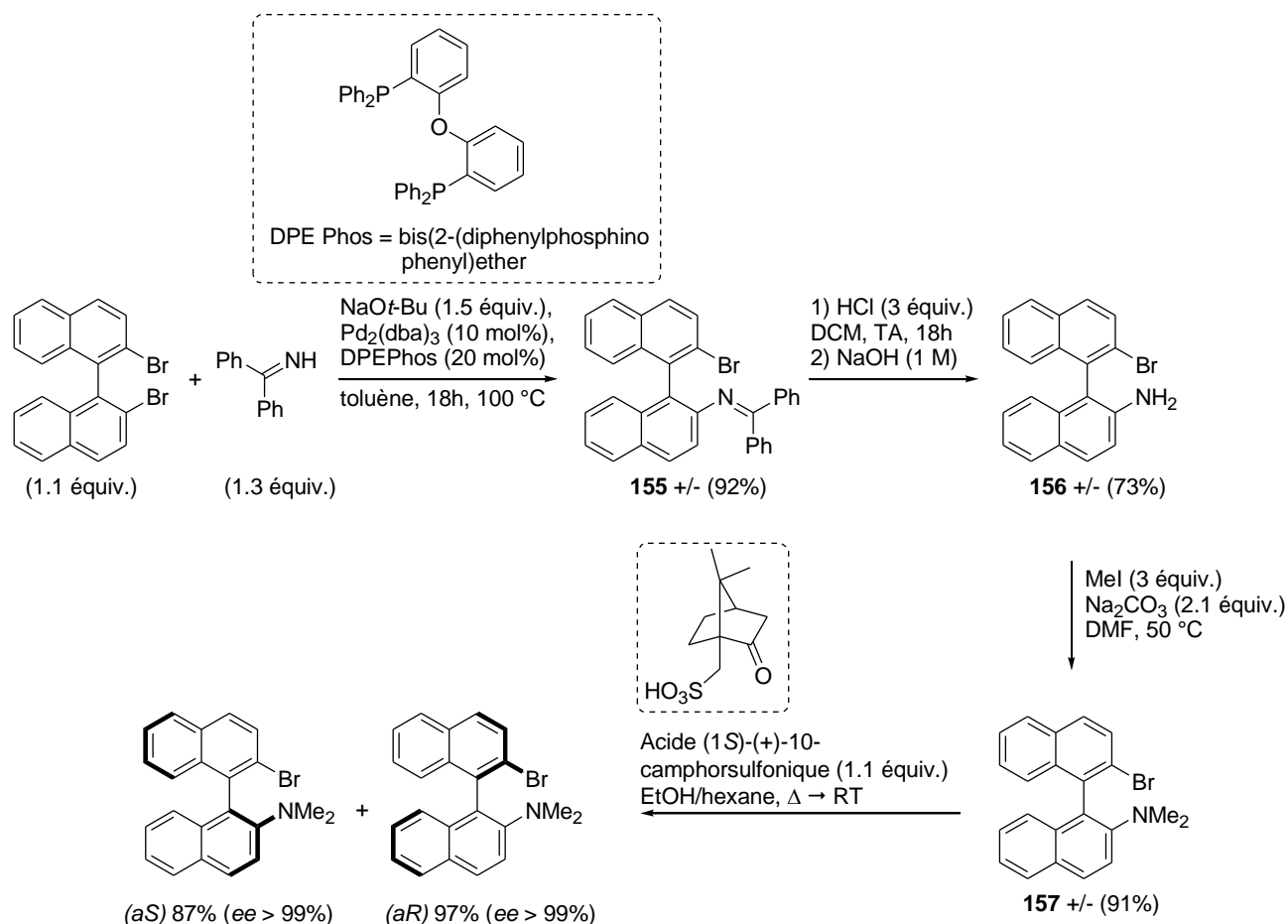


Schéma 165. Synthèse du (+/-)-2-*N,N*-diméthylamino-2'-bromo-1,1'-binaphthyle et dédoublement du bromobinaphthyl 157

La synthèse de plusieurs dialkylphosphines a été réalisée au laboratoire à partir du composé (*aR*) par un échange halogène métal par action du *n*-BuLi puis substitution nucléophile sur le bromure de phosphine adéquat (Schéma 166).

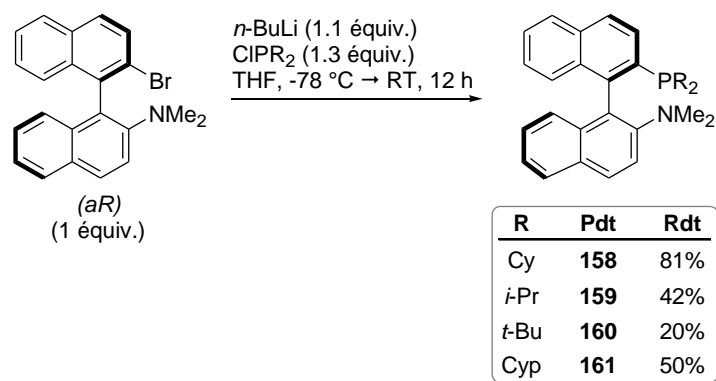


Schéma 166. Synthèse des différentes phosphines chirales dérivées de la DavePhos

## 6.1.2 Evaluation des phosphines sur des substrats modèles

Afin d'évaluer l'efficacité des phosphines synthétisées précédemment, nous avons choisi d'utiliser l'*o*-bromochlorobenzène qui donne de bons rendements en version racémique et qui permet la réalisation de la réaction à température ambiante, et l'isobutyrate de *tert*-butyle comme ester, qui permet de s'affranchir des réactions secondaires de condensation de Claisen et donne ainsi accès à des réactions plus propres. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 23. Lorsque le phosphore est substitué par des groupements *tert*-butyles, la réaction ne fonctionne pas (entrée 1). C'est également ce qu'on avait pu observer avec JohnPhos en série racémique. En ce qui concerne le groupement cyclopentyle et de façon surprenante, l'excès obtenu est modeste (entrée 2). Si le groupement R est *i*-propyle (entrée 3) ou cyclohexyle (entrée 4) les excès énantiomériques obtenus sont comparables et de l'ordre de 50 %. Cependant la proportion de produit  $\alpha$ -arylé est plus importante dans le cas de l'*i*-propyle et l'excès légèrement meilleur dans le cas du cyclohexyle, c'est donc cette phosphine qui sera choisie pour le reste de l'étude. Les excès ont été mesurés ici par HPLC chirale après réduction de l'ester en alcool pour obtenir une meilleure séparation (paragraphe 6.3, page 208).

 Tableau 23. Optimisation de la phosphine dans la réaction de  $\beta$ -arylation asymétrique

Entrée	R	e.r. <sup>b</sup>	$\alpha$ / $\beta$ GC (%) <sup>a</sup>
1	<i>t</i> -Bu (160)	Pas de réaction	
2	Cyp (161)	58 / 42	3 / <b>97</b>
3	<i>i</i> -Pr (159)	74 / 26	9 / <b>91</b>
4	Cy (158)	75 / 25	6 / <b>94</b>

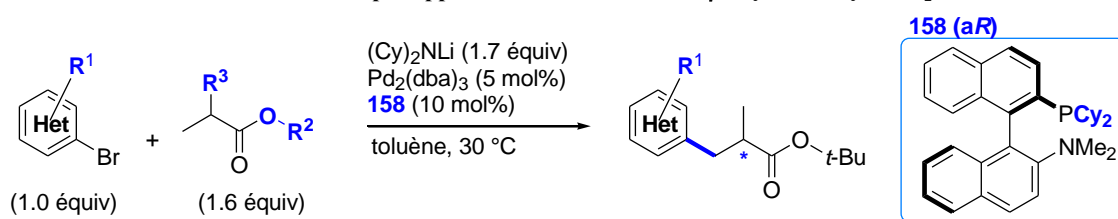
<sup>a</sup> Proportions déterminées par GCMS à partir de l'aire des pics.

<sup>b</sup> Le e.r. est déterminé grâce au ratio de l'aire des pics obtenue après séparation des deux énantiomères par HPLC chirale sur colonne chiralpak AD

## 6.2 Champ d'application

Nous avons ensuite fait varier la nature de l'électrophile tout en conservant comme ester l'isobutyrate de *tert*-butyle. Les rendements obtenus sont satisfaisants et du même ordre de grandeur que ceux obtenus en version racémique. Les ratios énantiomériques sont compris entre 67/33 et 77/23 ce qui donne des excès modérés de 34 à 54 % mais prometteurs. Le catalyseur est formé *in situ* à partir de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  et de la phosphine *aR* analogue de la DavePhos (**158**) décrite au paragraphe précédent. La réaction fonctionne sur des bromures d'aryles substitués en position *ortho* (Tableau 24, entrée 1 à 3), mais également sur des hétérocycles tels que le 2-chlorothiophène (entrée 4) ou sur un noyau furane (entrée 5). Pour ce qui est du noyau furane, la réaction est réalisée sur le 5-chloro-2-furaldéhyde protégé en acétal. L'acétal est déprotégé pendant le traitement de la réaction pour donner l'aldéhyde, le rendement de 82% est donc le rendement sur les deux étapes de  $\beta$ -arylation et déprotection. L'acide aminé ne donne malheureusement pas d'excès énantiomérique.

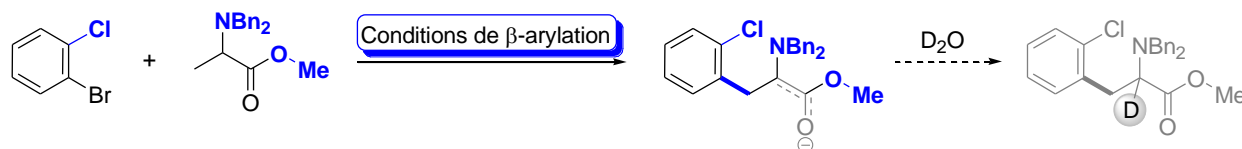
Tableau 24. Champ d'application de la réaction de  $\beta$ -arylation asymétrique



Entrée	Electrophile	Ester	Temp.	Temps	<i>e.r.</i>	$\alpha / \beta$ GC (%) <sup>a</sup>	Pdt	Rdt (%)
1			30 °C	2.5 h	75 / 25	6 / <b>94</b>	<b>162</b>	69%
2			35 °C	1.5 h	76 / 25	$\beta > 99$	<b>163</b>	55%
3			30 °C	3 h	75 / 25	$\beta > 99$	<b>164</b>	70%
4			70 °C	1.5 h	67 / 33	$\beta > 99$	<b>165</b>	63%
5			50 °C	45 min	n.d.	$\beta > 95$	<b>166</b>	82% (2 étapes)
6			50 °C	3.75 h	50 / 50	$\beta > 99$	<b>167</b>	77%

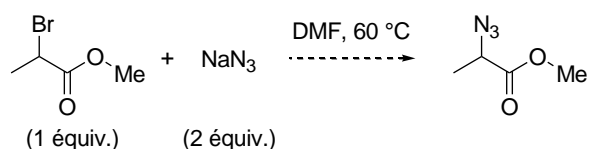
<sup>a</sup> Proportions déterminées par GCMS à partir de l'aire des pics

Afin d'expliquer l'absence d'énantiosélectivité sur l'acide aminé, deux hypothèses sont possibles. Ce substrat est le seul possédant un groupement encombré sur une des chaînes de l'ester pouvant présenter un effet mismatch avec le ligand chiral. Cependant l' $\alpha_D$  mesuré et la séparation des énantiomères par HPLC chirale montrent tous deux un *ee* nul. Dans le cas où l'on serait en présence d'un simple effet de l'encombrement stérique du groupement amine dibenzylé, on devrait probablement être en mesure d'observer une légère différenciation entre les deux énantiomères caractérisée par un *ee* très faible. Le fait d'avoir un *ee* nul laisse penser que le produit final est sous sa forme d'énolate. Il est en effet possible que le proton  $\alpha$  de l'acide aminé  $\beta$ -arylé soit suffisamment acide pour être arraché par l'excès de base ou d'énolate de départ. Cette hypothèse pourrait être vérifiée en réalisant le traitement de la réaction en présence d'un solvant deutéré et en analysant le produit obtenu en RMN  $^1\text{H}$  et  $^2\text{H}$ .



**Schéma 167.** Expérience permettant de comprendre la raison de l'absence d'énantiosélectivité obtenue pour l'acide aminé

Dans le cas où l'encombrement stérique du groupement dibenzyle serait responsable de l'excès énantiomérique nul, il faudrait envisager l'introduction d'un groupement azoté plus petit comme par exemple un azoture.<sup>178</sup>



**Équation 49.** Formation d'un ester  $\alpha$ -azide

Ce groupement pourrait nous permettre de résoudre le problème de déprotection de l'amine que nous avons rencontré avec les groupements benzyles (cf. paragraphe 4.2.1.3, page 178). Dans le cas de l'azoture la réduction par la méthode de Staudinger devrait être plus aisée.

<sup>178</sup> A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8919-8927



### 6.3 Détermination des excès énantiomériques et de la stéréochimie

Plusieurs méthodes ont été testées dans le but de déterminer l'excès énantiomérique des produits obtenus puisque l'HPLC chirale sur colonne chiralpak AD (seule colonne disponible au laboratoire) n'a fonctionné que pour certains substrats comme les substrats fluoré **164** et chloré **162**. Toutefois la résolution obtenue par HPLC est meilleure lorsque ces esters  $\beta$ -arylés sont réduits en alcools car ceux-ci sont plus polaires. Malheureusement, tous les autres produits, même réduits en alcools, ne sont pas séparables dans ces conditions.

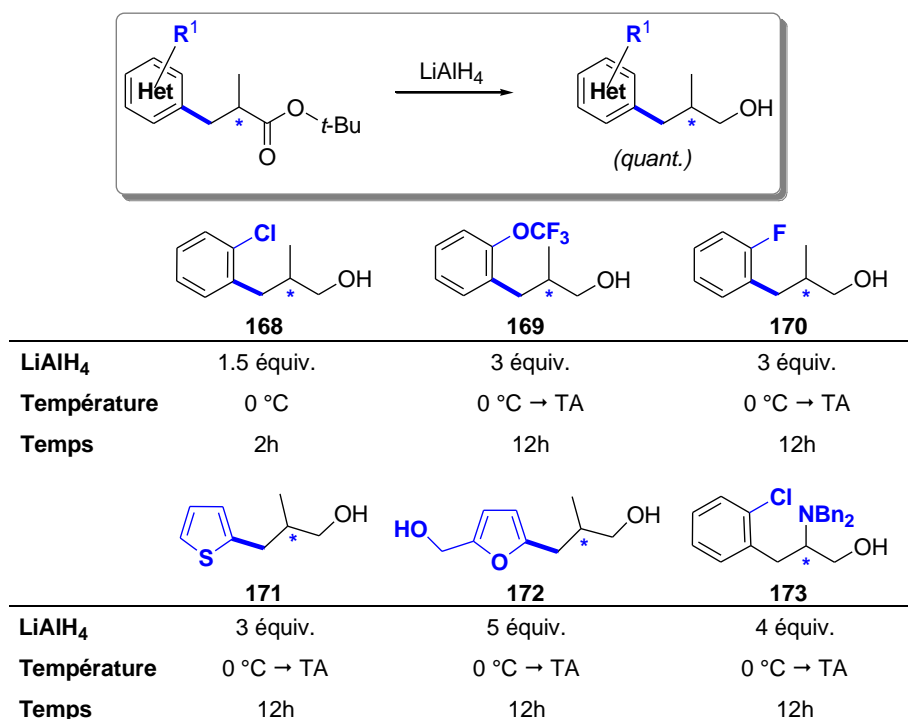


Schéma 168. Conditions réactionnelles utilisées pour la réduction des esters énantiométrisés en alcools

Nous avons également tenté une séparation par GC chirale (colonne comportant des cyclodextrines  $\beta$ ) sur les 6 esters et sur les 6 alcools correspondants, sans succès. La méthode la plus générale, s'avère être l'utilisation de l'ester de Mosher. Les alcools formés précédemment (Schéma 168) ont été estérifiés en présence de (*R*)-(-)-MTPACl pour former l'ester de Mosher (*S*) correspondant. L'expérience est réalisée sur 1 mg d'alcool, directement dans le chloroforme deutéré.

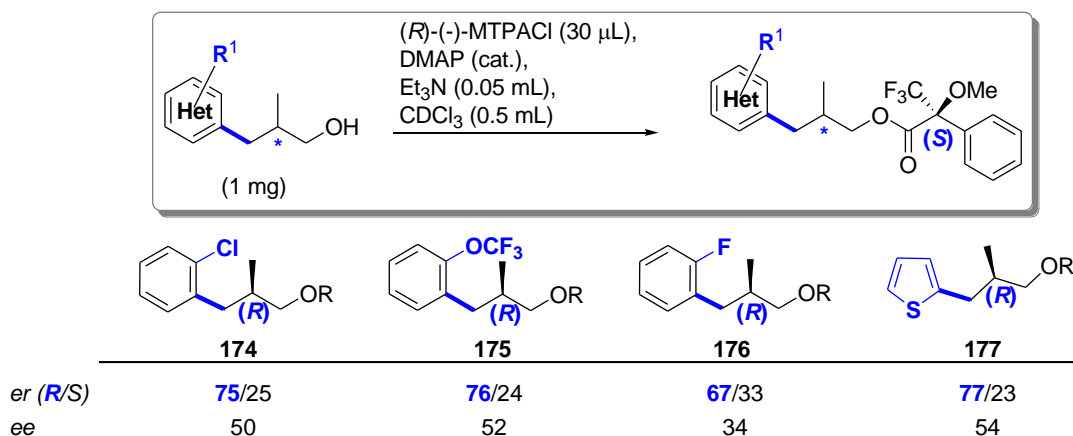


Schéma 169. Conditions réactionnelles utilisées pour former l'ester de Mosher, et évaluation des excès énantiomériques

La configuration absolue a ensuite été attribuée en accord avec la stratégie développée dans la littérature<sup>179</sup> pour déterminer la configuration d'alcools primaires chiraux possédant un groupement méthyle en  $\beta$  de l'alcool. La configuration est déterminée en considérant la différence de déplacement chimique entre les deux protons diastéréotopes en  $\alpha$  de l'alcool ( $\Delta\delta = \delta_{\text{low}} - \delta_{\text{high}}$ ) (Schéma 170). Lorsque l'ester de Mosher est (S), si les deux hydrogènes  $\alpha$  représentent deux signaux bien définis ( $\Delta\delta > 0.1$  ppm) le carbone  $\beta$  est S. Au contraire, si les deux hydrogènes se rapprochent jusqu'à être idéalement confondus en un seul signal, le carbone  $\beta$  est R et vice versa si l'on utilise l'ester de Mosher (R).

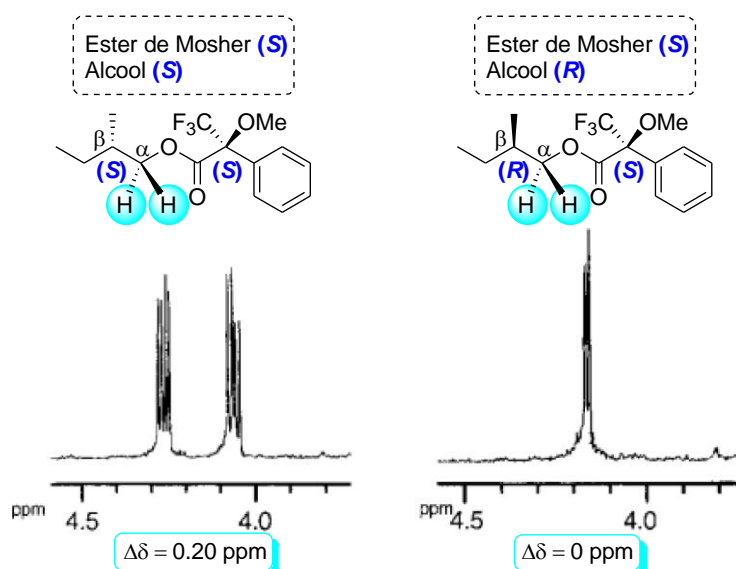


Schéma 170. Détermination de la configuration absolue grâce à l'interprétation

<sup>179</sup> M. Tsuda, Y. Toriyabe, T. Endo, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 448-451

des spectres RMN  $^1\text{H}$  des esters de Mosher

Dans notre cas, l'esther de Mosher est (*S*). Pour tous les spectres des produits énantiomériques, c'est le signal avec un  $\Delta\delta$  nul qui augmente en intensité par rapport au spectre obtenu à partir de l'alcool racémique (Schéma 171). On peut en déduire que l'énantiomère majoritaire obtenu par réaction de  $\beta$ -arylation avec l'équivalent chiral (*aR*) de la DavePhos est le *R*.

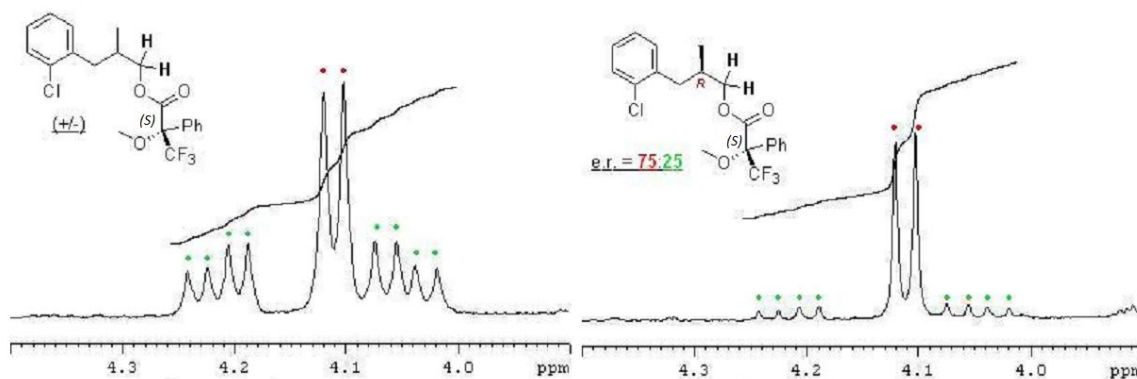


Schéma 171. Détermination de la configuration absolue grâce à l'interprétation des spectres RMN  $^1\text{H}$  des esters de Mosher

L'excès énantiomérique est mesuré en comparant le spectre obtenu en RMN  $^1\text{H}$  de l'esther racémique et celui de l'esther énantiomériquement enrichi et en soustrayant certains signaux sur ces deux spectres. Comme indiqué sur le Schéma 172.

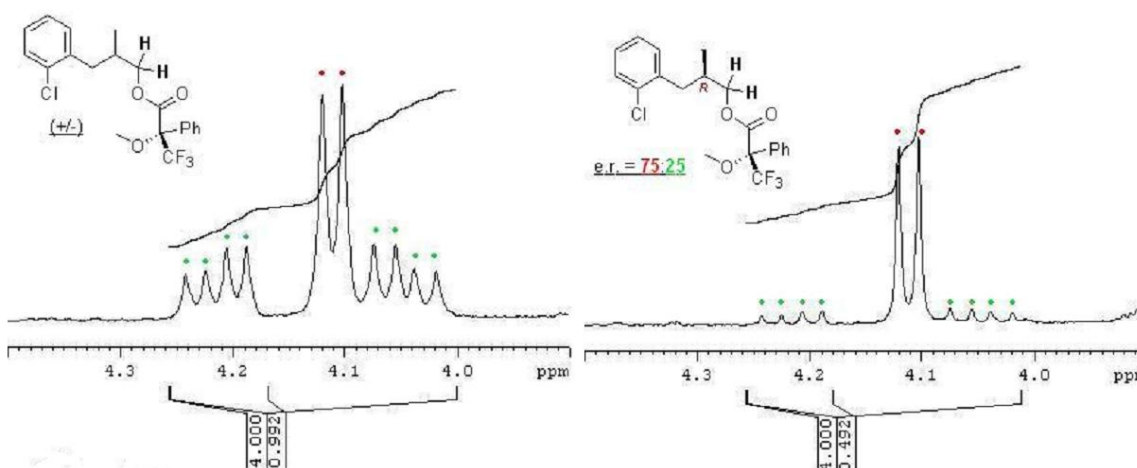
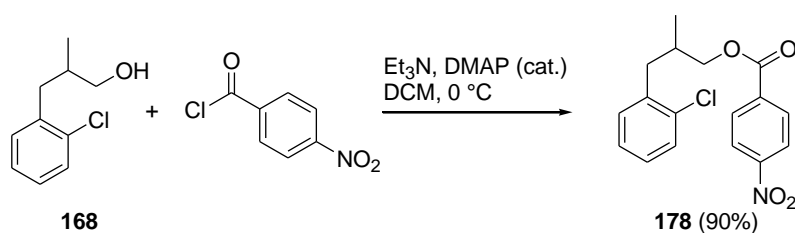


Schéma 172. Détermination de l'excès énantiomérique grâce à l'interprétation des spectres RMN  $^1\text{H}$  des esters de Mosher

L'excès est calculé de la manière suivante  $0.492/0.992 = 0.496$  soit  $ee = 50\%$  ce qui correspond aussi à la valeur mesurée en HPLC.

Nous avons cherché à confirmer ce résultat en obtenant la structure de l'énantiomère majoritaire par diffraction des rayons X. Pour cela nous avons réalisé la synthèse de l'ester de *para*-nitrophényl à partir de l'alcool **168** (Équation 50). Malheureusement, nous avons obtenu le produit **178** sous forme d'une huile que nous ne sommes pas parvenue à cristalliser.



Équation 50. Synthèse de l'ester de *para*-nitrophényl pour réaliser des essais de cristallisation

## 6.4 Autres phosphines chirales utilisées en $\alpha$ -arylation asymétrique

Les  $\alpha$ -arylations sont propices à la construction de centres quaternaires stéréogènes. Le produit final étant sous forme d'énolate, la formation de centres stéréogènes secondaires ou tertiaires n'est pas envisageable. Les motifs chiraux comportant un substituant aromatique en position  $\alpha$  d'un groupement électroattracteur ou d'un analogue sont des structures présentes dans de nombreux intermédiaires de synthèse de produits biologiquement actifs. Un exemple pionnier a été illustré lors de la synthèse de la physovenine qui comprend une étape clef d'arylation énantiosélective en  $\alpha$  d'un amide par le groupe de Tony Zhang (Schéma 173).<sup>180</sup> Cette molécule appartient à une famille de composés montrant de bonnes propriétés pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

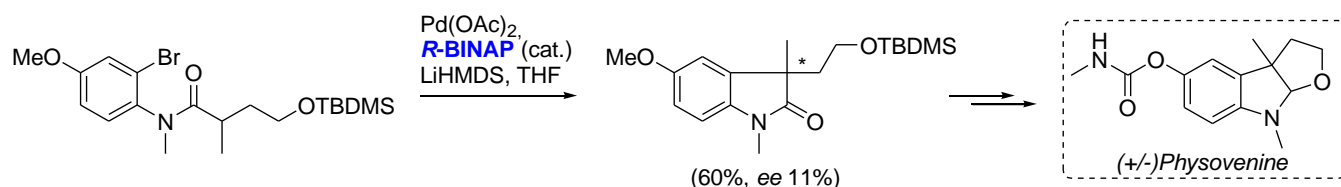


Schéma 173.  $\alpha$ -Arylation énantiosélective lors de la synthèse totale de la Physovenine (Zhang *et coll.*)

<sup>180</sup> T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1363-1365

Le groupe de Stephen Buchwald a utilisé des ligands de type binaphtyles (Figure 24) pour permettre l'arylation énantiosélective de cétones.<sup>181</sup> Les binaphtyles modifiés, qui ont déjà été utilisés pour des réactions de couplages asymétriques de Suzuki ont permis d'obtenir de très bons *ee* et d'abaisser la charge catalytique à 1 mol% en  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .<sup>176</sup>

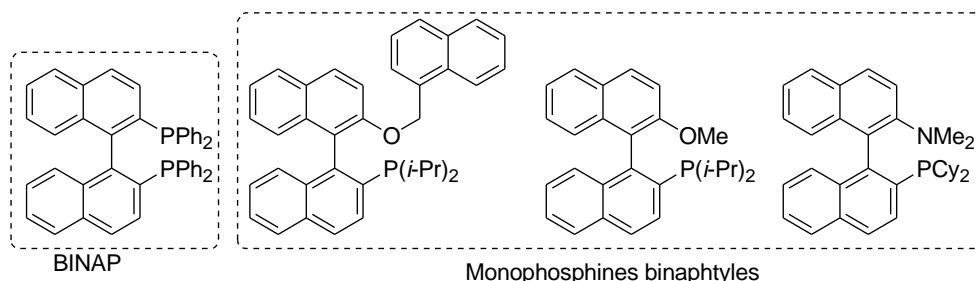


Figure 24. Phosphines binaphtyles utilisées en  $\alpha$ -arylation énantiosélective

John Hartwig *et coll.* ont mis en réaction le difluorophos pour l'arylation énantiosélective de cétones.<sup>182</sup>

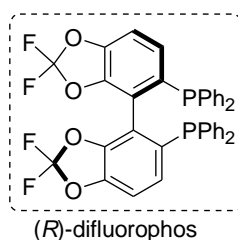


Figure 25. Phosphine biarylique utilisée en  $\alpha$ -arylation énantiosélective

Les ligands carbéniques offrent également la possibilité de réaliser des arylations de manière énantiosélective. Le groupe de John Hartwig a rapporté notamment l'utilisation de tels ligands lors de la synthèse d'oxindoles chiraux.<sup>158</sup> D'autres groupes ont alors suivi cet exemple comme le groupe de Peter Kündig qui a obtenu de très bons *ee* d'environ 90%,<sup>183</sup> ou le groupe de Frank Glorius qui obtient des résultats excellents (*ee* > 90%)<sup>184</sup> (Figure 26).

<sup>181</sup> J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918-1919

<sup>182</sup> X. Liao, Z. Weng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 195-200

<sup>183</sup> Y.-X. Jia, M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2008**, 4040-4042 ; E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y.-X. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484-8487

<sup>184</sup> S. Würtz, C. Lohre, R. Frühlich, K. Bergander, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344-8345

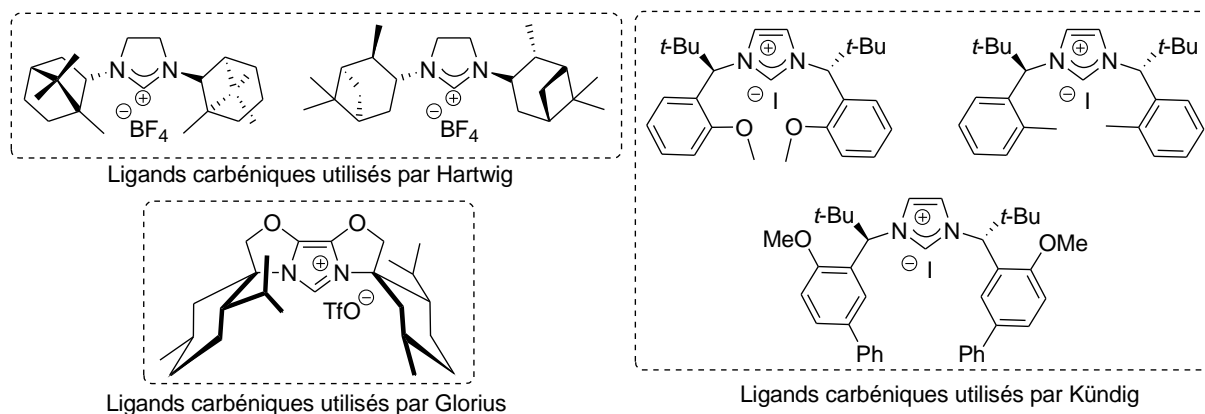


Figure 26. Ligands carbéniques utilisés en  $\alpha$ -arylation énantiosélective

Enfin, lors d'arylations énantiosélectives d'aldéhydes, Stephen Buchwald *et coll.* ont utilisé un ligand chiral de type phosphine-oxazoline (Figure 27) donnant des excès supérieurs à 90%.<sup>185</sup>

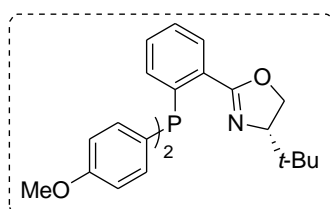


Figure 27. Ligand de type oxazolidine utilisé en  $\alpha$ -arylation énantiosélective

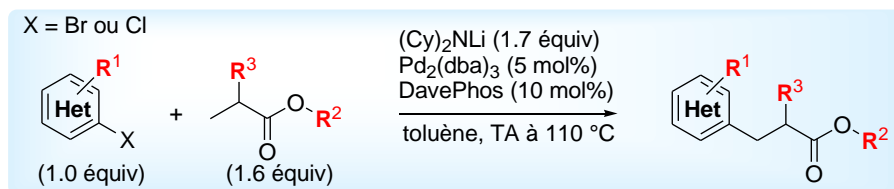
Ces ligands utilisés en  $\alpha$ -arylation représentent de bons candidats pour être testés pour notre réaction de  $\beta$ -arylation énantiosélective et seront évalués dans les travaux futurs du laboratoire.

## 7 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'étude menée lors de ces travaux de thèse nous a permis de mettre à jour une nouvelle réaction de fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H, catalysée par le palladium et permettant l'arylation d'esters en position  $\beta$  par un mécanisme original. En effet, les exemples présentés dans la littérature donnant accès à ce genre de structures impliquent la participation d'un groupement directeur qui coordine le métal et induit la fonctionnalisation sur la position voulue. La méthodologie que nous proposons se rapproche formellement de celle de l' $\alpha$ -arylation puisque le mécanisme mis en jeu repose sur la formation d'un

<sup>185</sup> J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8108-8111

énolate de palladium. Notre procédure implique un réarrangement de l'énolate de palladium intermédiaire *via*  $\beta$ -H élimination, rotation de la double liaison, insertion d'hydrure, et élimination réductrice pour conduire au produit  $\beta$ -arylé (Équation 51).



Équation 51. Réaction de  $\beta$ -arylation mise au point au laboratoire

La méthodologie a fait l'objet d'une optimisation minutieuse et plusieurs points concernant le déroulement de la réaction ont été étudiés.

- Le mécanisme que nous proposons est appuyé par des calculs DFT réalisés en collaboration avec Christos Kefalidis et Eric Clot de l'Université de Montpellier.
- Notre stratégie permet le couplage d'esters simples et commerciaux avec des halogénures d'aryles contenant un groupement électronégatif en position *ortho* donnant ainsi accès à des intermédiaires de synthèse intéressants tels qu'un analogue de la phénylalanine.
- Les conditions réactionnelles élaborées et optimisées sont dans l'ensemble assez douces, la plupart des réactions pouvant s'effectuer à température ambiante.
- Nous avons également réalisé une première étude visant à développer une version énantiosélective de notre réaction et les résultats obtenus sont prometteurs.

L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une publication (*Angew. Chem. Int. Ed. VIP*),<sup>186</sup> et ces premiers résultats ont ouvert de nombreuses voies d'investigations possibles visant à étendre le champ d'application de la réaction, à améliorer l'efficacité des conditions réactionnelles ou à contrôler davantage la sélectivité en faveur du produit désiré.

Il serait en effet intéressant de généraliser la méthodologie à d'autres électrophiles en commençant par développer des conditions permettant d'améliorer la sélectivité  $\beta$ - versus  $\alpha$ -arylation sur des substrats qui fournissent des mélanges dans les conditions actuelles, en jouant sur la phosphine par exemple (Schéma 174).

<sup>186</sup> A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261-7265

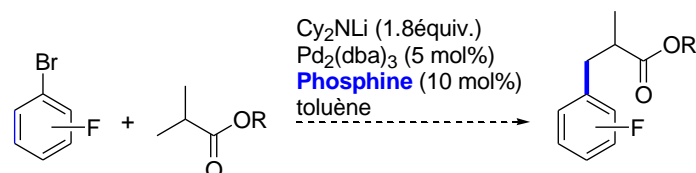


Schéma 174. Perspectives – variation de la phosphine pour augmenter la proportion de  $\beta$ -arylation quelle que soit la position du groupement électronégatif sur l'aromatique

Une autre perspective serait de pouvoir engager dans la réaction d'autres espèces énolisables (cétones, aldéhydes, amides), en s'inspirant des conditions réactionnelles déjà mises au point pour ces substrats en  $\alpha$ -arylation (Schéma 175).

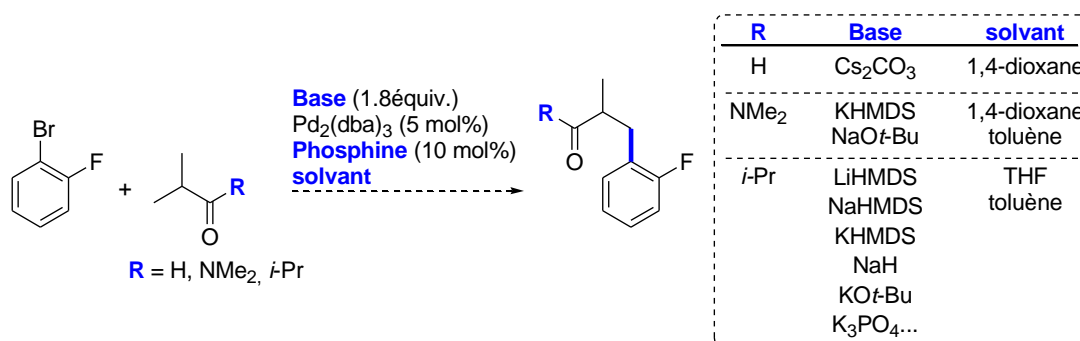


Schéma 175. Perspectives - variation des conditions réactionnelles pour réaliser la réaction de  $\beta$ -arylation sur d'autres espèces énolisables

Les premiers excès énantiomériques obtenus en  $\beta$ -arylation d'esters sont très encourageants, et nous envisageons d'utiliser d'autres ligands chiraux tels que des ligands carbéniques qui donnent d'excellents résultats en  $\alpha$ -arylation pour améliorer les énantiosélectivités (paragraphe 6.4).

Comme nous avons pu le voir, les esters possédant des chaînes alkyles longues conduisent potentiellement à de la  $\gamma$ -arylation. Il s'avère primordial de confirmer ce résultat, et, dans le cas où l'hypothèse serait vérifiée, de développer des substrats favorisant ce processus en substituant la position  $\beta$  par des groupements méthyles par exemple, comme c'est le cas pour la valine (Schéma 176).

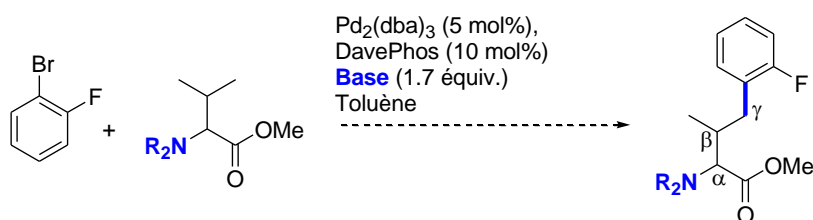


Schéma 176. Perspectives – mise en réaction de la valine protégée pour favoriser la  $\gamma$ -arylation



L'emploi d'acides aminés dans la réaction de  $\beta$ -arylation nécessite d'ailleurs une optimisation tant pour le groupement protecteur de l'amine que pour la version énantiosélective. Pour cela on pourrait s'inspirer des conditions développées par le groupe de John Hartwig<sup>152</sup> et qui permettent l'arylation d'azalactones en présence d'une base faible (Schéma 177).

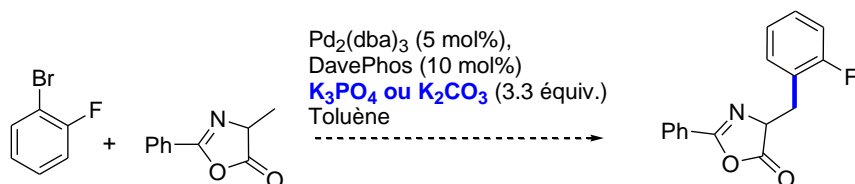


Schéma 177. Perspectives – mise en réaction d'azalactones

Les travaux portant sur la réaction de  $\beta$ -arylation vont se poursuivre au sein du laboratoire par le biais d'un doctorat et d'un stage post-doctoral.

## **Conclusion Générale**

---

## CONCLUSION GENERALE

---

Dans la continuité des travaux menés précédemment au laboratoire, permettant la synthèse de benzocyclobutènes grâce à un système catalytique basé sur une combinaison de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de (*t*-Bu)<sub>3</sub>P•HBF<sub>4</sub>, une extension de la méthodologie à des composés non aromatiques a été évaluée. Plusieurs substrats ont été synthétisés, cycliques, acycliques, carbonés ou possédant des hétéroatomes pour être ensuite placés dans les conditions de la réaction d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H, dans le but d'induire la formation du cyclobutène ou du cyclobutane désiré. Il s'avère premièrement que l'accès aux substrats de départ n'est pas aisé, et il apparaît en deuxième lieu que la formation de cycles à 4 chaînons ne constitue probablement pas la meilleure approche pour réaliser l'activation C(sp<sup>3</sup>)-H sur des composés non aromatiques. En effet, le processus n'est pas sélectif et de nombreux produits secondaires sont obtenus par électrocyclisations ou réarrangements suite à l'ouverture du palladacycle intermédiaire. Ainsi, la formation de cycles à 5 chaînons constitue une approche plus prometteuse notamment en ce qui concerne la synthèse des substrats de départ, et des travaux ont déjà été initiés dans ce sens au laboratoire.

Dans un deuxième temps, nos travaux ont permis de mettre à jour une nouvelle réaction de fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H catalysée par le palladium permettant l'arylation d'esters en position β par un mécanisme original. En effet, cette méthodologie est inspirée des α-arylations et repose sur un réarrangement de l'énolate de palladium intermédiaire alors que les autres β-arylations de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées décrites dans la littérature utilisent toutes un groupement directeur. Par rapport aux autres méthodes, celle-ci présente plusieurs avantages, notamment une haute sélectivité mono- vs poly-arylation et des conditions réactionnelles plus douces. Nos investigations ont porté en premier lieu sur l'optimisation complète de cette réaction et ont permis de définir la base, le solvant et le système catalytique optimaux ainsi que les proportions idéales d'énolate et d'halogénure d'aryle : halogénure d'aryle (1 équiv.), ester (1.6 équiv.), Cy<sub>2</sub>NLi (1.7 équiv.) et Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mol%), DavePhos (10 mol%) dans le toluène. Le champ d'application ainsi que les limites de la réaction ont été déterminés en étudiant la réactivité de substrats variés. La stratégie mise au point permet le couplage, dans des conditions douces, d'esters simples et commerciaux avec des halogénures (bromures ou chlorures) d'aryles contenant un groupement électronégatif en position *ortho* ou avec certains hétérocycles (thiophène, furane, fluoropyridine) donnant ainsi accès à des intermédiaires de synthèse intéressants tels qu'un analogue de la phénylalanine. Des expériences ont ensuite été menées afin de mieux appréhender le mécanisme de la réaction. Un cycle catalytique est proposé et celui-ci est appuyé par des calculs DFT (Dr. C. Kefalidis et Dr. E. Clot). Notre procédure implique un réarrangement de l'énolate de palladium intermédiaire *via* β-H élimination, rotation de la double

liaison, insertion d'hydrure, et élimination réductrice pour conduire au produit  $\beta$ -arylé. Les études montrent également que l'espèce catalytique mise en jeu fait appel à un complexe monophosphine-palladium. Une première version énantiosélective prometteuse de la réaction a été développée en utilisant le ligand binaphtyle dérivé directement de la DavePhos (*ee* de l'ordre de 50%). Ces premiers résultats ont ouvert de nombreuses voies d'investigations possibles visant à étendre le champ d'application de la réaction, en généralisant par exemple la méthodologie à d'autres électrophiles et d'autres espèces énolisables, ou encore en testant d'autres ligands (NHC par exemple) pour améliorer les sélectivités  $\beta/\alpha$  et les excès énantiomériques obtenus.

## **Partie Expérimentale**

---

# PARTIE EXPERIMENTALE

---

## 1 GENERAL CONSIDERATIONS

---

Reactions were performed using oven-dried glassware under a positive pressure of argon and monitored by thin layer chromatography (TLC, Analtech 1000  $\mu\text{m}$  or 250 $\mu\text{m}$ ) or by GC/MS on a Shimadzu QP2010 GCMS apparatus, with simultaneous double injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI). TLC plates were visualized by exposure to UV light (254 or 365 nm) or revealed using vaniline or  $\text{KMnO}_4$ .

All commercially available chemicals were used without further purification unless otherwise specified. All the bases, phosphines and palladium source ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) were stored in a glovebox. HPLC grade solvents were freshly distilled from the appropriate drying agents (THF, dioxane, diethylether : sodium / benzophenone ketyl / nitrogen (g) ; toluene : sodium / nitrogen (g) ; methanol, ethanol : Mg /  $\text{CaH}_2$  / argon (g) ; DCM :  $\text{CaH}_2$  ; acetone :  $\text{CaSO}_4$  / argon (g) ; (*i*-Pr) $_2\text{NH}$ , pyridine,  $\text{Et}_3\text{N}$  :  $\text{CaH}_2$  / argon (g)) prior to use.

Flash column chromatography and preparative thin-layer chromatography were performed using normal phase silica gel (40-63  $\mu\text{m}$ , and 1000  $\mu\text{m}$  respectively).

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^2\text{D}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were recorded on a Bruker at 400.0, 100.6, 282.4, 61.2 and 121.5 MHz respectively. Chemical shifts ( $\delta$ ) are quoted in parts per million (ppm) and are reported relative to chloroform for  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta = 7.26$  ppm) and for  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta = 77.16$  ppm) unless otherwise specified.  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were calibrated with  $\text{CCl}_3\text{F}$  as external reference. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, spt = septuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration.

Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR and are reported in reciprocal centimeters ( $\text{cm}^{-1}$ ).

High resolution mass spectra were measured on a Thermofinnigan mat 95xL under chemical ionization (CI), electronic impact (EI) or electron spray ionization (ESI) mode.

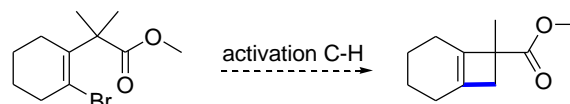
HPLC analyses were performed on a Shimadzu LC-6A using Chiralpak AD (0.46 cm  $\times$  20 cm), with a UV detector (225 nm).

$[\alpha]_D^{22}$  were measured on Perkin-Elmer 241 polarimeter using Na lamp 589 nm.

Melting points were obtained on a Büchi melting point apparatus and are uncorrected.

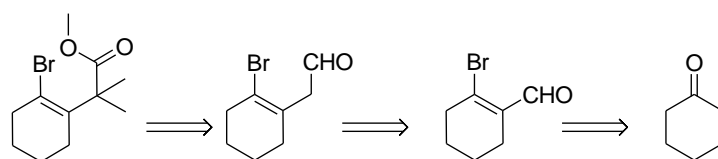
## 2 C-H ACTIVATION - SUBSTRATES SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA

### 2.1 First approach

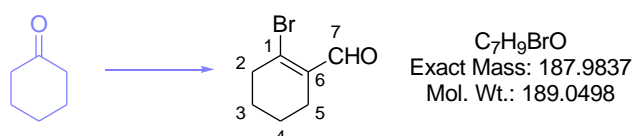


#### 2.1.1 Substrates synthesis

##### 2.1.1.1 Path 1



#### 1 2-Bromo-cyclohex-1-enecarbaldehyde



$POBr_3$  (17 g, 60 mmol, 3 equiv.) was weighted out in round bottomed flask, and was then diluted with 80 ml of distilled DCM. The round bottomed flask was then fitted with a condenser, put under an argon atmosphere and cooled down to 0 °C before adding DMF (4.64 ml, 60 mmol, 3 equiv.). A white thick precipitate was then observed and the resulting mixture was refluxed for 15 min. After this time, cyclohexanone (2.07 ml, 20 mmol, 1.0 equiv.) was added. The mixture was further refluxed for 19 h. The mixture was then put in a conical flask and cooled down to 0 °C before adding water (30-40 ml) and ice. Solid  $K_2CO_3$  was added with stirring until pH neutral. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 30 ml). The organic layers were combined, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (95 / 5) as eluent to afford the desired product **1** in 67%

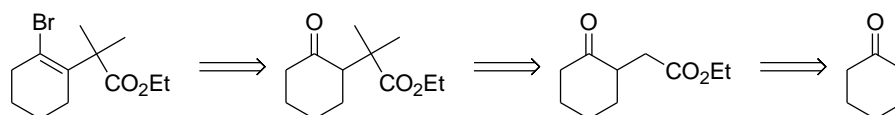
yield (2.55 g, 13 mmol) as a pale oil. The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>187</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.66-1.79 (m, 4H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 2.25-2.29 (m, 2H, H<sub>5</sub> or H<sub>2</sub>), 2.72-2.77 (m, 2H, H<sub>5</sub> or H<sub>2</sub>), 10.01 (s, 1H, H<sub>7</sub>)

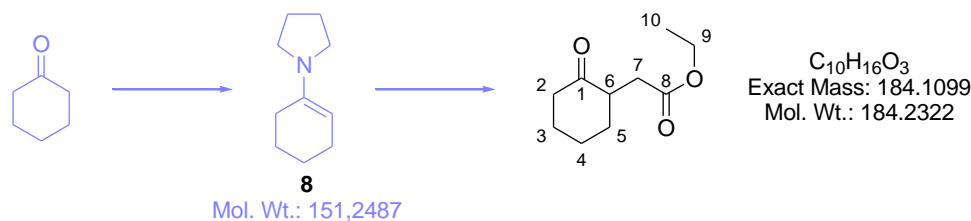
<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 21.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 135.1 (C, C<sub>1</sub>), 143.4 (C, C<sub>6</sub>), 193.4 (CHO, C<sub>7</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 180 °C at 8 °C/min then 180 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.0 min (m/z : 188 [M<sup>+</sup>])

### 2.1.1.2 Path.2



## 6 (2-Oxo-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester



A mixture of cyclohexanone (0.53 ml, 5.09 mmol, 1.00 equiv.) and pyrrolidine (0.43 ml, 5.20 mmol, 1.02 equiv.) in dry toluene was refluxed with 4Å molecular sieves for 6 h. The reaction was monitored by GCMS. After this time, the reaction mixture was cooled down to RT and then evaporated under vacuum to afford the reaction crude which was used directly in the next step without further purification.

GCMS of **8** (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 8.5 min (m/z : 151 [M<sup>+</sup>])

<sup>187</sup> C.-M. Park *et al.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6902-6915



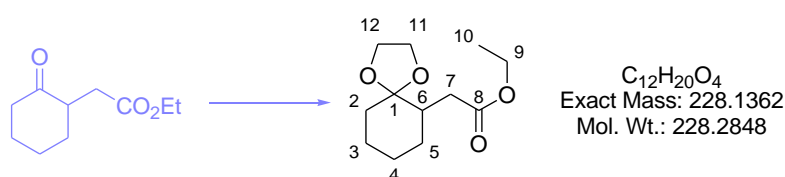
The crude mixture (5.09 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dry toluene (5 ml) and was then added with bromo-acetic acid ethyl ester (0.58 ml, 5.24 mmol, 1.03 equiv.) and was then refluxed overnight. After this time, water (5 ml) was added and the reaction mixture was further refluxed for 4 h. The crude was then partitioned between water (20 ml) and EtOAc (20 ml). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 20 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. Residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (2/98) as eluent to afford the desired product in 60% yield (560 mg, 3.0 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>188</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.11 (t, *J* = 9.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.30 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.40-1.77 (m, 4H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 1.96-2.06 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.22-2.27 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.56-2.65 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.70-2.81 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.95-4.02 (m, 2H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>Aliph</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>Aliph</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>Aliph</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>Aliph</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 46.9 (CH, C<sub>6</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 172.3 (C, C<sub>8</sub>), 210.7 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.6 min (m/z : 184 [M<sup>+</sup>])

## 9 (1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-acetic acid ethyl ester



A solution of (2-oxo-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester **6** (713 mg, 3.87 mmol, 1.0 equiv.), ethane-1,2-diol (1.08 ml, 19.35 mmol, 5 equiv.) and pyridinium tosylate (*PPTS*) (291 mg, 1.16 mmol, 0.3 equiv.) in 17 ml of distilled toluene was refluxed using a *Dean-Stark* apparatus until the reaction was completed (7 h ; GCMS monitoring). After evaporating the solvent under vacuum the residue was dissolved in 30 ml of diethylether and the solution was consecutively washed with water (30 ml), with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (30 ml) and with brine (30 ml). The organic layer was dried over

<sup>188</sup> T. Tsuda, H. satomi, T. Hayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 439-443

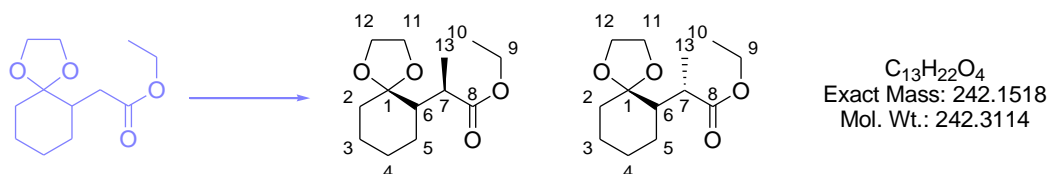
MgSO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was removed under vacuum to give 96% (853mg, 3.7 mmol) of sufficiently pure product **9** (colourless oil) for the next step. The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>189</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.28-1.52 (m, 4H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 1.58-1.69 (m, 2H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 1.72-1.82 (m, 2H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 2.05 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.10-2.22 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.55 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.93-3.89 (m, 4H, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>aliph</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>aliph</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>aliph</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>aliph</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>aliph</sub>), 41.6 (CH, C<sub>6</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 109.7 (C, C<sub>1</sub>), 173.2 (C, C<sub>8</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.3 min (m/z : 228 [M<sup>+</sup>])

### 10 and 11      2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-acetic acid ethyl ester **9** (300 mg, 1.31 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry THF (10 ml) and cooled down to 0 °C under an argon atmosphere before adding LiHMDS (1.06 M solution in THF) (3.70 ml, 3.93 mmol, 3.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h. After this time methyl iodide was added (0.24 ml, 3.93 mmol, 3.0 equiv.) and the mixture was stirred from 0 °C to RT overnight. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with diethylether (3 × 20 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum to afford the monoalkylated product quantitatively.

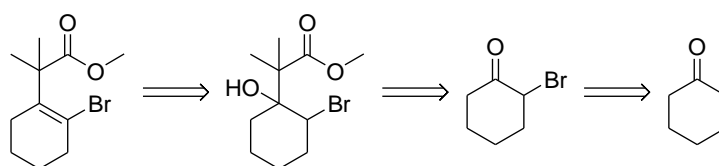
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H(**10**) or 3H(**11**), H<sub>13</sub>), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H(**10**) or 3H(**11**), H<sub>13</sub>), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H(**10**) and 3H(**11**), H<sub>10</sub>), 1.24-1.45 (m, 4H(**10**) and

<sup>189</sup> B. Adger, M. T. Bes, G. Grogan, R. McCague, S. Pedragosa-Moreau, S. M. Roberts, R. Villa, P. W. H. Wan, A. J. Willetts, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 253-261

4H(**11**),  $H_{\text{aliph}}$ ), 1.54-1.77 (m, 4H(**10**) and 4H(**11**),  $H_{\text{aliph}}$ ), 1.98-2.08 (m, 1H(**10**) and 1H(**11**),  $H_6$  or  $H_7$ ), 2.44-2.51 (m, 1H(**10**) and 1H(**11**),  $H_6$  or  $H_7$ ), 2.55-2.62 (m, 1H(**10**) or 1H(**11**),  $H_7$ ), 2.60-2.69 (m, 1H(**10**) or 1H(**11**),  $H_7$ ), 3.79-3.95 (m, 4H(**10**) and 4H(**11**),  $H_{11}$  and  $H_{12}$ ), 3.97-4.11 (m, 2H(**10**) and 2H(**11**),  $H_9$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.5 min (m/z : 242 [ $M^{+}$ ]), 12.6 min (m/z : 242 [ $M^{+}$ ])

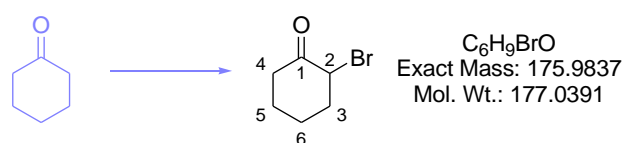
### 2.1.1.3 Path 3



#### A - General procedure for the bromation:<sup>190</sup>

To a mixture of ketone (1.0 equiv.), activated Zn dust (0.4 equiv.) in distilled water (concentration 0.5 mmol/l) at 0 °C was added bromine (1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred for 3 h. This aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 times). The organic layers were combined, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product.

## 12 2-Bromo-cyclohexanone



The above compound was prepared according to the general procedure A - page 226 starting from cyclohexanone (1 ml, 9.65 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h to afford the desired product **12** in 72% yield (1.9 g, 6.9 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>191</sup>

<sup>190</sup> S. Juneja, D. Choudhary, S. Paul, R. Gupta, *Synthetic Communications*, **2006**, 36, 2877-2881

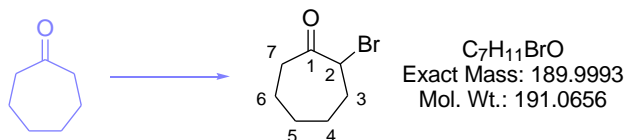
<sup>191</sup> M. P. Freitas, R. Rittner, C. F. Tormena, R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, 14, 317-322

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.66-2.04 (m, 4H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 2.21-2.29 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.31-2.37 (m, 2H,  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_6$ ), 2.93-3.03 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.45 (ddd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  22.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 53.6 (CH,  $\text{C}_2$ ), 203.3 (C,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.3 min ( $m/z$  : 176 [ $\text{M}^{++}$ ])

### 13 2-Bromo-cycloheptanone



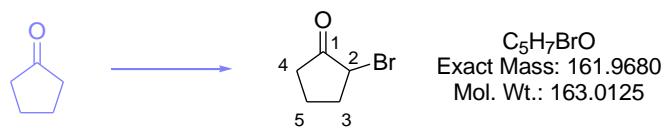
The above compound was prepared according to the general procedure A -page 226 starting from cycloheptanone (10 ml, 84.9 mmol). The desired product was obtained in 89% yield (14.4 g, 75.6 mmol). The spectroscopic data correspond to the WSS: Spectral data from Wiley Subscription Services, Inc. (US).

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  24.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 53.7 (CH,  $\text{C}_2$ ), 205.8 (C,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 7.0 min ( $m/z$  : 190 [ $\text{M}^{++}$ ])

14

## 2-Bromo-cyclopentanone



The above compound was prepared according to the general procedure A -page 226 starting from cycloheptanone (10 ml, 117.9 mmol, 1.0 equiv.). The desired product was obtained in 16% yield (2.88 g, 19 mmol). The spectroscopic data correspond to that reported in the literature.<sup>192</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.84-2.27 (m, 6H,  $H_3$  and  $H_4$  and  $H_5$ ), 4.08-4.11 (m, 1H,  $H_2$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 8.0 min ( $m/z$  : 162 [ $M^{++}$ ])

### **B - Generale procedure for activating Zinc dust:**

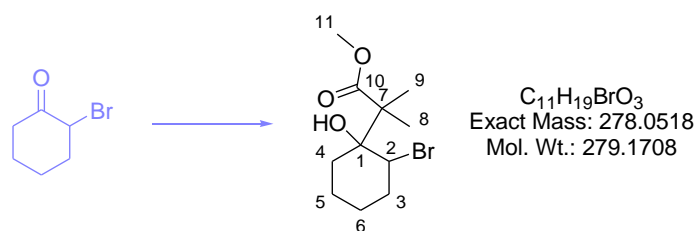
Zinc dust was stirred in a 1 mol/l aqueous HCl solution for 5 min. The suspension was filterer and zinc dust was washed successively with water and acetone. Zinc dust was then dried under vacuum.

### **C - General procedure for the Reformatsky's reaction**

To a suspension of activated Zn dust (procedure B -) (2.4 equiv.) and iodine (0.2 equiv.) in distilled dioxane (concentration: 0.3 mol/l) was added methyl  $\alpha$ - bromobutyrate (2.4 equiv.). The resulting mixture was sonicated for 15 min. Then, this suspension was added dropwise to a sonicated solution of 2-bromoketone (1.0 equiv.) in dioxane at 6 °C. The addition was carried out until complete conversion as indicate by GCMS (usually the whole quantity of the suspension is not required to reach complete conversion). The mixture was then partitioned between EtOAc and 1 M aqueous HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flsh chromatography using EtOAc/CyHx (0/100  $\rightarrow$  5/95) as eluent to afford the desired product.

NB: Both the temperature and the addition's rate are crucial for the regioselectivity in this reaction. Indeed, when the reaction was carried out at RT or when the addition's rate was to fast, the major product is the product of the nucleophilic substitution of the zincique on the bromide of the molecule.

<sup>192</sup> C. R. Martins, L. C. Ducati, C. F. Tormena, R. Rittner, *Spectrochimica Acta Part A*, **2009**, 72, 1089-1096

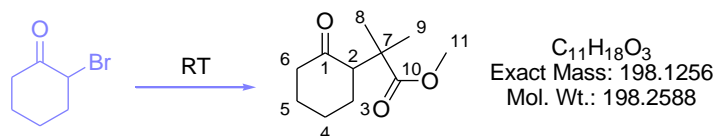
**15 2-(2-Bromo-1-hydroxy-cyclohexyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure C -page 228 starting from Zn dust (440 mg, 6.73 mmol, 2.4 equiv.), iodine (165 mg, 0.65 mmol, 0.2 equiv.) and methyl  $\alpha$ -bromobutyrate (0.88 ml, 6.76 mmol, 2.41.0 equiv.) in 10 ml dioxane and 2-bromocyclohexanone **12** (500 mg, 2.8 mmol, 1.0 equiv.) in 1 ml dioxane. 0.83 ml of the suspension was required to reach total conversion and to afford the desired product **15** in 92% yield (257 mg, 0.9 mmol).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.18 (s, 3H,  $H_8$  or  $H_9$ ), 1.22 (s, 3H,  $H_8$  or  $H_9$ ), 1.24-1.93 (m, 6H,  $H_{aliph}$ ), 2.22-2.38 (m, 2H,  $H_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 4.18 (dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $H_2$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  20.0 ( $CH_3$ ,  $C_8$  or  $C_9$ ), 20.6 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ), 23.6 ( $CH_3$ ,  $C_8$  or  $C_9$ ), 27.8 ( $CH_2$ ,  $C_4$ ), 32.4 ( $CH_2$ ,  $C_6$ ), 35.1 ( $CH_2$ ,  $C_3$ ), 48.3 (C,  $C_7$ ), 52.9 ( $CH_3$ ,  $C_{11}$ ), 60.8 (CH,  $C_2$ ), 77.1 (C,  $C_1$ ), 180.1 (C,  $C_{10}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 13.3 min (m/z : 278 [ $M^{+}$ ])

**16 2-Methyl-2-(2-oxo-cyclohexyl)-propionic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure C -page 228 at RT starting from Zn dust (590 mg, 9.0 mmol, 2.4 equiv.), iodine (384 mg, 1.5 mmol, 0.2 equiv.) and methyl  $\alpha$ -bromobutyrate (1.16 ml, 9.0 mmol, 2.4 equiv.) in 4 ml dioxane and 2-bromocyclohexanone **12** (350 mg, 1.2 mmol, 1.0 equiv.) in 4 ml dioxane. 1.7 ml of the suspension was required to reach total conversion and to afford the product **16** in 64% yield (152 mg, 0.8 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.30 (s, 6H,  $\text{H}_8$  and  $\text{H}_9$ ), 1.47-1.75 (m, 8H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 2.86-2.97 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ )

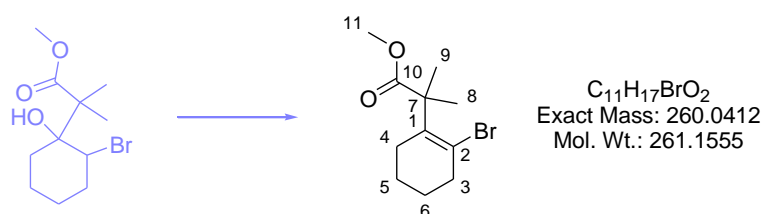
$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  21.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$  and  $\text{C}_9$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2 \times 2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2 \times 2$ , 2  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 47.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 52.3 (C,  $\text{C}_7$ ), 56.0 (CH,  $\text{C}_2$ ), 174.3 (C,  $\text{C}_{10}$ ), 212.4 (C,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 8.3 min (m/z : 198 [ $\text{M}^+$ ])

#### D - General procedure for the dehydration:

The  $\beta$ -hydroxyester (1.0 equiv.) was dissolved in distilled DCM (0.07 mol/l) and cooled down to -50 °C ( $\text{CaCl}_2$  and ice bath). Pre-dried pyridine (20.0 equiv.) was added followed by thionylchloride (5.0 equiv.). The reaction mixture was stirred from -50 °C to RT overnight. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  in water was then added and the aqueous layer was extracted with DCM (3 times). The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. Residue was filtered through a short pad of silica using a mixture of EtOAc/CyHx (50/50) as eluent to afford the desired product.

#### 17 2-(2-Bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester



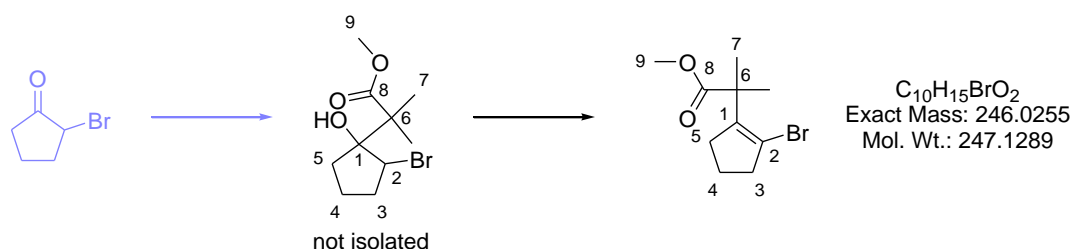
The above compound was prepared according to the general procedure D -page 230 starting from 2-(2-bromo-1-hydroxy-cyclohexyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester **15** (1.16 g, 4.16 mmol) to afford the desired product **17** in 61% yield. (658 mg, 2.5 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.31 (s, 6H,  $\text{H}_8$  and  $\text{H}_9$ ), 1.62-1.66 (m, 4H,  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 2.13-2.16 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$ ), 2.48-2.52 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  22.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$  and  $\text{C}_9$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{aliph}}$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 48.6 (C,  $\text{C}_7$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 120.7 (C,  $\text{C}_2$ ), 137.6 (C,  $\text{C}_1$ ), 178.0 (C,  $\text{C}_{10}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 11.5 min ( $m/z$  : 202 [ $\text{M}(-\text{CO}_2\text{Me})^+$ ])

## 18 2-(2-Bromo-cyclopent-1-enyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester



The above intermediate was prepared according to the general procedure C - page 228 starting from 2-bromocyclopentanone **14** (500 mg, 3.1 mmol). The product was purified by a quick work up using HCl 2 N/EtOAc and was used directly for the next step. The above compound **18** was prepared according to the general procedure D - page 230 starting from the previous crude mixture (3.1 mmol) to afford the desired product **18** in 36% yield (270 mg, 1.1 mmol) (global yield for the 2 steps).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.30 (s, 6H,  $\text{H}_7$ ), 1.82-1.91 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.36-2.58 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_5$ ), 2.59-2.66 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_5$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_9$ )

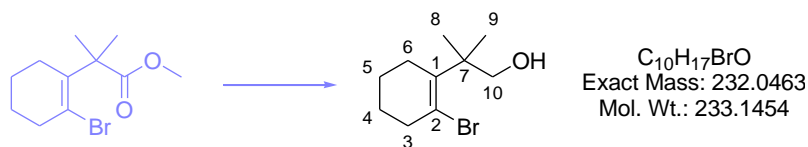
$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  21.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$ ), 33.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 44.2 (C,  $\text{C}_6$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 115.5 (C,  $\text{C}_2$ ), 142.0 (C,  $\text{C}_1$ ), 176.6 (C,  $\text{C}_8$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.2 min ( $m/z$  : 187 [ $\text{M}(-\text{CO}_2\text{Me})^+$ ])



19

## 2-(2-Bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propan-1-ol



2-(2-Bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester **17** (200 mg, 0.77 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DCM (20 ml) and cooled down to -78 °C under argon. Diisobutylaluminium hydride (1.1 M solution in cyclohexane) (2 ml, 2.22 mmol, 2.9 equiv.) was added to the solution, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h. After this time the reaction mixture was quenched with methanol (10 ml) and allowed to warm to RT. The resulting mixture was stirred with Celite<sup>®</sup> for 2 h and then filtered. The filtrate was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product **19** quantitatively (179 mg, 0.77 mmol).

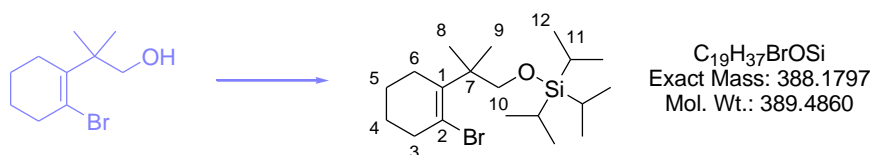
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.20 (s, 6H, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>), 1.55-1.59 (m, 4H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 2.16-2.20 (m, 4H, H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>), 2.52-2.57 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>), 3.80 (s, 2H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 23.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub> and C<sub>9</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 42.6 (C, C<sub>7</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 118.6 (C, C<sub>2</sub>), 138.4 (C, C<sub>1</sub>).

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300 °C): 11.4 min (m/z : 201 [M(-CH<sub>2</sub>OH)<sup>+</sup>])

20

## [2-(2-Bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propoxy]-triisopropyl-silane



2-(2-Bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propan-1-ol **19** (80mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) and imidazole (35 mg, 0.51 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in DMF (4 ml). The reaction mixture was cooled down to 0 °C and triisopropyltrifluoromethane sulfonate was added (0.10 ml, 0.38 mmol, 1.1.0 equiv.). The resulting mixture was stirred for 4 h from 0 °C to RT. After this time, the mixture was poured into water (10 ml) and extracted with EtOAc (3 × 10 ml). The organic layers were combined, dried over

MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (10/90) to afford the desired product **20** in 83% yield (110 mg, 0.28 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.06-1.08 (m, 21H, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 1.26 (s, 6H, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>), 1.55-1.60 (m, 4H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 2.23-2.28 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>), 2.52-2.57 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>), 3.85 (s, 2H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 12.1 (CH × 3, C<sub>11</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub> × 6, C<sub>12</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub> × 2, C<sub>8</sub> and C<sub>9</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 42.5 (C, C<sub>7</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 118.3 (C, C<sub>2</sub>), 139.5 (C, C<sub>1</sub>).

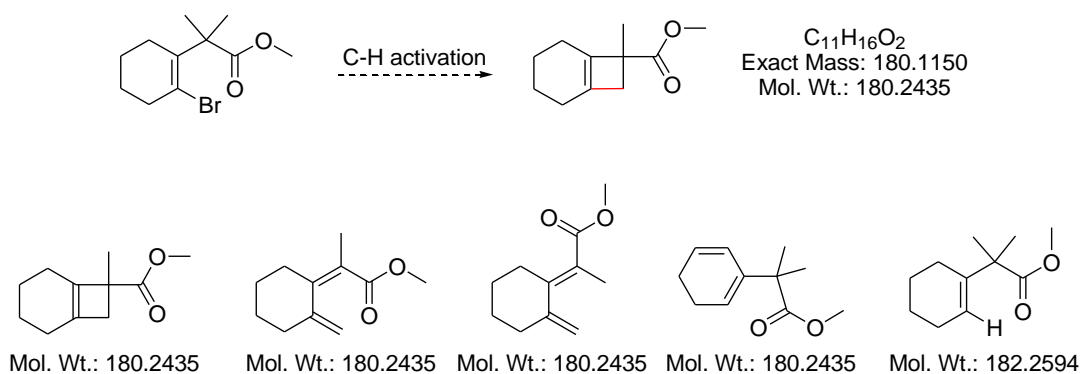
GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C → 250 °C at 8 °C/min then 250 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 15.4 min (m/z : 345 [M(-(i-Pr)<sub>1</sub>)<sup>+</sup>])

## 2.1.2 C-H Activation step – 6 membered ring

### E - General procedure for the C-H activation step:

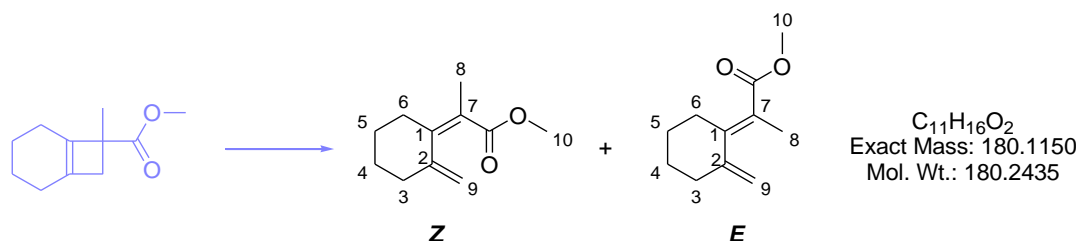
The palladium source, the phosphine and the pre-dried base (12 h at 140 °C under vacuum) were put under argon in a pre-dried tube and dissolved in the appropriate anhydrous solvent. The arylbromide was added to the mixture and the tube was sealed. The mixture was then heated until complete conversion as indicated by GCMS. It was then allowed to cool down to RT. The reaction mixture was then diluted with diethylether and filtered through a short pad of Celite<sup>®</sup>. The filtrate was washed with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl in water. The aqueous phase was extracted three times with diethylether, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. Residue was purified by flash chromatography or preparative chromatography.

#### 2.1.2.1 C-H Activation on compound 17



The general procedure E - page 233 was attempted using 2-(2-bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methylpropionic acid methyl ester **17** (400 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv.), palladium acetate (34 mg, 0.15 mmol, 10 mol%), tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate (113 mg, 0.31 mmol, 20 mol%) and potassium carbonate (275 mg, 2.0 mmol, 1.3 equiv.) in 6 ml DMF. The mixture was stirred at 140 °C for 5 h. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (99/1) as eluent to afford 100 mg of the dienes **22** and **23** (vide infra, purity  $\approx$  80%).

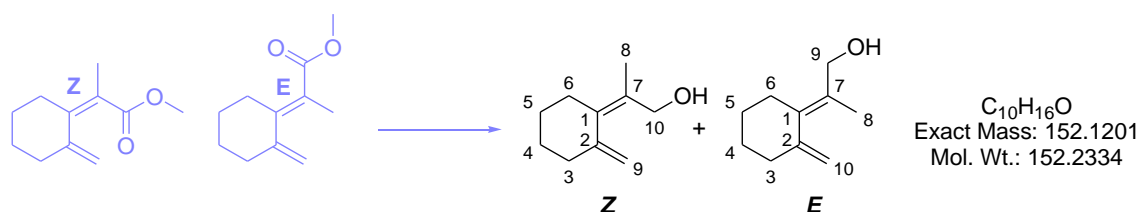
**22 and 23**                      2-(2-Methylene-cyclohexylidene)-propionic acid methyl ester



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.32 (s, 3H(**22**) or (**23**),  $H_{10}$ ), 1.33 (s, 3H(**22**) or (**23**),  $H_{10}$ ), 1.51-2.05 (m, 16H(**22**) and (**23**),  $H_{Aliph}$ ), 3.63 (s, 1H(**22**) or (**23**),  $H_8$ ), 3.65 (s, 1H(**22**) or (**23**),  $H_8$ ), 5.23 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H(**22**) or (**23**),  $H_9$ ), 5.36 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H(**22**) or (**23**),  $H_9$ ), 5.70 (dt,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H(**22**) or (**23**),  $H_9$ ), 5.83 (dt,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H(**22**) or (**23**),  $H_9$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 7.5 min ( $m/z$  : 180 [ $M^{++}$ ]), and 7.8 min ( $m/z$  : 180 [ $M^{++}$ ])

**24 and 25**                      2-(2-Methylene-cyclohexylidene)-propan-1-ol



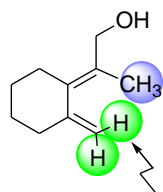
The previous mixture of **22** and **23** (50 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) was reduced. The mixture was dissolved in DCM (8 ml) and cooled down to -78 °C under argon. Diisobutylaluminium hydride (1.1 M solution in cyclohexane) (0.74 ml, 0.812 mmol, 2.9 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h. After this time the reaction mixture was quenched with methanol

(10 ml) and allowed to warm to RT. The resulting mixture was stirred with Celite® for 2 h and filtered. The filtrate was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum to afford the crude mixture which was purified by flash chromatography to afford an analytical sample of the pure *E* diastereoisomer.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.24 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1.53-1.60 (m, 2H, H<sub>aliph</sub>), 1.56-1.78 (m, 4H, H<sub>aliph</sub>), 2.05-2.07 (m, 2H, H<sub>aliph</sub>), 3.55 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.69 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.36 (dt, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 5.75 (dt, *J* = 10.2 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>).

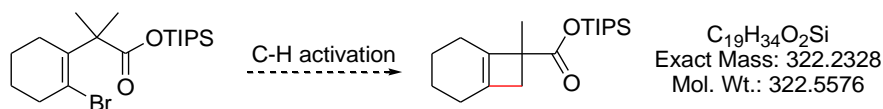
GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 6.8 min (m/z : 156 [M<sup>+</sup>])

### NOESY experiment:

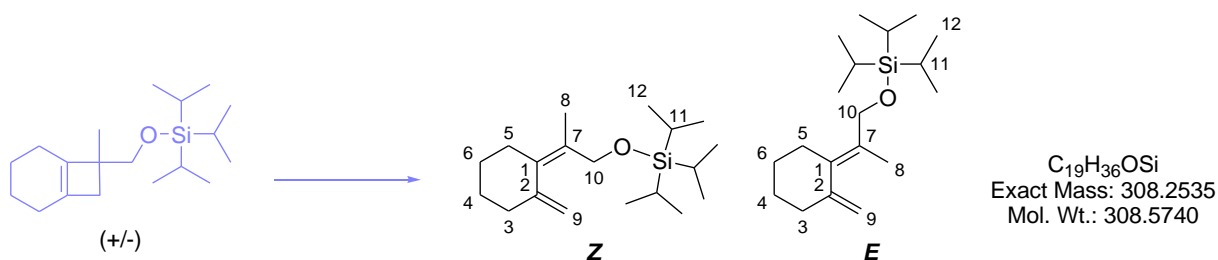


The above isolated product was identified as the *E* diastereoisomer. Indeed, an irradiation of the proton at δ = 5.36 ppm induces a modification of the protons of the methyl group at δ = 1.24 ppm.

### 2.1.2.2 C-H Activation on compound 20



The general procedure E - page 233 was attempted using [2-(2-bromo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-propoxy]-triisopropyl-silane **20** (600 mg, 1.54 mmol, 1.0 equiv.), palladium acetate (35 mg, 0.15 mmol, 10 mol%), tritert-butylphosphonium tetrafluoroborate (89 mg, 0.31 mmol, 20 mol%) and potassium carbonate (277 mg, 2.0 mmol, 1.3 équiv.) in 6.2 ml DMF. The mixture was stirred at 150 °C for 30 min. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (99/1) as eluent to afford 361 mg (80%) of a mixture of 4 compounds including the dienes **27** and **28**. The mixture was purified by preparative chromatography to afford a small amount of the following mixture:

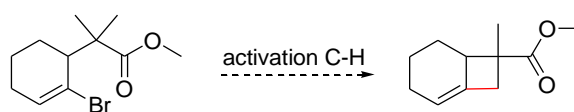
**27 and 28 Triisopropyl-[2-(2-methylene-cyclohexylidene)-propoxy]-silane**

These two products have been isolated as a 50/50 mixture.

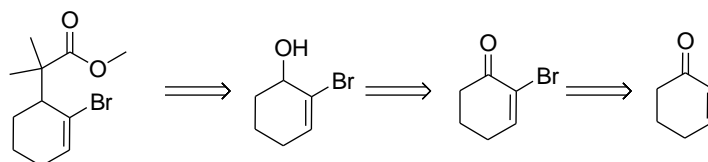
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.05-1.07 (m, 42H(**27** and **28**), H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 1.18 (s, 3H(**27** or **28**), H<sub>8</sub>), 1.21 (s, 3H(**27** or **28**), H<sub>8</sub>), 1.49-1.86 (m, 12H(**27** or **28**), H<sub>aliph</sub>), 2.02-2.06 (m, 4H(**27** or **28**), H<sub>aliph</sub>), 3.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>10</sub>), 3.59 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>10</sub>), 3.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>10</sub>), 3.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>10</sub>), 5.33 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>9</sub>), 5.36 (dt, *J* = 8.31 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>9</sub>), 5.66 (dt, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>9</sub>), 5.73 (dt, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H(**27** or **28**), H<sub>9</sub>).

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C → 250 °C at 8 °C/min then 250 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.4 min (m/z : 265 [M(-(i-Pr)<sub>1</sub>)<sup>+</sup>]) , and 12.5 min (m/z : 265 [M(-(i-Pr)<sub>1</sub>)<sup>+</sup>])

## 2.2 Second approach

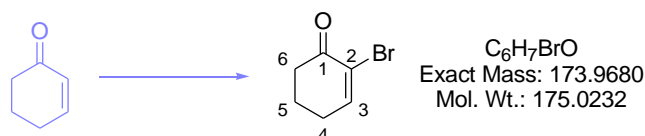


### 2.2.1 Substrates synthesis



**F - General procedure for the bromation in  $\alpha$  position of an  $\beta,\gamma$ -insaturated ketone:**<sup>193</sup>

Oxone<sup>®</sup> (1.2 equiv.) and  $\beta,\gamma$ -insaturated ketone (1.0 equiv.) were diluted in DCM and 2 N HBr solution in water (1.7 equiv.) was added in one portion. The resulting mixture was stirred overnight at RT and was then cooled down to 0 °C. Et<sub>3</sub>N (5.8 equiv.) was added slowly and the resulting reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred for 12 h. The organic and aqueous phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (5/95) as eluent to afford the desired product.

**31 2-Bromo-cyclohex-2-enone**

The above compound was prepared according to the general procedure F - page 237 starting from Oxone<sup>®</sup> (31g, 50.4 mmol, 1.2 equiv.), cyclohexenone (4 ml, 42 mmol, 1 equiv.) and 2 N HBr solution in water (35 ml, 69.7 mmol, 1.7 equiv.) in DCM (200 ml) and Et<sub>3</sub>N (33 ml, 237.8 mmol, 5.8 equiv.) to afford the desired product **31** as a brown oil in 81% yield (5.8 g, 33.1 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>193</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  2.01-2.10 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.41-2.46 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.58-2.63 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7.41 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

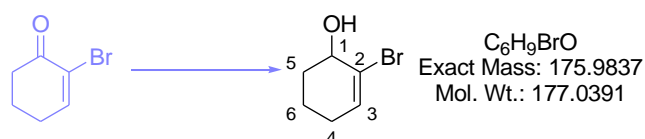
<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  22.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 123.9 (C, C<sub>2</sub>), 151.4 (CH, C<sub>3</sub>), 191.4 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 11.9 min (m/z : 174 [M<sup>+</sup>])

<sup>193</sup> K.-M. Kim, I.-H. Park *Synthesis*, **2004**, 2641-2644

**G - General procedure for the Luche's reduction:**<sup>194</sup>

The considered ketone (1.0 equiv.) and cerium (III) chloride heptahydrate (1.0 equiv.) were dissolved in of MeOH. NaBH<sub>4</sub> (1.0 equiv.) was added in one portion with continuous stirring resulting in a vigorous gas evolution and an increasing of the temperature. The stirring was continued for 30 min and the pH was adjusted to neutrality with dilute HCl (1 N), the mixture was extracted with ether, dried over MgSO<sub>4</sub>, and the solvent was evaporated under vacuum. The crude residue was purified by chromatography on silica gel using EtOAc/CyHx (70/30) to give the desired product.

**32****2-Bromo-cyclohex-2-enol**

The above compound was prepared according to the general procedure G - page 238 starting from 2-bromocyclohex-2-ene-1-one **31** (2.43 g, 13.4 mmol, 1.0 equiv.) and CeCl<sub>3</sub> · 7H<sub>2</sub>O (5.2 g, 13.4 mmol, 1.0 equiv.) and NaBH<sub>4</sub> (525 mg, 13.4 mmol, 1.0 equiv.) in 30 ml of MeOH to give 2-bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** in 79% yield (1.94 g, 0.45 mmol) as a colorless oil. The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>194</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.64-2.14 (m, 6H, H<sub>aliph</sub>), 3.73 (br s, 1H, OH), 4.24 (br s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.21 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 17.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 69.3 (CH, C<sub>1</sub>), 125.2 (C, C<sub>2</sub>), 132.2 (CH, C<sub>3</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 180 °C at 8 °C/min then 180 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.6 min (m/z : 176 [M<sup>+</sup>])

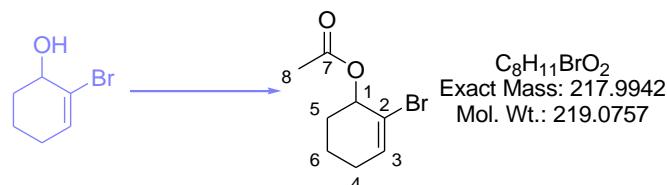
**H - Generale procedure for the esterification:**

The considered alcohol (1.0 equiv.) was dissolved in distilled pyridine. The anhydride or acid chloride (1.4 equiv.) was then added and the resulting mixture was warmed at 50 °C for 4 h. After this time the reaction mixture was quenched with water. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic

<sup>194</sup> J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107-12108

layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx as eluent to afford the desired product.

### 33 Acetic acid 2-bromo-cyclohex-2-enyl ester



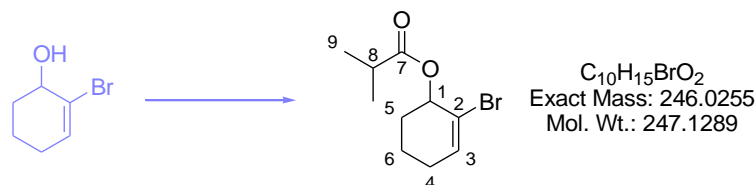
The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from 2-bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** (200 mg, 1.13 mmol, 1.0 equiv.), 0.2 ml pyridine (0.2 ml) and acetic anhydride (0.15 ml, 1.58 mmol, 1.4 equiv.) to afford the desired product **33** as a pale oil in 90% yield (222 mg, 1.01 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.59-1.64 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1.83-1.87 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_6$ ), 1.89-2.24 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_6$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ), 5.34-5.36 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.29 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 71.2 (CH,  $\text{C}_1$ ), 120.0 (C,  $\text{C}_2$ ), 135.3 (CH,  $\text{C}_3$ ), 170.1 (C,  $\text{C}_7$ )

GCMS (*EI*, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.7 min ( $m/z$  : 175 [ $\text{M}(-\text{Ac})^+$ ])

### 34 Isobutyric acid 2-bromo-cyclohex-2-enyl ester



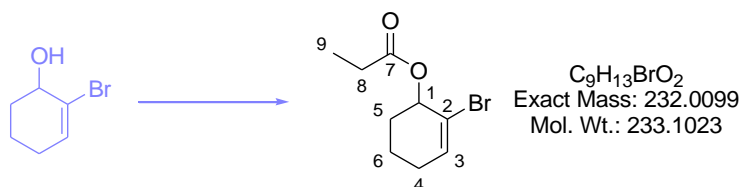
The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from 2-bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** (500 mg, 2.82 mmol, 1.0 equiv.), 0.5 ml pyridine (0.2 ml) and isobutyric anhydride (0.65 ml, 3.95 mmol, 1.4 equiv.) to afford the desired product **34** as a pale oil in 95% yield (663 mg, 2.68 mmol).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{H}_9$ ), 1.56-1.61 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 1.79-1.83 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 1.89-2.20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 2.51 (spt,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 5.30-5.34 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.26 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 34.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 70.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ), 120.1 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 134.9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 175.9 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_7$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 14.9 min ( $m/z$  : 175 [ $\text{M}(-\text{COCH}(\text{CH}_3)^+$ )

**35****Propionic acid 2-bromo-cyclohex-2-enyl ester**<sup>195</sup>

2-Bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** (380 mg, 2.15 mmol, 1.0 equiv.), propionic acid (0.22 ml, 3.0 mmol, 1.4 equiv.), and a catalytic amount of DMAP (26 mg, 0.2 mmol, 0.1.0 equiv.) were dissolved in 20 ml of DCM. 1-Cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)1,4carbodiimidemetho-*para*-toluene sulfonate (1.27 g, 3.00 mmol, 1.4 equiv.) was added to the solution by portions at RT. The reaction mixture was kept stirring for overnight at RT. After this time the reaction mixture was diluted with water and DCM. The organic phase was collected and washed with water, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and then concentrated under vacuum. The resulting residue was purified by silica gel chromatography using EtOAc/CyHx (10/90) to afford the desired product **35** in 57% yield (286 mg, 1.23 mmol).

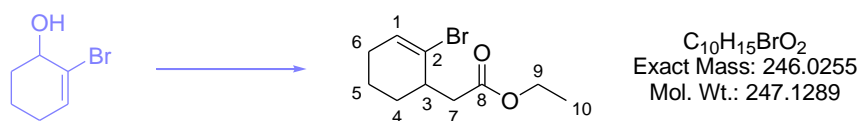
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.65-1.69 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 1.89-1.94 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 2.01-2.14 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 2.33-2.39 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 5.42-5.44 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.33 (t,  $J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  9.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_8$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_8$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_8$ ), 71.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ), 120.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 135.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 173.5 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_7$ )

<sup>195</sup> M. Koreeda, L. Zhang, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3329-3332

36

## (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-acetic acid ethyl ester



2-Bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** (200 mg, 1.13 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in triethylorthoacetate (1.4 ml) and was added with a catalytic amount of propionic acid (0.01 ml, 0.14 mmol, 0.12 equiv.). The reaction mixture was warmed using microwave at 220 °C for 30 min and was directly purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx as eluent to afford the desired product **36** in 61% yield (170 mg, 0.69 mmol).

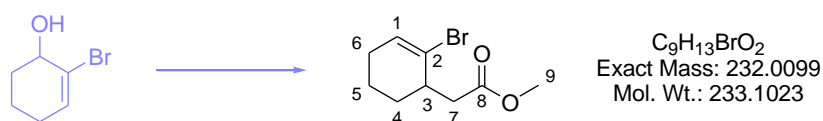
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_{10}$ ), 1.57-1.68 (m, 3H,  $H_4$  or  $H_5$  or  $H_6$ ), 1.84-1.96 (m, 1H,  $H_4$  or  $H_5$  or  $H_6$ ), 2.01-2.09 (m, 2H,  $H_4$  or  $H_5$  or  $H_6$ ), 2.28 (dd,  $J = 16.3$  Hz,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 2.83-2.91 (m, 2H,  $H_7$ ), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_9$ ), 6.08-7.00 (m, 1H,  $H_1$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  14.2 ( $CH_3$ ,  $C_{10}$ ), 18.2 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$  or  $C_6$  or  $C_7$ ), 27.6 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$  or  $C_6$  or  $C_7$ ), 28.8 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$  or  $C_6$  or  $C_7$ ), 38.4 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$  or  $C_6$  or  $C_7$ ), 39.5 ( $CH$ ,  $C_3$ ), 60.3 ( $CH_2$ ,  $C_9$ ), 126.0 (C,  $C_2$ ), 130.8 (CH,  $C_1$ ), 172.0 (C,  $C_8$ )

GCMS (*EI*, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 11.1 min ( $m/z$  : 201 [ $M(-OCH_2CH_3)^+$ ])

37

## (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-acetic acid methyl ester



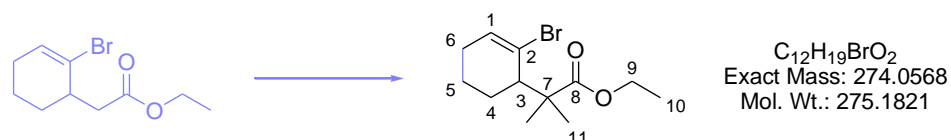
2-Bromo-cyclohex-2-ene-1-ol **32** (300 mg, 1.69 mmol, 1.0 equiv.), trimethylorthoacetate (0.85 ml, 6.78 mmol, 4 equiv.) and propionic acid (0.02 ml, 0.2 mmol, 0.12 equiv.) were dissolved in *ortho*-dichlorobenzene. The reaction mixture was warmed using microwave at 220 °C for 30 min and was directly purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx as eluent to afford the desired product **37** in 76% yield (300 mg, 1.28 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.55-1.60 (m, 3H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 1.82-1.88 (m, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 2.01-2.05 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 2.27 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.82-2.90 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 6.07-6.09 (m, 1H,  $\text{H}_1$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  18.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 39.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 126.0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 131.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ), 172.7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_8$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.0 min ( $m/z$  : 201 [ $\text{M}(-\text{OCH}_3)^+$ ])

### 38 2-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



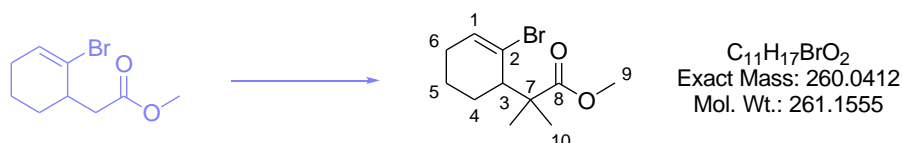
The alkylation step was not reproducible and needed to be sometimes executed in two steps: a first alkylation provided mono- and di-alkylated product as a mixture which was isolated and a second one allowed complete formation of the dialkylated desired product **38**. (2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-acetic acid ethyl ester **36** (340 mg, 1.38 mmol, 1.0 equiv.) in THF (14 ml) was cooled down to 0 °C and LiHMDS (1.06 M solution in THF) (6.5 ml, 6.90 mmol, 5.0 equiv.) was added slowly. After stirring for 1 h at this temperature, methyl iodide (0.43 ml, 6.90 mmol, 5.0 equiv.) was added. The mixture was stirred overnight from 0 °C to RT. After this time water was added (10 ml) and the aqueous phase was extracted with diethylether (3  $\times$  10 ml). The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the crude mixture which was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc/CyHx (10/90) to afford the product **38** in yields ranging from 27 to 79% (103 to 300 mg, and 0.38 to 1.09 mmol) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.15 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 1.19 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 1.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.46-1.53 (m, 2H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 1.71-2.04 (m, 4H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 3.20-3.25 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.13 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_9$ ), 6.19-6.22 (m, 1H,  $\text{H}_1$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$ ), 45.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_7$ ), 47.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 126.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 133.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_1$ ), 175.1 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_8$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.9 min (m/z : 229 [M(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>])

**39**      **2-(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester**



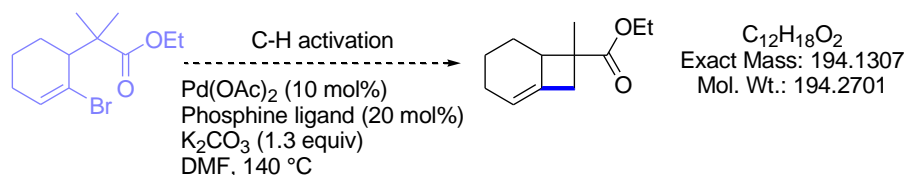
(2-Bromo-cyclohex-2-enyl)-acetic acid ethyl ester **37** (250 mg, 1.01 mmol, 1.0 equiv.), was dissolved in THF / HMPA (2 ml / 1 ml) and cooled down to -78 °C. Then a solution of freshly prepared LDA (0.45ml, 3.19 mmol, 3.2 equiv of diisopropylamine + 1.7 ml, 3.03 mmol, 3.0 equiv of a 1.8 M solution of *n*-BuLi in hexanes, in THF / HMPA (2 ml / 1 ml)) is added dropwise. The reaction mixture was then stirred at -78 °C for 1 h before methyl iodide was added (0.19 ml, 3.03 mmol, 3.0 equiv.). The stirring was then continued overnight from -78 °C to RT. After this time 20 ml of aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl were added. The organic phase was washed successively with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and brine, and was then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (1/99) as eluent to afford the desired product **39** in 30% yield (80 mg, 0.31 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.15 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.19 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.42-2.03 (m, 6H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.20-3.25 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 6.18-6.21 (m, 1H, H<sub>1</sub>)

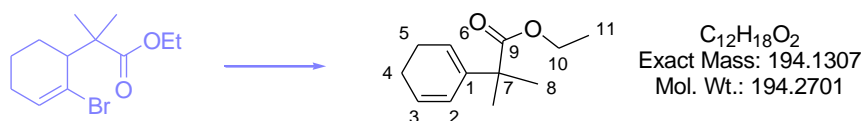
<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> or C<sub>6</sub>), 45.4 (C, C<sub>7</sub>), 47.3 (CH, C<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 125.3 (C, C<sub>2</sub>), 133.8 (CH, C<sub>1</sub>), 179.3 (C, C<sub>8</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.1 min (m/z : 201 [M(-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>])

## 2.2.2 C-H activation step



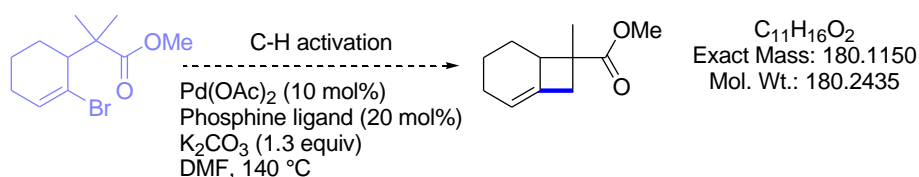
The general procedure E - page 233 was attempted using 2-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester **38** (67 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), palladium acetate (5.4 mg, 0.024 mmol, 10 mol%), *tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (15 mg, 0.050 mmol, 20 mol%) and potassium carbonate (43 mg, 0.31 mmol, 1.3 equiv.) in 1 ml DMF. The mixture was stirred at 140 °C for 60 min. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (99/1) and then by preparative chromatography to afford a small amount of the following diene **40**.

**40** 2-Cyclohexa-1,5-dienyl-2-methyl-propionic acid ethyl ester

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 1.32 (s, 6H, H<sub>8</sub>), 2.03-2.11 (m, 4H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 5.72-5.81 (m, 2H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>), 5.91-5.93 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>3</sub> or H<sub>6</sub>)

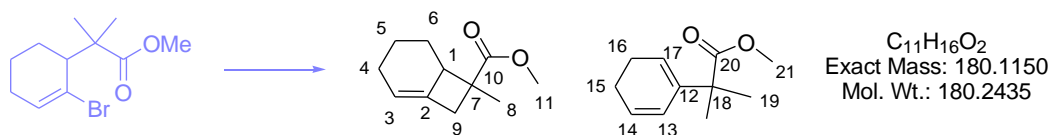
<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 14.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 47.7 (C, C<sub>7</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 117.7 (CH, C<sub>6</sub>), 124.8 (CH, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 125.3 (CH, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 141.9 (C, C<sub>1</sub>), 177.4 (C, C<sub>9</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300 °C): 7.9 min (m/z : 194 [M<sup>+</sup>])



The general procedure E - page 233 was attempted using 2-(2-bromo-cyclohex-2-enyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester **39** (65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), palladium acetate (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), tricyclohexylphosphonium tetrafuloroborate (18.4 mg, 0.050 mmol, 20 mol%) and potassium carbonate (46 mg, 0.33 mmol, 1.3 equiv.) in 1 ml DMF. The mixture was stirred at 140 °C for 90 min. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (99/1) and then by preparative chromatography to afford an analytical sample of the following 50/50 mixture (purity  $\approx$  60%).

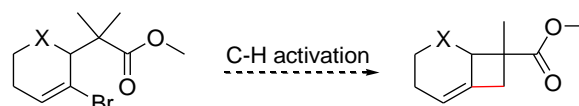
**42** 7-Methyl-bicyclo[4.2.0]oct-1-ene-7-carboxylic acid methyl ester  
**41** 2-Cyclohexa-1,5-dienyl-2-methyl-propionic acid methyl ester



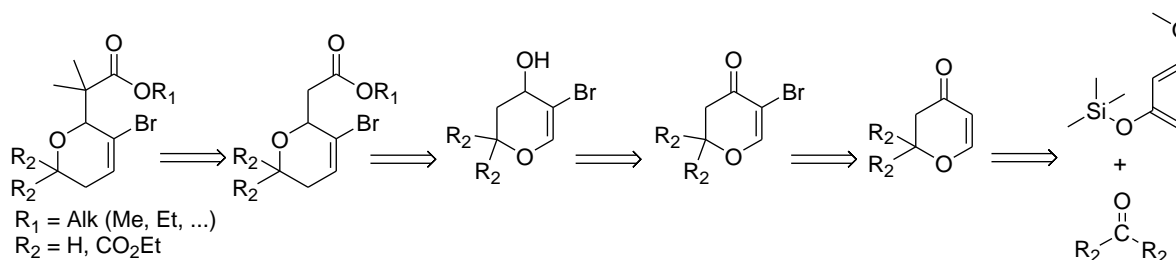
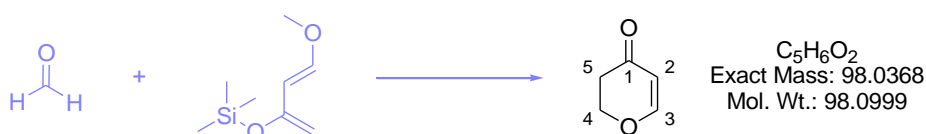
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.82-0.96 (m, 1H(**41** or **42**),  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 1.25 (s, 3H(**42**),  $\text{H}_8$ ), 1.31 (s, 6H(**41**),  $\text{H}_{19}$ ), 1.20-2.01 (m, 9H(**41** and **42**),  $\text{H}_{\text{aliph}}$ ), 2.58-2.66 (m, 1H(**42**),  $\text{H}_9$ ), 2.70-2.77 (m, 1H(**42**),  $\text{H}_9$ ), 3.17-3.20 (m, 1H(**42**),  $\text{H}_1$ ), 3.67 (s, 3H(**41** or **42**),  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{21}$ ), 3.71 (s, 3H(**41** or **42**),  $\text{H}_{11}$  or  $\text{H}_{21}$ ), 5.63-5.67 (m, 1H(**41**),  $\text{H}_{13}$ ), 5.69-5.71 (m, 1H(**41** or **42**),  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{17}$ ), 5.77-5.82 (m, 2H(**41** or **42**),  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_{14}$  or  $\text{H}_{17}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 7.85 min ( $m/z$  : 180 [ $\text{M}^{+}$ ]) et 7.89 min ( $m/z$  : 180 [ $\text{M}^{+}$ ])

### 2.3 Compounds bearing an oxygen or a nitrogen



## 2.3.1 Oxygenated compounds

**43****2,3-Dihydro-pyran-4-one**<sup>196</sup>

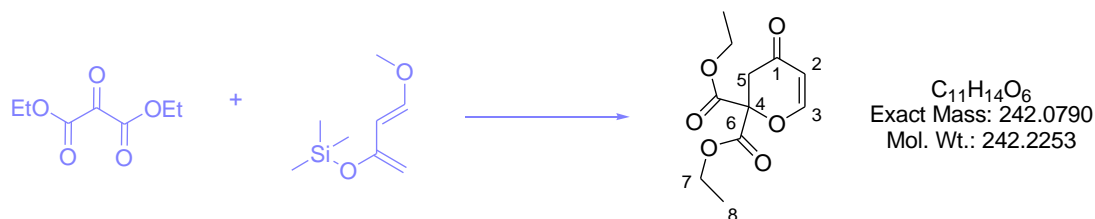
To the solution of Danishevsky's diene (0.3 ml, 1.96 mmol, 1.0 equiv.) in THF (6 ml), was added dried  $\text{ZnCl}_2$  (294 mg, 2.16 mmol, 1.1.0 equiv.) and paraformaldehyde (881 mg, 29.00 mmol, 15.0 equiv.). The resulting suspension was heated under reflux in a sealed tube for 3 h. After this time, a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml) was added and the aqueous layer was extracted with diethylether ( $3 \times 20$  ml). The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using  $\text{EtOAc/CyHx}$  (2/98  $\rightarrow$  30/70) as eluent to afford the desired product **43** in 52% yield (100 mg, 1.0 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>196</sup>

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  2.58 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.45 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 5.39 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.33 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.4 min ( $m/z$  : 98 [ $\text{M}^{+}$ ])

<sup>196</sup> S. Danishevsky, R. R. Webb II, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1955-1958

44

4-Oxo-3,4-dihydro-pyran-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester<sup>197</sup>

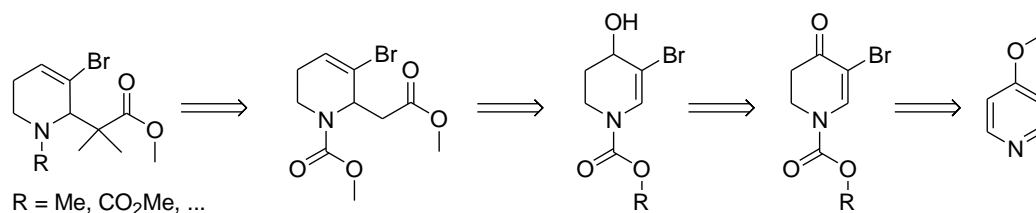
Freshly distilled diethylether (4.7 ml) was added to pre-dried copper (II) trifluoromethane sulfonate (42 mg, 0.12 mmol, 10 mol%). Then Danishevsky's diene (0.3 ml, 1.55 mmol, 1.3 equiv.) and diethylketomalonate (0.18 ml, 1.17 mmol, 1.0 equiv.) were added to the reaction mixture which turned green-blue and then black in 15 min. After this time the reaction mixture was filtered over a pad of silica and concentrated under vacuum. The crude product was directly purified by flash column chromatography using EtOAc/CyHx (20/80) to afford the desired product **44** in 50% yield (142 mg, 0.59 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>198</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, H<sub>8</sub>), 3.11 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, H<sub>7</sub>), 5.46 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.36 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  14.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 84.5 (C, C<sub>4</sub>), 108.3 (CH, C<sub>2</sub>), 160.5 (CH, C<sub>3</sub>), 165.4 (C, C<sub>6</sub>), 188.0 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 17.4 min ( $m/z$  : 242 [M<sup>+</sup>])

## 2.3.2 Compounds bearing a nitrogen



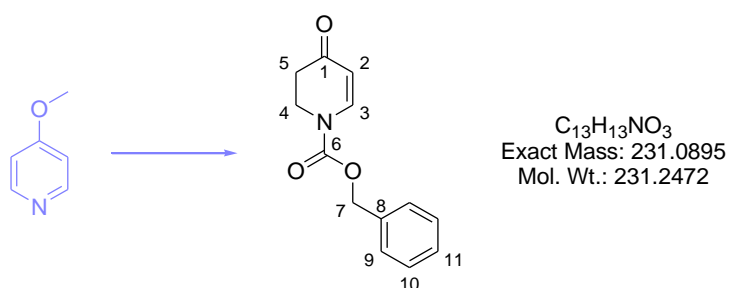
<sup>197</sup> S. Yao, M. Roberson, F. Reichel, R. G. Hazell and K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6677-6687

<sup>198</sup> J. Bélanger, N. L. Landry, J. R. J. Paré, K. Jankowski, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3649-3652



**I - General procedure for the reduction of pyridine:<sup>199</sup>**

A solution of 4-methoxypyridine (1.0 equiv.) in diethylether was stirred for 20 minutes, and the appropriate chloroformate (1.1 equiv.) was then added at -78 °C. Sodium borohydride (1.08 equiv.) was added in one portion followed by a small amount of methanol. Reaction was stirred until completion (3 h) as indicated by GCMS. After this time, water was added at 0 °C and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (2/98 → 20/80) as eluent to afford the desired product.

**45 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**

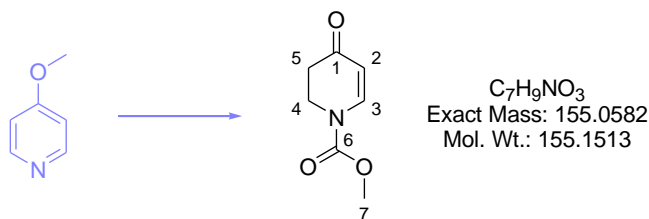
The above compound was prepared according to the general procedure I - page 248 starting from 4-methoxypyridine (1 ml, 13.89 mmol, 1.0 equiv.), benzylchloroformate (2.2 ml, 15.9 mmol, 1.1 equiv.), sodium borohydride (570 mg, 15.0 mmol, 1.08 equiv.) in 30 ml of diethylether and 3 ml of methanol to afford the desired product **45** in 60% yield (1923 mg, 8.3 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>199</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 2.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 4.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 5.25 (s, 2H, H<sub>7</sub>), 5.33 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.37 (br s, 5H, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub> and H<sub>11</sub>), 7.84 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 35.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 107.6 (CH, C<sub>2</sub>), 128.4 (CH, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 128.7 (CH, C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 128.8 (CH, C<sub>11</sub>), 134.9 (CH, C<sub>3</sub>), 143.3 (C, C<sub>8</sub>), 152.5 (C, C<sub>6</sub>), 193.2 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300 °C): 18.2 min (*m/z* : 231 [M<sup>+</sup>])

<sup>199</sup> S. Knapp *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7715-7720

**46 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure I - page 248 starting from 4-methoxypyridine (1 ml, 13.9 mmol, 1.0 equiv.), methylchloroformate (1.16 ml, 15.0 mmol, 1.08 equiv.) and sodium borohydride (578 mg, 15.3 mmol, 1.1.0 equiv.) in 30 ml of diethylether with 3 ml of methanol. The desired product **46** was obtained in 51% yield (1.094 g, 7.08 mmol).

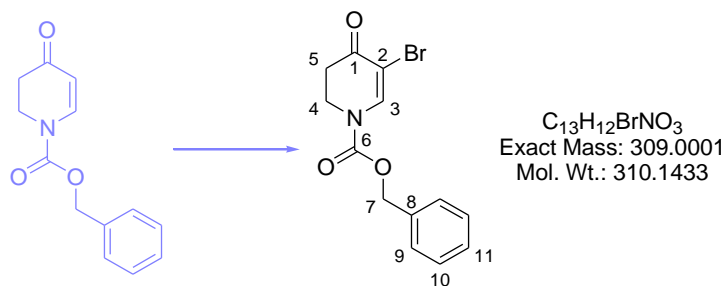
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  2.57 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $H_4$ ), 3.88 (s, 3H,  $H_7$ ), 4.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $H_5$ ), 5.34 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 7.85 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_3$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  35.5 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 42.4 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 54.0 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ), 107.4 ( $CH$ ,  $C_2$ ), 143.3 ( $CH$ ,  $C_3$ ), 152.6 (C,  $C_1$ ), 193.0 (C,  $C_6$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.1 min ( $m/z$  : 155 [ $M^{++}$ ])

**J - General procedure for the bromation of pyridinones<sup>199</sup>**

A solution of the appropriate pyridine (1.0 equiv.) and NBS (1.5 equiv.) in distilled DCM was stirred at RT for 3 h. After this time, water was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (2/98  $\rightarrow$  20/80) as eluent to afford the desired product.

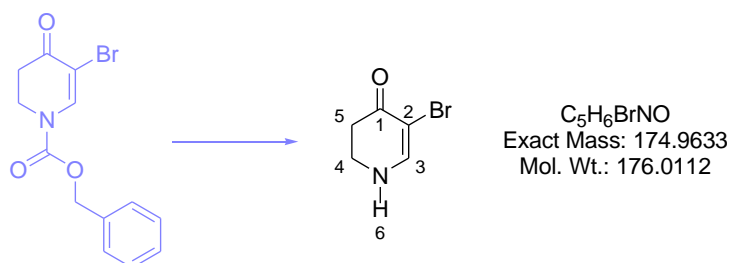
**47**      **5-Bromo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**


The above compound was prepared according to the general procedure J - page 249 starting from 4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester **45** (373 mg, 1.61 mmol, 1.0 equiv.) and NBS (428 mg, 2.41 mmol, 1.5 equiv.) in 10 ml of distilled DCM to afford the desired product **47** in 87% yield (435 mg, 1.40 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>199</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  2.74 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $H_4$ ), 4.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $H_5$ ), 5.30 (s, 2H,  $H_7$ ), 7.38-7.43 (m, 5H,  $H_9$  and  $H_{10}$  and  $H_{11}$ ), 8.26 (br s, 1H,  $H_3$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  35.5 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 42.8 ( $CH_2$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 69.6 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 101.6 (C,  $C_2$ ), 128.7 (CH,  $C_9$  or  $C_{10}$ ), 128.9 (CH,  $C_9$  or  $C_{10}$ ), 129.0 (CH,  $C_{11}$ ), 134.6 (CH,  $C_3$ ), 143.8 (C,  $C_8$ ), 151.6 (C,  $C_6$ ), 185.9 (C,  $C_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C  $\rightarrow$  250 °C at 8 °C/min then 250 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 18.1 min ( $m/z$  : 309 [ $M^{+}$ ])

**48**      **5-Bromo-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-one<sup>111</sup>**


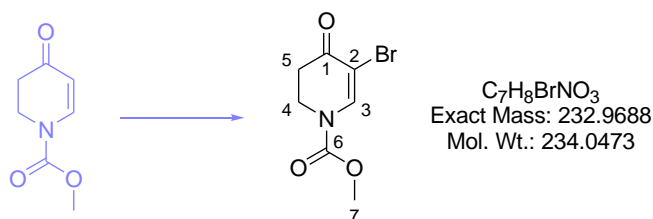
Palladium chloride (17 mg, 0.10 mmol, 0.3 equiv.) was put in a round bottomed flask under an argon atmosphere. A solution of 5-bromo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester **47**

(100 mg, 0.32 mmol, 1.0 équiv.) in 1.6 ml DCM was added. Triethylsilane (0.10 ml, 0.64 mmol, 2.0 equiv.) and triethylamine (30  $\mu$ l, 0.22 mmol, 0.7 equiv.) were subsequently added with continuous stirring, resulting in gas evolution. The reaction mixture was stirred for 5 min and aqueous HCl (1 N, 5 ml) was then added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc/Et<sub>3</sub>N (10/89/1) as eluent to afford the desired product **48** as a white solide in 53% yield (30 mg, 0.17 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  2.65 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.65 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 5.72 (br s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C  $\rightarrow$  250 °C at 8 °C/min then 250 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.0 min (m/z : 175 [M<sup>+</sup>])

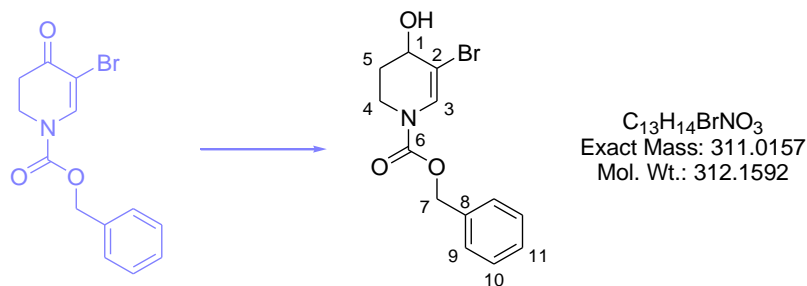
#### 49 5-Bromo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure J - page 249 starting from 4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid methyl ester **46** (530 mg, 3.42 mmol, 1.0 equiv.) and NBS (913 mg, 5.13 mmol, 1.5 equiv.) in 20 ml DCM. The desired product **49** was obtained in 54% yield (429 mg, 1.85 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  2.62 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.77 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 4.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 8.11 (br s, 1H, H<sub>3</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 13.9 min (m/z : 233 [M<sup>+</sup>])

**50**      **5-Bromo-4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**

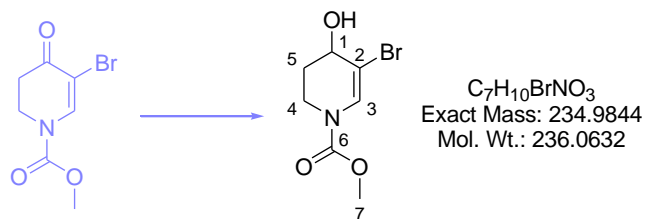
The above compound was prepared according to the general procedure G - page 238 starting from 5-bromo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester **47** (435 mg, 1.40 mmol, 1.0 equiv.), cerium (III) chloride heptahydrate (1182 mg, 3.17 mmol, 2.3 equiv.) and sodium borohydride (153 mg, 4.04 mmol, 2.9 equiv.) in methanol (3 ml) to give the desired product **50** in 99% (433 g, 1.39 mmol).

The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>199</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.92-1.97 (m, 1H,  $H_5$ ), 1.99-2.06 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.06 (br s, 1H, OH), 3.54-3.40 (m, 1H,  $H_4$ ), 3.95-4.04 (m, 1H,  $H_4$ ), 4.23-4.25 (m, 1H,  $H_1$ ), 5.21 (s, 2H,  $H_7$ ), 7.23 (br s, 1H,  $H_3$ ), 7.34-7.41 (m, 5H,  $H_9$  and  $H_{10}$  and  $H_{11}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  30.5 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ), 37.2 ( $CH_2$ ,  $C_4$ ), 66.5 (CH,  $C_1$ ), 68.2 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 104.4 (C,  $C_2$ ), 127.7 (CH,  $C_3$ ), 128.3 (CH,  $C_9$  or  $C_{10}$ ), 128.5 (CH,  $C_9$  or  $C_{10}$ ), 128.6 (CH,  $C_{11}$ ), 135.6 (C,  $C_8$ ), 152.2 (C,  $C_6$ )

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C  $\rightarrow$  250 °C at 8 °C/min then 250 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 17.0 min (m/z : 311 [ $M^+$ ])

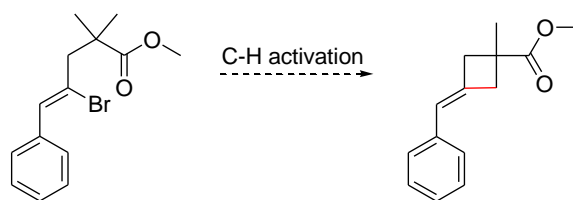
**51**      **5-Bromo-4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure G - page 238 starting from 5-bromo-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid methyl ester **49** (1650 mg, 7.05 mmol, 1.0 equiv.), cerium (III) chloride heptahydrate (7880 mg, 21.15 mmol, 3.0 equiv.) and sodium borohydride (800 mg, 21.15 mmol, 3.0 equiv.) in 16 ml of methanol. The desired product **51** was obtained in 57% yield (949 mg, 4.02 mmol).

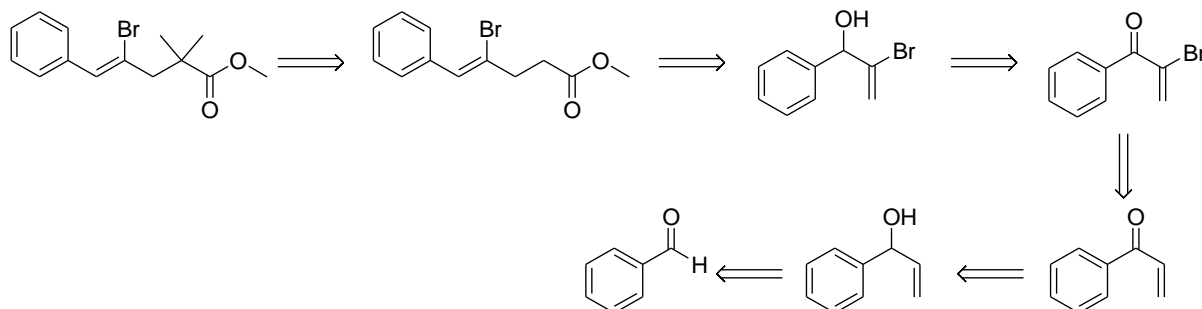
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.67-1.81 (m, 1H,  $H_5$ ), 1.93-2.00 (m, 1H,  $H_5$ ), 3.00-3.10 (m, 2H,  $H_4$ ), 3.73 (s, 3H,  $H_7$ ), 3.75-4.39 (m, 1H,  $H_1$ ), 4.40 (br s, 1H, OH), 5.55 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $H_3$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.1 min ( $m/z$  : 235 [ $M^{+}$ ])

## 2.4 Acyclic compounds

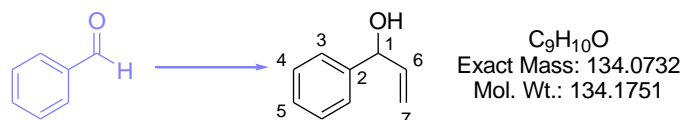


### 2.4.1 Substrate synthesis



52

## 1-Phenyl-prop-2-en-1-ol



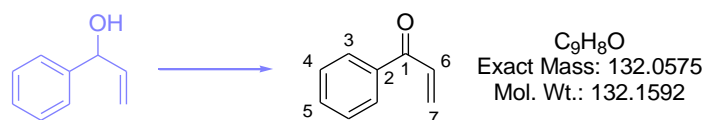
Benzaldehyde (1.5 g, 14.1 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (30 ml) and cooled down to 0 °C. Vinylmagnesium bromide (0.7 M solution in THF) (24 ml, 16.9 mmol, 1.2 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred from 0 °C to RT overnight. Saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) was then added and the aqueous phase was extracted with diethylether (3 × 30 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by a short filtration through a short pad of silica using EtOAc as eluent and evaporated to afford the desired product **52** in 99% yield (1.879 g, 14 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>200</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 3.02 (br s, 1H, OH), 5.17-5.21 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 5.35 (dt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 6.06 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.26 -7.40 (m, 5H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.5 min (m/z : 134 [M<sup>+</sup>])

53

## 1-Phenyl-propenone



1-Phenyl-prop-2-en-1-ol **52** (2300 mg, 17.07 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMSO (46 ml). IBX (14.8 mg, 52.90 mmol, 3.1 equiv.) was added and the resulting mixture was stirred at RT for 3 h. After this time, water (100 ml) and diethylether (100 ml) were added. The organic phase was washed three times with water (100 ml), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was

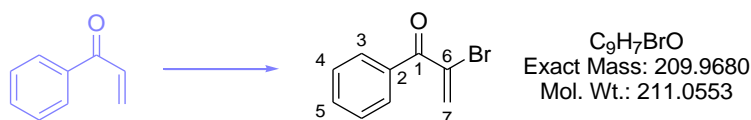
<sup>200</sup> N. Marion, R. Gealageas, S. Nolan *Org.Lett.* **2007**, 9, 2653-2656

purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (5/95) as eluent to afford the desired product in 67% yield (1.5 g, 11.4 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>201</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 5.94 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.45 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.17 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.47 -7.59 (m, 3H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 7.94-7.98 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.5 min (m/z : 132 [M<sup>+</sup>])

## 54 2-Bromo-1-phenyl-propenone



The above compound was prepared according to the general procedure F - page 237 starting from 1-phenyl-propenone **53** (1.5 g, 7.11 mmol, 1.0 equiv.), OXONE<sup>®</sup> (5.2 g, 8.53 mmol, 1.2 equiv.), HBr (2N sol. in water) (6.0 ml, 12.09 mmol, 1.7 equiv.) and triethylamine (5.7 ml, 41.24 mmol, 5.7 equiv.) in 33 ml DCM, to afford the desired product **54** in a quantitative yield (1.5 g, 7.11 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>202</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.45-7.48 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 7.50 -7.53 (m, 1H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>), 7.58-7.60 (m, 2H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 128.6 (CH, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 129.6 (C, C<sub>6</sub>), 129.8 (CH, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 130.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 133.3 (CH, C<sub>5</sub>), 135.2 (C, C<sub>2</sub>), 190.2 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.1 min (m/z : 210 [M<sup>+</sup>])

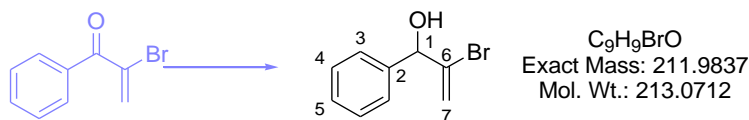
<sup>201</sup> .S. Jautze, R. Peters *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284-9288

<sup>202</sup> J. Yin, C. E. Gallis, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7054-7057



55

## 2-Bromo-1-phenyl-prop-2-en-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure G - page 238 starting from 2-bromo-1-phenyl-propenone **54** (333mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), cerium (III) chloride heptahydrate (1.77 g, 4.76 mmol, 3 equiv.), sodium borohydride (180 mg, 4.76 mmol, 3 equiv.) in 4 ml of methanol to afford the desired product **55** in 72% yield (241 mg, 1.14 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>203</sup>

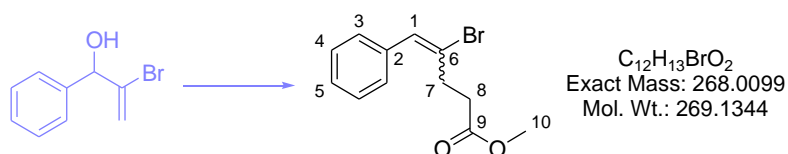
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 2.98 (br d, 1H, OH), 5.26 (br d, 1H, H<sub>1</sub>), 5.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.06 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.38-7.43 (m, 5H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 77.9 (CH, C<sub>1</sub>), 117.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 126.8 (CH, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 128.4 (CH, C<sub>5</sub>), 128.5 (CH, C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 135.7 (C, C<sub>6</sub>), 139.8 (C, C<sub>2</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.3 min (m/z : 212 [M<sup>+</sup>])

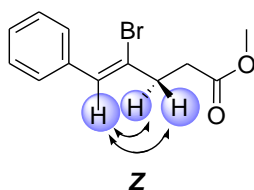
56

## 4-Bromo-5-phenyl-pent-4-enoic acid methyl ester



2-Bromo-1-phenyl-prop-2-en-1-ol **55** (241 mg, 1.13 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in *ortho*-dichlorobenzene (1 ml) and trimethylorthoacetate (0.57 ml, 4.52 mmol, 4.0 equiv.). A catalytic amount of propionic acid (0.01 ml, 0.14 mmol, 0.12 equiv.) was then added and the resulting reaction mixture was warmed using microwave at 220 °C for 30 min. GCMS shows a mixture of *Z* and *E* diastereoisomers in a 87/13 ratio. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (2/98) as eluent to afford the *Z* diastereoisomer **56** in 31% yield (95 mg, 0.35 mmol), (identified by a NOESY experiment).

<sup>203</sup> Y. Y. Novikov, P. Sampson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10247-10259

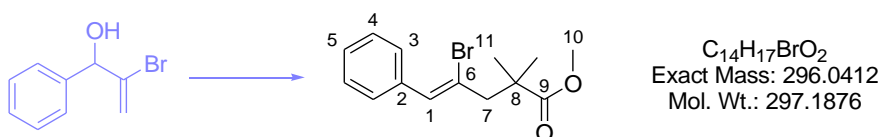


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_8$ ), 2.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_7$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.74 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.20-7.29 (m, 3H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 7.45-7.47 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ )

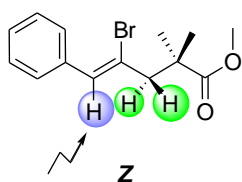
$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  33.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_8$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$  or  $\text{C}_8$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 125.2 (C,  $\text{C}_6$ ), 127.9 (CH,  $\text{C}_1$ ), 128.2 (CH,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_4$ ), 128.9 (CH,  $\text{C}_5$ ), 129.0 (CH,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_4$ ), 135.4 (C,  $\text{C}_2$ ), 172.7 (C,  $\text{C}_9$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300 °C): 14.7 min ( $m/z$  : 237 [ $\text{M}(-\text{OMe})^+$ ])

## 58 4-Bromo-2,2-dimethyl-5-phenyl-pent-4-enoic acid methyl ester



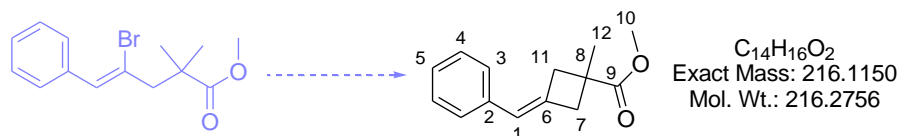
2-Bromo-1-phenyl-prop-2-en-1-ol **55** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in *o*-dichlorobenzene (1.2 ml) and trimethyl*ortho*isobutyrate (0.23 ml, 1.41 mmol, 6.0 equiv.). A catalytic amount of propionic acid was added, and the resulting mixture was warmed using microwave at 220 °C for 1.25 h. The reaction mixture was directly purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (2/98) as eluent to afford the *Z* diastereoisomer **58** in 30% yield (20 mg, 0.07 mmol) (identified by a NOE experiment).



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.33 (s, 6H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.98 (s, 2H,  $\text{H}_7$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.76 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.28-7.40 (m, 3H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 7.41-7.54 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 15.5 min (m/z : 237 [M(-OMe)<sup>+</sup>])

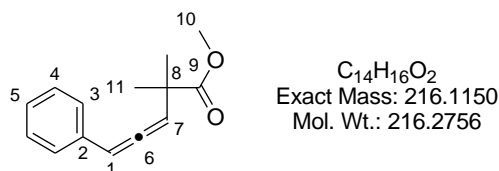
### 2.4.2 C-H activation step



The general procedure **D** was attempted using 4-bromo-2,2-dimethyl-5-phenyl-pent-4-enoic acid methyl ester **58** (20 mg, 0.067 mmol, 1.0 equiv.), palladium acetate (1.5 mg, 6.7  $\mu$ mol, 10 mol%), tri *tert*-butylphosphine tetrafluoroborate (3.9 mg, 13.4  $\mu$ mol, 20 mol%) and potassium carbonate (12 mg, 0.087 mmol, 1.3 equiv.) in 0.3 ml DMF. The mixture was stirred at 140 °C for 60 min. The residue was purified by flash chromatography using CyHx/EtOAc (99/1) as eluent and a preparative chromatography. The major products **59** and **60** and a small proportion of dehalogenated compound were thus isolated.

First product:

#### 59 2,2-Dimethyl-5-phenyl-penta-3,4-dienoic acid methyl ester



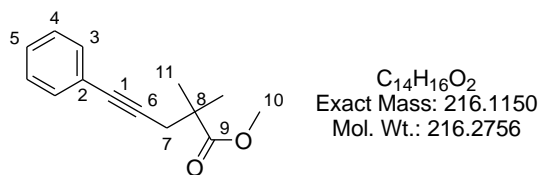
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  1.25 (s, 6H, H<sub>11</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 5.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 7.24-7.28 (m, 5H, H<sub>3</sub> or H<sub>4</sub> or H<sub>5</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.6 min (m/z : 216 [M<sup>+</sup>])

Second product:

60

2,2-Dimethyl-5-phenyl-pent-4-ynoic acid methyl ester



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.27 (s, 6H,  $H_{11}$ ), 2.59 (s, 2H,  $H_7$ ), 3.65 (s, 3H,  $H_{10}$ ), 7.19-7.22 (m, 3H,  $H_3$  or  $H_4$  or  $H_5$ ), 7.30-7.33 (m, 2H,  $H_3$  or  $H_4$  or  $H_5$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.5 min ( $m/z$  : 216 [ $M^{+}$ ])

### 3 $\beta$ -ARYLATION – SUBSTRATE SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC DATA

#### 3.1.1 General procedure for the $\beta$ -arylation reactions:

##### **Preparation of the enolates:**

Lithium dicyclohexylamide (239 mg, 1.275 mmol, 1.7 equiv.) was weighted out in a flask fitted with a rubber septum and diluted in toluene (3 ml) under an argon atmosphere. The ester (1.200 mmol, 1.5 equiv.) was then added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min.

##### **K - General procedure for the $\beta$ -arylation reactions:**

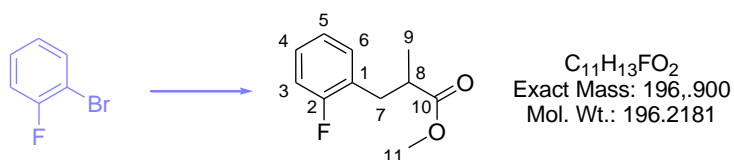
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (34 mg, 0.038 mmol, 0.05 equiv.) and DavePhos (30 mg, 0.075 mmol, 0.10 equiv.) were diluted in toluene (0.75 ml) in a flask fitted with a rubber septum under an argon atmosphere.

The previously prepared enolate was then added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. After this time, the electrophile (0.750 mmol, 1.0 equiv.) was added and the mixture was stirred for the appropriate temperature and time, depending on the substrate.

The reaction mixture was usually quenched with HCl (1 mol.L<sup>-1</sup> solution in water) (10 ml) or with a saturated solution of ammonium chloride for the amino acid and the pyridine derivatives. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 ml). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified by a rapid filtration on silica gel using CyHx/EtOAc (95/5) followed by a preparative thin-layer chromatography on silica gel. Several elutions using a mixture of EtOAc and CyHx were needed to obtain the desired products in good yields.

#### 3.1.2 Racemic version

### 63 3-(2-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-fluorobenzene and methyl isobutyrate. The reaction mixture was stirred at 28 °C for 2 h to afford the product as a pale yellow oil in 69% yield (101 mg, 0.52 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.16 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.74-2.84 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 2.97-3.05 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 6.98-7.06 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_5$ ), 7.14-7.22 (m, 2H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_6$ )

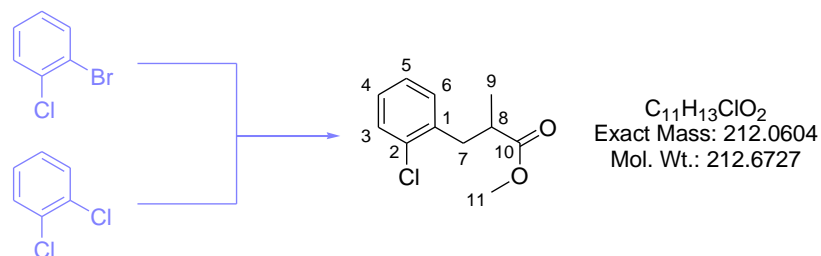
$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  16.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 33.1 (d,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 40.2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 115.3 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 124.0 (d,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 126.4 (d,  $J = 15.9$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 128.4 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 131.4 (d,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 161.4 (d,  $J = 245.2$  Hz, C,  $\text{C}_2$ ), 176.5 (C,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -118.5

IR (neat)  $\nu$  755, 1166, 1435, 1455, 1492, 1734, 2952  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2$  ( $\text{M}^{++}$ ) 196.0900, found 196.0899

## 65 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260:

- from 1,2-dichlorobenzene and methyl isobutyrate: the reaction mixture was warmed to 50 °C for 22 min to afford the product in 63% yield (100 mg, 0.47 mmol).
- from 1-bromo-2-chlorobenzene and methyl isobutyrate: the reaction mixture was stirred at 22 °C for 2 h to afford the product in 82% yield (131 mg, 0.62 mmol).

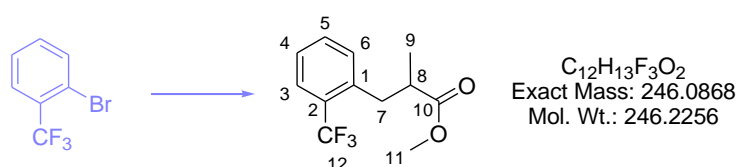
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.80-2.93 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.09-3.14 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.13-7.21 (m, 3H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 7.31-7.36 (m, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 129.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 131.4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 134.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 137.2 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 176.5 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  749, 1165, 1435, 1475, 1734, 2932, 2943  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 212.0604, found 212.0604.

## 66 2-Methyl-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-trifluoromethyl-benzene and methyl isobutyrate. The reaction mixture was heated to 110 °C for 2 h to afford the product in 62% yield (115 mg, 0.47 mmol).

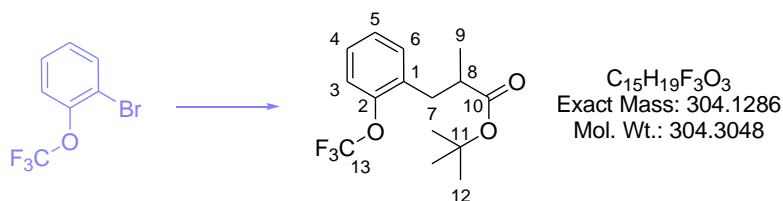
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.76-2.85 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.87-2.92 (dd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.08 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.16-3.22 (dd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.29-7.33 (m, 2H,  $\text{H}_6$  and  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 7.43-7.46 (m, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 36.2 (d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 41.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 124.7 (q,  $J = 273.8$  Hz,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 126.3 (q,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 129.2 (q,  $J = 29.6$  Hz,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 131.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$ ), 131.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_5$ ), 138.2 (d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 176.5 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}\{-^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -59.8

IR (neat)  $\nu$  766, 1113, 1312, 1455, 1735, 2954, 2954  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 246.0868, found 246.0863

**67 2-Methyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid *tert*-butyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-trifluoromethoxybenzene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 35 °C for 2 h to afford the product in 75% yield (172 mg, 0.57 mmol).

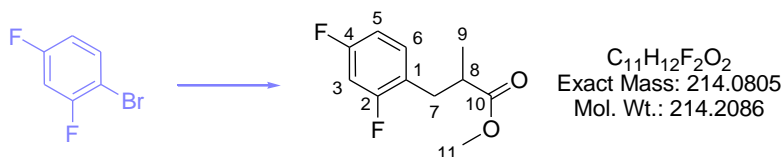
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.34 (s, 9H,  $H_{12}$ ), 2.63-2.74 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 2.91-3.01 (m, 1H,  $H_7$ ), 7.15-7.25 (m, 4H,  $H_3$  and  $H_4$  and  $H_5$  and  $H_6$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  17.3 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 28.1 ( $CH_3$ ,  $C_{12}$ ), 34.2 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 40.8 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 80.3 (C,  $C_{11}$ ), 120.3 (d,  $J = 1.2$  Hz, CH,  $C_{Ar}$ ), 120.8 (q,  $J = 257.1$  Hz, C,  $C_{13}$ ), 126.6 (CH,  $C_{Ar}$ ), 127.9 (CH,  $C_{Ar}$ ), 131.6 (CH,  $C_{Ar}$ ), 132.4 (C,  $C_1$ ), 148.1 (C,  $C_2$ ), 175.3 (C,  $C_{10}$ )

$^{19}F$ - $\{^1H\}$  NMR (282.4 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  -57.34

IR (neat)  $\nu$  756, 1148, 1214, 1250, 1456, 1493, 1727, 2937, 2979  $cm^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $C_{15}H_{19}F_3O_3$  ( $M^{+}$ ) 304.1286, found 304.1286

**68 3-(2,4-Difluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2,4-difluoro-benzene and methyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 12 min to afford the product in 82% yield (132 mg, 0.62 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 2.71-2.77 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 2.88-2.99 (m, 1H,  $H_7$ ), 3.62 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 6.74-6.78 (m, 2H  $H_3$  and  $H_5$ ), 6.98-7.14 (m, 1H,  $H_2$ )



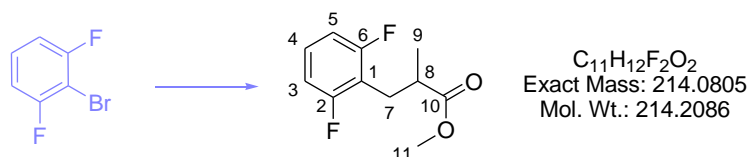
$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  16.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 32.6 (d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 40.2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 104.0 (t,  $J = 33.3$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 111.0 (dd,  $J = 20.8$  Hz,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 122.2 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 132.0 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 161.2 (dd,  $J = 247.8$  Hz,  $J = 11.8$  Hz, C,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 161.8 (dd,  $J = 247.1$  Hz,  $J = 11.9$  Hz, C,  $\text{C}_4$  or  $\text{C}_6$ ), 176.2 (C,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}\{-^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -113.2 (d,  $J = 7.3$  Hz), -114.2 (d,  $J = 7.3$  Hz)

IR (neat)  $\nu$  731, 977, 1468, 1735, 2952, 2966  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^{++}$ ) 214.0805, found 214.0805

### 68 3-(2,6-Difluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2,6-difluoro-benzene and methyl isobutyrate. The reaction mixture was heated to 110 °C for 2 h to afford the product in 73% yield (116 mg, 0.55 mmol).

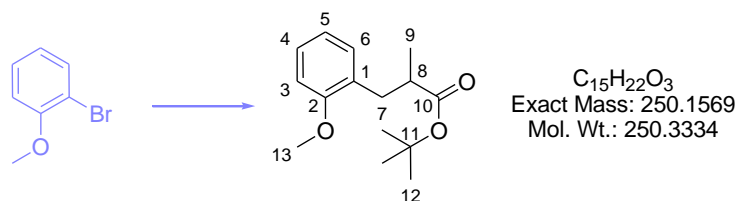
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.73-2.84 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.00-3.08 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 6.81-6.88 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_5$ ), 7.11-7.19 (m, 1H  $\text{H}_4$ )

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  16.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 26.2 (d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 111.1 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_5$ ), 111.2 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_5$ ), 115.1 (t,  $J = 20.1$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 128.2 (t,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 161.8 (d,  $J = 247.2$  Hz, C,  $\text{C}_2$  or  $\text{C}_6$ ), 161.9 (d,  $J = 247.1$  Hz, C,  $\text{C}_2$  or  $\text{C}_6$ ), 176.1 (C,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}\{-^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -115.3

IR (neat)  $\nu$  966, 1434, 1462, 1504, 1734, 2954, 2965  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^{++}$ ) 214.0805, found 214.0801

70 3-(2-Methoxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester

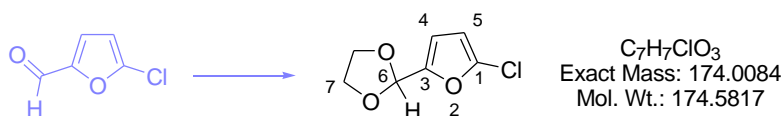
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 2-bromoanisole and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 2 h to afford the product in 64% yield (120 mg, 0.48 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.10 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.36 (s, 9H,  $H_{12}$ ), 2.66-2.79 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 2.87-2.95 (m, 1H,  $H_7$ ), 3.82 (s, 3H,  $H_{13}$ ), 6.82-6.87 (m, 2H,  $H_3$  and  $H_4$  or  $H_5$ ), 7.11 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 7.18 (ddd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $H_4$  or  $H_5$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  17.3 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 28.1 ( $CH_3$ ,  $C_{12}$ ), 34.7 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 40.4 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 55.3 ( $CH_3$ ,  $C_{13}$ ), 79.8 (C,  $C_{11}$ ), 110.3 ( $CH$ ,  $C_3$ ), 120.2 ( $CH$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 127.6 ( $CH$ ,  $C_4$  or  $C_5$ ), 128.2 (C,  $C_1$ ), 131.0 ( $CH$ ,  $C_6$ ), 157.8 (C,  $C_2$ ), 176.1 (C,  $C_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  750, 1148, 1242, 1494, 1724, 2934, 2975  $cm^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $C_{15}H_{22}O_3$  ( $M^+$ ) 250.1569, found 250.1570

71 2-(5-Chloro-furan-2-yl)-[1,3]dioxolane:<sup>204</sup>

5-Chloro-2-furaldehyde (400 mg, 3.06 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in distilled toluene (5 ml) and was added to a mixture of ethylene glycol (0.53 ml, 9.67 mmol, 3.2 equiv.) and sulfamic acid (91 mg, 0.94 mmol, 0.3 equiv.). The reaction mixture was then stirred under reflux for 60 h, after which water (100 ml) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc ( $3 \times 100$ ml), and the organic layers were combined, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The so formed pale yellow

<sup>204</sup> B. Wang, Y. Gu, G. Song, T. Yang, L. Yang, J. Suo, *J. Mol. Catal. A.* **2005**, 233, 121-126

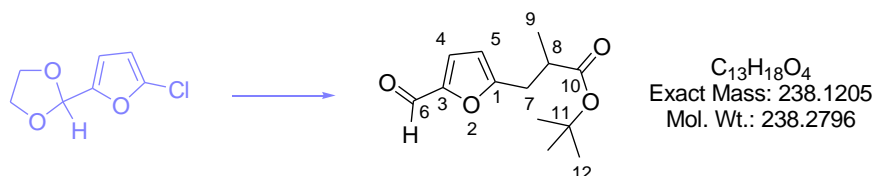
oil was then purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx as eluent with a gradient from (2/98) to (5/95), to afford the desired product as a pale oil in 66% yield (348 mg, 2.02 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  3.95-4.05 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 4.06-4.16 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 5.84 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ), 6.12 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.41 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  65.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 97.4 (CH,  $\text{C}_5$ ), 106.9 (CH,  $\text{C}_4$ ), 111.1 (CH,  $\text{C}_6$ ), 137.4 (C,  $\text{C}_1$ ), 150.7 (C,  $\text{C}_3$ )

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 174.0084, found 174.0081.

## 72 3-(5-Formyl-furan-2-yl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester



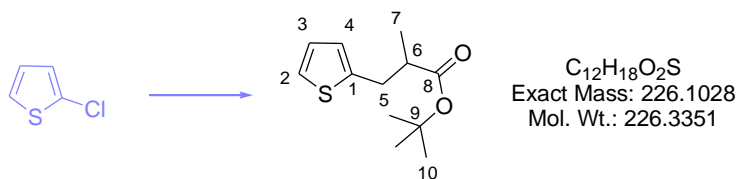
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 on a 0.5 mmol scale starting from 2-(5-chloro-furan-2-yl)-[1,3]dioxolane and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 45 min to afford the product as the deprotected aldehyde in 70% yield (83 mg, 0.35 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.75-2.84 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.03-3.11 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.27 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.16 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 9.52 (s, 1H,  $\text{H}_6$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.4 (CH,  $\text{C}_8$ ), 80.8 (C,  $\text{C}_{11}$ ), 110.1 (CH,  $\text{C}_5$ ), 123.2 (C,  $\text{C}_4$ ), 152.2 (CH,  $\text{C}_3$ ), 161.2 (C,  $\text{C}_1$ ), 174.4 (C,  $\text{C}_{10}$ ), 177.2 (C,  $\text{C}_6$ )

IR (neat)  $\nu$  1150, 1368, 1680, 1722, 2937, 2977  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 238.1205, found 238.1193

**73 2-Methyl-3-(thiophen-2-yl)propionic acid *tert*-butyl ester**

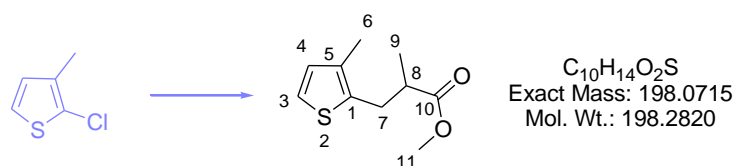
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 2-chlorothiophene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was heated to 70 °C for 70 min to afford the product in 69% yield (116 mg, 0.51 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $H_7$ ), 1.41 (s, 9H,  $H_{10}$ ), 2.64 (m, 1H,  $H_6$ ), 2.87 (dd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 3.17 (dd,  $J = 14.8$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 6.80-6.81 (m, 1H,  $H_4$ ), 6.90 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.12 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $H_2$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  17.1 ( $CH_3$ ,  $C_7$ ), 28.1 ( $CH_3$ ,  $C_{10}$ ), 33.8 ( $CH_2$ ,  $C_5$ ), 42.8 ( $CH$ ,  $C_6$ ), 80.4 (C,  $C_9$ ), 123.7 (CH,  $C_2$ ), 125.6 (CH,  $C_4$ ), 126.8 (CH,  $C_3$ ), 142.2 (C,  $C_1$ ), 175.1 (C,  $C_8$ )

IR (neat)  $\nu$  691, 848, 1143, 1366, 1725, 2964  $cm^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $C_{12}H_{18}O_2S$  ( $M^+$ ) 226.1028, found 226.1021

**74 2-Methyl-3-(3-methyl-thiophen-2-yl)propionic acid methyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 starting from 2-chloro-3-methylthiophene and methyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 1 h to afford the product in 67% yield (100 mg, 0.50 mmol).

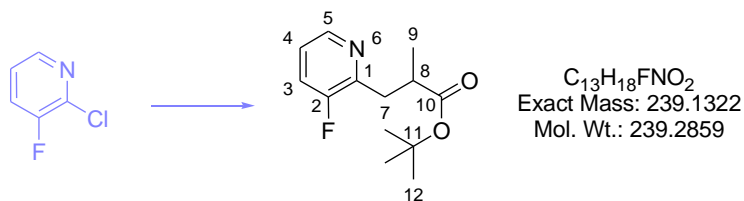
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 2.16 (s, 3H,  $H_6$ ), 2.69-2.77 (m, 1H,  $H_8$ ), 2.84 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 3.13 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 3.67 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 6.77 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 7.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H,  $H_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  13.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 41.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 122.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 130.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 134.1 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_5$ ), 135.0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 176.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  698, 1166, 1434, 1455, 1733, 2950, 2971  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 199.0787, found 199.0788

## 75 3-(3-Fluoro-pyridin-2-yl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 on a 1 mmol scale from 2-chloro-3-fluoropyridine and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 30 °C for 90 min to afford the product in 56% yield (133 mg, 0.56 mmol).

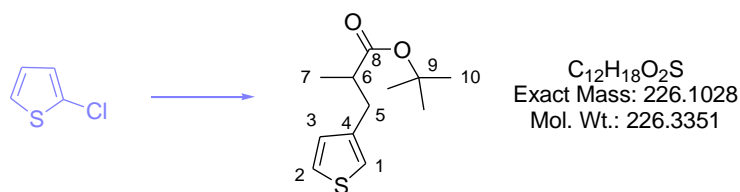
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.88 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.97 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.19 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.14 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.31 (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.33 (ddd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 34.7 (d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 80.2 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 122.5 (d,  $J = 19.6$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 122.7 (d,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 144.9 (d,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 148.4 (d,  $J = 15.3$  Hz,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 158.0 (d,  $J = 256.3$  Hz,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 175.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -125.31

IR (neat)  $\nu$  799, 1150, 1448, 1724, 2935, 2977  $\text{cm}^{-1}$

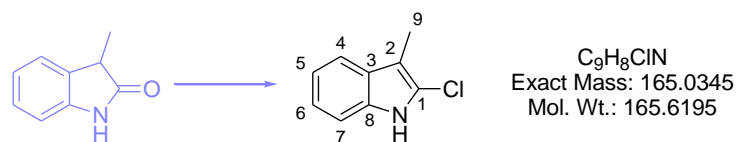
HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 240.1400, found 240.1404

**76 2-Methyl-3-thiophen-3-yl-propionic acid *tert*-butyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 using 3-chlorothiophene (139  $\mu$ l, 1.5 mmol, 2.0 equiv.) and *tert*-butyl isobutyrate (108 mg, 0.75 mmol, 1.0 equiv.). The reaction mixture was heated to 70 °C for 105 min to afford the product in 41% yield (70 mg, 0.62 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_7$ ), 1.41 (s, 9H,  $H_{10}$ ), 2.60-2.72 (m, 2H,  $H_5$  and  $H_6$ ), 2.93-3.01 (m, 1H,  $H_5$ ), 6.93 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $H_1$  or  $H_3$ ), 6.96- 6.98 (m, 1H,  $H_1$  or  $H_3$ ), 7.23 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $H_2$ )

GCMS (EI, 5 min at 35 °C then 35 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C and then 4.5 min at 300 °C): 18.7 min (m/z : 226 [ $M^+$ ])

**77 2-Chloro-3-methyl-1H-indole**

3-Methylindole (1.00 g, 6.79 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in dry  $CH_3CN$  (40 ml) and heated at 100 °C until complete dissolution. Phosphorous oxychloride (2.08 g, 13.58 mmol, 2.0 equiv.) was then added in one portion, and the resulting solution was gently refluxed for 1 h. A solution of imidazole (1.77 g, 16.98 mmol, 2.5 equiv.) in dry  $CH_3CN$  (10 ml) was slowly added, and the resulting cloudy solution was refluxed with vigorous stirring overnight. The reaction mixture was then cooled to RT and diluted with EtOAc (50 ml). The resulting suspension was filtered. The filtrate was evaporated under vacuum before being purified by flash chromatography using EtOAc/ $CyHx$  (10/90) as eluent to afford the desired product **77** in 81% yield (915 mg, 5.5 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>205</sup>

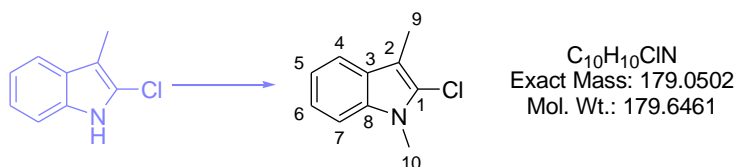
<sup>205</sup> S. Tang, J.-H. Li, Y.-X. Xie, N.-X. Wang, *Synthesis*, **2007**, 10, 1535-1541

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  2.25 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 7.11-7.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.17-7.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.52 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.91 (br s, 1H, NH)

### L - General procedure for the methylation of heterocycles

The appropriate heterocycle (1.0 equiv.) was dissolved in dry DMF and cooled down to 0 °C. NaH (60% in mineral oil) (1.2 equiv.) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 5 min and methyl iodide (1.2 equiv.) was added. The mixture was further stirred for 1 h. After this time, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed successively with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product.

### 78 2-Chloro-1,3-dimethyl-1H-indole



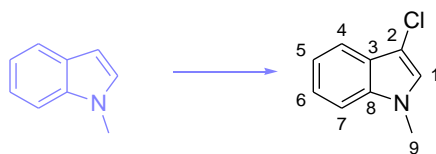
The above compound was prepared according to the general procedure L - page 270 starting from 2-Chloro-3-methyl-1H-indole (250 mg, 1.51 mmol, 1.0 equiv.), NaH (60% in mineral oil) (73 mg, 1.81 mmol, 1.2 equiv.) and MeI (0.11 ml, 1.81 mmol, 1.2 equiv.) in dry DMF (7 ml) to afford the desired product **78** in 99% yield (268 mg, 1.5 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>205</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  2.30 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.13-7.16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.22-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.52 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C  $\rightarrow$  250 °C at 8 °C/min then 250 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.6 min ( $m/z$  : 179 [ $\text{M}^{++}$ ])

79

## 3-Chloro-1-methyl-1H-indole



C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN  
Exact Mass: 165.0345  
Mol. Wt.: 165.6195

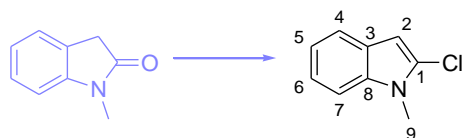
1-Methylindole (0.26 ml, 2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry THF (10 ml) *N*-chlorosuccinimide (293 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h at RT and was quenched with water (20 ml). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 20 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered evaporated under vacuum and finally purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (15/85) as eluent. The desired product **79** was obtained in 89% yield (295 mg, 1.8 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>206</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 3.70 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 6.98 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 6.12-7.20 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.1<sup>''</sup>-7.20 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.22-7.28 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 8.7 min (m/z : 165 [M<sup>+</sup>])

80

## 2-Chloro-1-methyl-1H-indole



C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN  
Exact Mass: 165.0345  
Mol. Wt.: 165.6195

1-Methyl-2-oxindole (1 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv.) was suspended in chlorobenzene (20 ml), and was heated at 100 °C. Phosphorous oxychloride (1.27 ml, 13.6 mmol, 2.0 equiv.) was added in one portion and the mixture was further stirred at 100 °C for 8 h. After this time, a saturated aqueous solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 100 ml). The organic phase was washed with water until pH neutral and was then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The so-formed solide was washed with cold pentane to give the pure desired product **80** in 59% yield (662 mg, 4.0 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>206</sup>

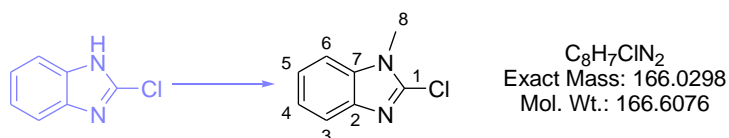
<sup>206</sup> B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1047-1060



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  3.72 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 6.61 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.11 (ddd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 7.20 (ddd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$  or  $\text{H}_6$ ), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_7$ ), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_7$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 7.7 min ( $m/z$  : 165 [ $\text{M}^{+}$ ])

### 85 2-Chloro-1-methyl-1H-benzoimidazole

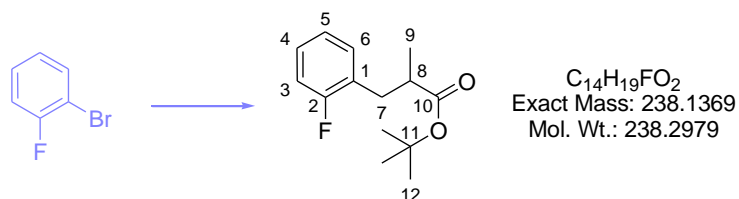


The above compound was prepared according to the general procedure L - page 270 starting from 2-Chloro-1H-benzimidazole (305 mg, 2 mmol, 1.0 equiv.), NaH (60% in mineral oil) (96 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.) and MeI (0.15 ml, 2.4 mmol, 1.2 equiv.) in dry DMF (10 ml) to afford the desired product **85** in 72% yield (239 mg, 1.4 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>207</sup>

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  3.57 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ), 7.04-7.09 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46-7.49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

GCMS (EI, 1 min at 120 °C then 120 °C  $\rightarrow$  250 °C at 8 °C/min then 250 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 5.6 min ( $m/z$  : 166 [ $\text{M}^{+}$ ])

### 91 3-(2-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-fluorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed either to 50 °C or 115 °C

<sup>207</sup> C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, L. Milanesi, P. E. Todesco, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 588, 155-159

for 2 h to afford the product as a pale oil in 63% yield (113 mg, 0.47 mmol) and 77% yield (138 mg, 0.58 mmol) respectively.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.14 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.36 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.64-2.75 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 2.89-2.97 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.97-7.05 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_5$ ), 7.14-7.20 (m, 2H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_6$ )

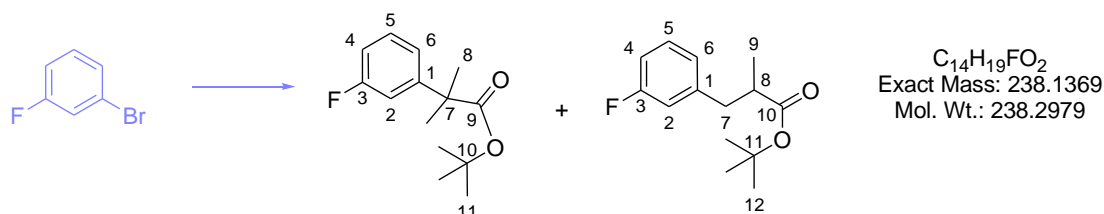
$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 33.2 (d,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 41.1 (CH,  $\text{C}_8$ ), 80.2 (C,  $\text{C}_{11}$ ), 115.3 (d,  $J = 22.0$  Hz, CH,  $\text{C}_3$ ), 123.9 (d,  $J = 3.4$  Hz, CH,  $\text{C}_5$ ), 126.8 (d,  $J = 15.8$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 128.1 (d,  $J = 8.1$  Hz, CH,  $\text{C}_4$ ), 131.6 (d,  $J = 4.8$  Hz, CH,  $\text{C}_6$ ), 161.5 (d,  $J = 244.8$  Hz, C,  $\text{C}_2$ ), 175.4 (C,  $\text{C}_{10}$ ).

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -118.3

IR (neat)  $\nu$  754, 1148, 1456, 1493, 1725, 2935, 2977  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 239.1447, found 239.1447

**92 and 93**                      **2-(3-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester and 3-(3-fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester**



The above compounds were prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-3-fluorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was stirred at 28 °C for 2 h to afford the mixture of 47% of  $\alpha$ - and 53% of  $\beta$ -arylated compounds (proportions determined by  $^1\text{H}$  NMR) in 95% global yield (169 mg, 0.71 mmol).

**92**                      **2-(3-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.38 (s, 9H,  $\text{H}_{11}$ ), 1.52 (s, 6H,  $\text{H}_8$ ), 6.89-6.94 (m, 1H,  $\text{H}_2$  or  $\text{H}_4$ ), 7.03-7.07 (m, 1H,  $\text{H}_2$  or  $\text{H}_4$ ), 7.10-7.12 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.24-7.30 (m, 1H,  $\text{H}_5$ )

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  26.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 47.1 (C,  $\text{C}_7$ ), 80.8 (C,  $\text{C}_{10}$ ), 113.0 (d,  $J = 22.1$  Hz, CH,  $\text{C}_2$  or  $\text{C}_4$ ), 113.3 (d,  $J = 20.9$  Hz, CH,  $\text{C}_2$  or  $\text{C}_4$ ), 121.5 (d,  $J = 3.3$  Hz, CH,  $\text{C}_6$ ), 129.7 (d,  $J = 8.4$  Hz, CH,  $\text{C}_5$ ), 148.1 (d,  $J = 7.2$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 162.5 (d,  $J = 244.8$  Hz, C,  $\text{C}_3$ ), 175.5 (C,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}\{-^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -113.6

IR (neat)  $\nu$  1139, 1254, 1723, 2933, 2977  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 239.1447, found 239.1435

### 93 3-(3-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.38 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.57-2.66 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 2.91-2.98 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.87-6.96 (m, 2H,  $\text{H}_2$  and  $\text{H}_4$ ), 6.95 (br d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.19-7.26 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ).

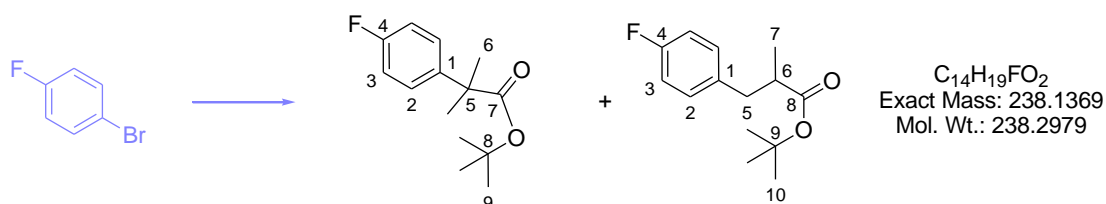
$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 39.6 (d,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 42.2 (CH,  $\text{C}_8$ ), 80.4 (C,  $\text{C}_{11}$ ), 113.2 (d,  $J = 20.9$  Hz, CH,  $\text{C}_4$ ), 115.9 (d,  $J = 20.9$  Hz, CH,  $\text{C}_2$ ), 124.8 (d,  $J = 3.0$  Hz, CH,  $\text{C}_6$ ), 129.7 (d,  $J = 8.5$  Hz, CH,  $\text{C}_5$ ), 142.4 (d,  $J = 7.4$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 162.5 (d,  $J = 245.2$  Hz, C,  $\text{C}_3$ ), 175.3 (C,  $\text{C}_{10}$ )

$^{19}\text{F}\{-^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -114.4

IR (neat)  $\nu$  1146, 1251, 1449, 1488, 1725, 2934, 2976  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 239.1447, found 239.1439

### 94 and 95 2-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester and 3-(4-fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester



The above compounds were prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-4-fluorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was stirred at 28 °C for 2 h to afford a mixture of 45% of  $\alpha$ - and 55% of  $\beta$ -arylated compounds (proportions determined by  $^1\text{H}$  NMR) in 91% global yield (162 mg, 0.68 mmol).

**94**                    **2-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.37 (s, 9H,  $\text{H}_9$ ), 1.51 (s, 6H,  $\text{H}_6$ ), 6.97-7.01 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.26-7.30 (m, 2H,  $\text{H}_2$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  26.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 46.7 (C,  $\text{C}_5$ ), 80.6 (C,  $\text{C}_8$ ), 115.0 (d,  $J = 21.2$  Hz, CH,  $\text{C}_3$ ), 127.4 (d,  $J = 8.1$  Hz, CH,  $\text{C}_2$ ), 141.1 (d,  $J = 2.9$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 161.6 (d,  $J = 243.6$  Hz, C,  $\text{C}_4$ ), 176.0 (C,  $\text{C}_7$ )

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -117.6

IR (neat)  $\nu$  1139, 1723, 2933, 2977  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 239.1447, found 239.1441

**95**                    **3-(4-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{H}_{10}$ ), 2.56-2.64 (m, 2H,  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 2.89-2.93 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.93-6.97 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.11-7.15 (m, 2H,  $\text{H}_2$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 42.6 (CH,  $\text{C}_6$ ), 80.3 (C,  $\text{C}_9$ ), 115.1 (d,  $J = 20.6$  Hz, CH,  $\text{C}_3$ ), 130.5 (d,  $J = 8.0$  Hz, CH,  $\text{C}_2$ ), 135.4 (d,  $J = 3.7$  Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 161.6 (d,  $J = 245.4$  Hz, C,  $\text{C}_4$ ), 175.5 (C,  $\text{C}_8$ )

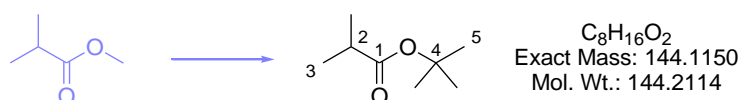
$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3 / \text{CFCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -117.8

IR (neat)  $\nu$  1146, 1725, 2934, 2976  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 239.1447, found 239.1440

**M - General procedure to form *tert*-butyl esters:<sup>208</sup>**

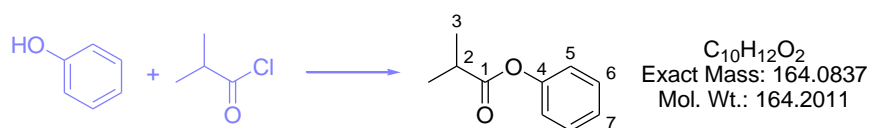
The appropriate methylester (1.0 equiv.) was added to a solution of potassium *tert*-butoxide (1.2 equiv.) in distilled diethyl ether under argon, and the resulting mixture was stirred at 24 °C for 1 h. After this time, the precipitate was filtered through a short pad of neutral alumina. The filtrate was then evaporated at 55 – 60 °C without vacuum to afford the desired product which was used directly for the  $\beta$ -arylation reaction without further purification.

**96 Isobutyric acid *tert*-butyl ester:**

The above compound was prepared according to the general procedure M - page 276 starting from methyl isobutyrate (3 ml, 26.0 mmol, 1.0 equiv.), potassium *tert*-butoxide (3.52 g, 31.4 mmol, 1.2 equiv.) in 100 ml of distilled diethyl ether to afford the desired product as a pale liquid in 64% yield (2.38 g, 16.6 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported in the literature.<sup>209</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, H<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, H<sub>5</sub>), 2.39 (spt,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  19.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 34.9 (CH, C<sub>2</sub>), 79.6 (C, C<sub>4</sub>), 176.6 (C, C<sub>1</sub>)

**97 Phenylisobutyrate**

The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from isobutyrylchloride (1 ml, 9.5 mmol, 1.0 équiv.) and phenol (894 mg, 9.5 mmol, 1.0 equiv.) in dry

<sup>208</sup> V. A. Vasin, V. V. Razin, *Synlett* **2001**, 5, 658-660

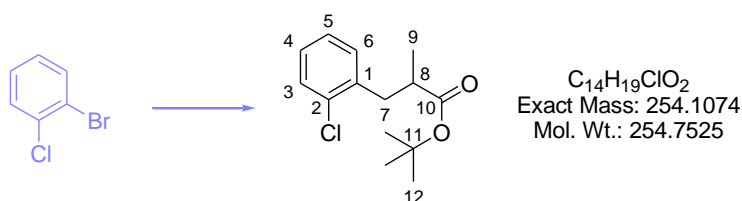
<sup>209</sup> I. Held, P. von den Hoff, D. S. Stephenson, H. Zipse, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 1891-1900

pyridine (12 ml) to afford the desired product in 98% yield (1.52 g, 9.3 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported in the literature.<sup>210</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, H<sub>3</sub>), 2.81 (spt, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 7.22 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.37 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 180 °C at 8 °C/min then 180 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 8.9 min (m/z : 71 [M-OPh<sup>+</sup>])

### 98 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid tert-butyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 30 °C for 2 h to afford the product as a pale oil in 76% yield (146 mg, 0.57 mmol).

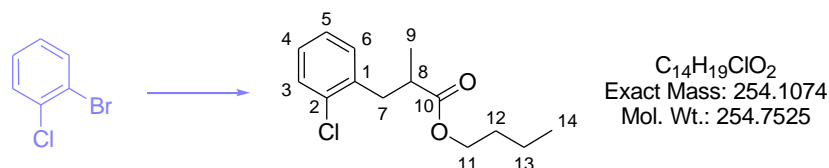
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 1.37 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 2.75-2.80 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 3.04-3.07 (m, 1H, H, H<sub>7</sub>), 7.13-7.22 (m, 3H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 7.32-7.35 (m, 1H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 17.3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 40.5 (CH, C<sub>8</sub>), 80.2 (C, C<sub>11</sub>), 126.6 (CH, C<sub>4</sub>), 127.8 (CH, C<sub>5</sub>), 129.6 (CH, C<sub>3</sub>), 131.5 (CH, C<sub>6</sub>), 134.4 (C, C<sub>1</sub>), 137.5 (C, C<sub>2</sub>), 175.4 (C, C<sub>10</sub>)

IR (neat) ν 747, 1149, 1725, 2934, 2976 cm<sup>-1</sup>

HRMS (CI), calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClO<sub>2</sub> (M+H<sup>+</sup>) 255.1152, found 255.1153

<sup>210</sup> National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

**99 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid butyl ester**


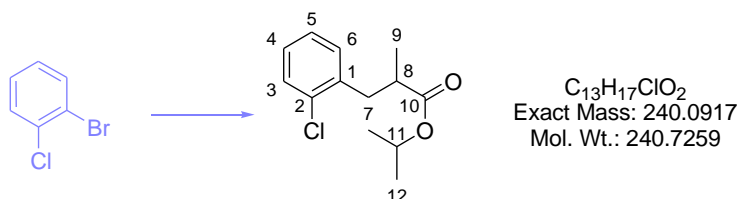
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and isobutyric acid butyl ester. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 1.5 h to afford the product in 74% yield (140 mg, 0.55 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $H_{14}$ ), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.26-1.34 (m, 2H,  $H_{13}$ ), 1.49-1.57 (m, 2H,  $H_{12}$ ), 2.80-2.92 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 3.06-3.13 (m, 1H,  $H_7$ ), 4.02 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $H_{11}$ ), 7.12-7.21 (m, 3H,  $H_6$  and  $H_3$  or  $H_4$  or  $H_5$ ), 7.31-7.36 (m, 1H,  $H_3$  or  $H_4$  or  $H_5$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  13.8 ( $CH_3$ ,  $C_{14}$ ), 17.2 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 19.2 ( $CH_2$ ,  $C_{13}$ ), 30.7 ( $CH_2$ ,  $C_{12}$ ), 37.5 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 39.7 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 64.4 ( $CH_2$ ,  $C_{11}$ ), 126.7 ( $CH$ ,  $C_3$  or  $C_4$  or  $C_5$ ), 128.0 ( $CH$ ,  $C_3$  or  $C_4$  or  $C_5$ ), 129.7 ( $CH$ ,  $C_3$  or  $C_4$  or  $C_5$ ), 131.4 ( $CH$ ,  $C_6$ ), 134.4 (C,  $C_2$ ), 137.3 (C,  $C_1$ ), 176.2 (C,  $C_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  749, 1051, 1166, 1447, 1461, 1474, 1730, 2874, 2934, 2960  $cm^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $C_{14}H_{19}ClO_2$  ( $M^+$ ) 254.1074, found for  $C_{14}H_{19}ClO_2$  ( $M^+$ ) 254.1074

**100 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid isopropyl ester**


The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and isobutyric acid isopropyl ester. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 2 h to afford the product in 75% yield (135 mg, 0.56 mmol).

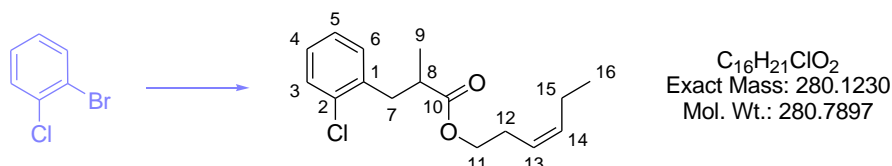
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.10 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.19 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.78-2.88 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.05-3.11 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.95 (spt,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.13-7.22 (m, 3H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 7.32-7.35 (m, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 67.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 127.9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 129.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 131.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 134.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 137.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 175.7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  749, 1106, 1171, 1726, 2935, 2978  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 241.0995, found 241.1000

### 101 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid hex-3-enyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and isobutyric acid hex-3-enyl ester. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 1.5 h to afford the product in 68% yield (143 mg, 0.51 mmol).

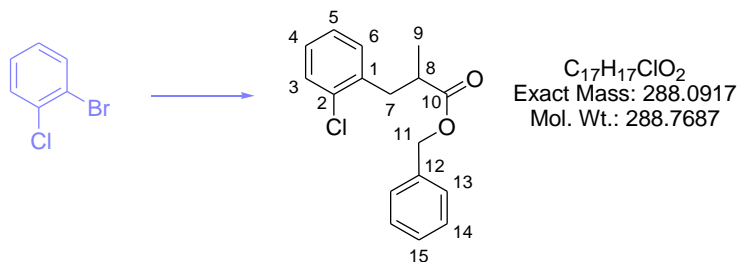
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_{16}$ ), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.97-2.06 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.23-2.32 (m, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.79-2.91 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.06-3.13 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 5.20-5.33 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 5.43-5.53 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.13-7.21 (m, 3H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$ ), 7.32-7.36 (m, 1H,  $\text{H}_6$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{16}$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 20.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{15}$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 39.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 123.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 129.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 131.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 134.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ ), 134.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{14}$ ), 137.3 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ), 176.1 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  749, 1165, 1461, 1474, 1490, 1731, 2897, 2934, 2963  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 281.1308, found 281.1305



**102 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid benzyl ester**

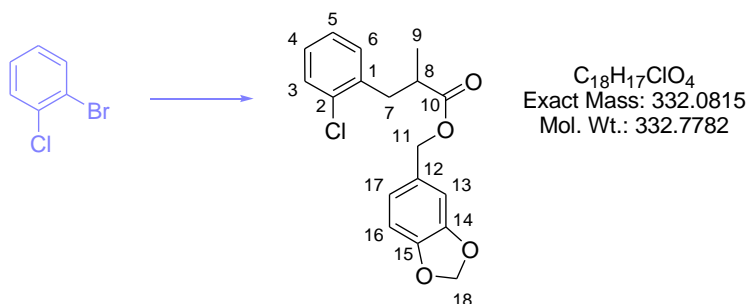
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and benzyl isobutyrate. The reaction mixture was warmed to 22 °C for 2.5 h to afford the product in 61% yield (132 mg, 0.46 mmol).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 2.76-2.92 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 3.03-3.80 (m, 1H,  $H_7$ ), 4.98-5.01 (m, 2H,  $H_{11}$ ), 7.04-7.10 (m, 3H,  $H_4$  and  $H_5$  and  $H_6$ ), 7.16-7.18 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.23-7.29 (m, 4H,  $H_3$  and  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  17.9 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 37.5 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 39.7 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 66.3 ( $CH_2$ ,  $C_{11}$ ), 126.8 ( $CH$ ,  $C_4$ ), 128.0 ( $CH$ ,  $C_{13}$  or  $C_{14}$  or  $C_{15}$ ), 128.1 ( $CH$ ,  $C_{13}$  or  $C_{14}$  or  $C_{15}$ ), 128.2 ( $CH$ ,  $C_{13}$  or  $C_{14}$  or  $C_{15}$ ), 128.6 ( $CH$ ,  $C_5$ ), 129.7 ( $CH$ ,  $C_3$ ), 131.4 ( $CH$ ,  $C_6$ ), 134.4 (C,  $C_1$ ), 136.1 (C,  $C_{12}$ ), 137.1 (C,  $C_2$ ), 175.9 (C,  $C_{10}$ )

IR (neat)  $\nu$  696, 748, 1159, 1446, 1455, 1474, 1731, 2935, 2973  $cm^{-1}$

HRMS (CI), calculated for  $C_{17}H_{18}ClO_2$  ( $M+H^+$ ) 289.0995, found 289.0996

**103 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and isobutyric acid 3,4-methylenedioxybenzyl ester. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 3.5 h to afford the product in 52% yield (130 mg, 0.39 mmol).

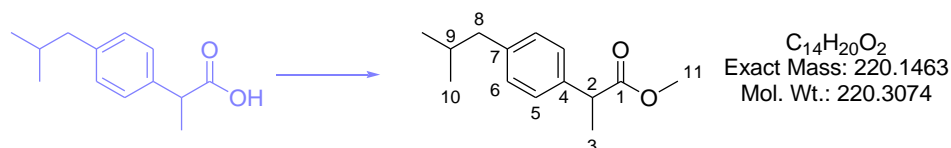
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.83-2.99 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.06-3.19 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 5.95 (s, 2H,  $\text{H}_{18}$ ), 6.72-6.75 (m, 3H,  $\text{H}_{13}$  and  $\text{H}_{16}$  and  $\text{H}_{17}$ ), 7.12-7.17 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.32-7.40 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 19.1 min (m/z : 332 [ $\text{M}^{+}$ ])

### **N - General procedure to form methylesters:**

The appropriate carboxylic acid (1.0 equiv.) was dissolved in methanol and diethylether under argon. Trimethylsilyldiazomethane (1.2 equiv.) was added dropwise. Acetic acid (10% in water) was then added. The aqueous phase was extracted with diethylether. The organic layers were combined, and washed successively with a solution of 1 N HCl and a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The organic layer was then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product.

## **104**                      **2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionic acid methyl ester**



The above compound was prepared according to the general procedure N - page 281 starting from 4-isobutyl- $\alpha$ -methylphenyl acetic acid (1 g, 4.85 mmol, 1.0 equiv.) and trimethylsilyldiazomethane (2.9 ml, 5.82 mmol, 1.2 equiv.) in methanol and diethylether (18 ml and 25 ml respectively). 60 ml of acetic acid (10% in water) were used to quench the reaction mixture and afford the desired product **104** in 84% yield (900 mg, 4.1 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported in the literature.<sup>211</sup>

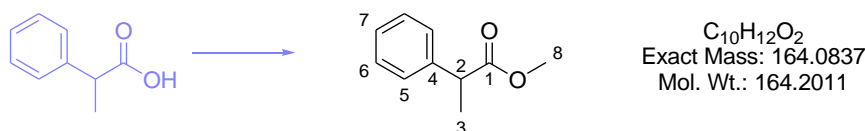
<sup>211</sup> A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ ), 1.85 (spt,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_8$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.70 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{Ar}$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  18.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 30.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_9$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 45.2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$ ), 129.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$  or  $\text{C}_6$ ), 137.9 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_4$ ), 137.9 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_7$ ), 175.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 9.6 min ( $m/z$  : 220 [ $\text{M}^{++}$ ])

### 105 2-Phenyl-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure N - page 281 starting from ( $\pm$ ) 2-phenylpropionic acid (1.1 ml, 6.6 mmol) to afford the desired product in 91% yield (995 mg, 6.06 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>212</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ), 3.57 (q,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 7.01-7.15 (m, 5H,  $\text{H}_{Ar}$ )

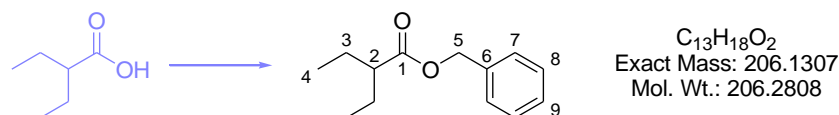
GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 4.6 min ( $m/z$  : 164 [ $\text{M}^{++}$ ])

#### O - General procedure to form benzyl esters:

The appropriate carboxylic acid (1.0 equiv.), benzoylchloride (1.0 equiv.) and benzyl alcohol (1.0 equiv.) were dissolved in THF. Triethylamine (2.0 equiv.) was slowly added, followed by DMAP (0.25 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was then quenched with a 10% HCl solution in water. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were

<sup>212</sup> M. Durandetti, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1146-1153

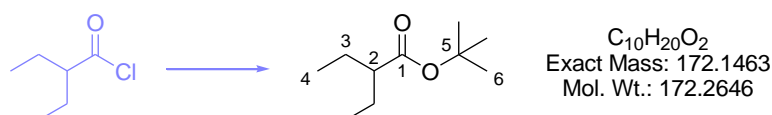
combined, washed with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (until pH neutral), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product.

**106**                      **2-Ethyl-butyrac acid benzyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure O - page 282 starting from 2-ethylbutyric acid (0.5 ml, 3.96 mmol) in THF (30 ml) to afford the desired product **106** quantitatively (816 mg, 3.96 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>213</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{H}_4$ ), 1.47-1.74 (m, 4H,  $\text{H}_3$ ), 2.25-2.31 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7.24-7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

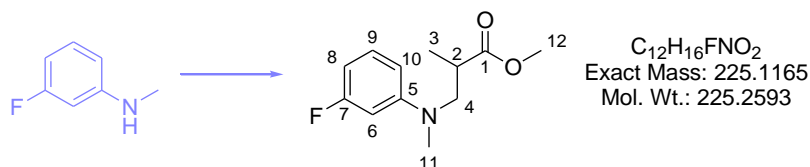
GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 13.1 min ( $m/z$  : 206 [ $\text{M}^{+}$ ])

**107**                      **2-Ethyl-butyrac acid *tert*-butyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure M - page 276 starting from 2-ethylbutyryl chloride (3 ml, 22 mmol, 1.0 equiv.) and potassium *tert*-butoxide (2.95 g, 26.3 mmol, 1.2 equiv.) in 80 ml of diethylether to afford the desired product **107** in 85% yield (3.21g, 18.6 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $\text{H}_4$ ), 1.42 (s, 9H,  $\text{H}_6$ ), 1.43-1.60 (m, 4H,  $\text{H}_3$ ), 2.01-2.06 (m, 1H,  $\text{H}_2$ )

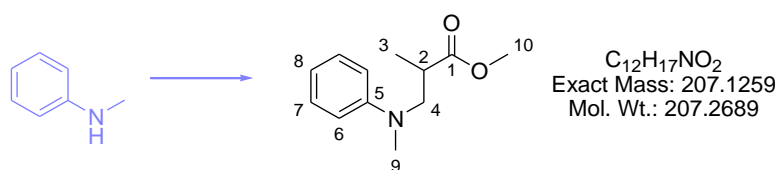
<sup>213</sup> K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8179-8188

**108 3-[(3-Fluoro-phenyl)-methyl-amino]-2-methyl-propionic acid methyl ester**

Aluminium chloride (147 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was weighted out in a reaction tube and put under an argon atmosphere. Methylmethacrylate (0.16 ml, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and 3-fluoro-*N*-methylaniline (125 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) were then added. The tube was sealed and the mixture was stirred at 60 °C for 5 h. After this time the reaction mixture was allowed to cool to RT and 10 ml of 2.5 M solution of NaOH in water were added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 ml). The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (1/99) as eluent to afford the desired product **108** in 42% yield (95 mg, 0.42 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 2.81-2.93 (m, 4H, H<sub>2</sub> and H<sub>11</sub>), 3.31 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.62 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.66 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.33-6.45 (m, 3H, H<sub>6</sub> and H<sub>8</sub> and H<sub>10</sub>), 7.10-7.16 (m, 1H, H<sub>9</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.2 min (*m/z* : 225 [M<sup>+</sup>])

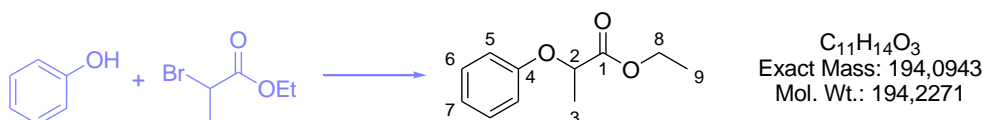
**109 2-Methyl-3-(methyl-phenyl-amino)-propionic acid methyl ester**

The same procedure as for compound **108** starting from *N*-methylaniline (1.7 ml, 16 mmol, 1.0 equiv.), methylmethacrylate (2.6 ml, 24 mmol, 1.5 equiv.) and aluminium chloride (2.4 g, 17.6 mmol, 1.1 equiv.) was used to afford the desired product **109** in 45% yield (1.49 g, 7.2 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.20 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 2.94-2.97 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.98 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3.34 (ddd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.68 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3.68-3.75 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 6.60-6.75 (m, 3H, H<sub>6</sub> and H<sub>8</sub>), 7.23-7.29 (m, 1H, H<sub>7</sub>)

**P - Generale procedure for the formation phenoxy esters:**

Anhydrous  $K_2CO_3$  (2.2 equiv.) was suspended in dry acetone. A solution of the appropriate phenol (1.0 equiv.) in dry acetone was added to this suspension. Ethyl-2-bromopropionate (1.1 equiv.) was added dropwise to the mixture which was refluxed for 60 h. After this time, the acetone was evaporated under vacuum. The residue was diluted with EtOAc and this organic phase was washed successively with a 2.5 M solution of NaOH in water and with water. The organic layer was then dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum to afford the desired product.

**110****2-Phenoxy-propionic acid methyl ester**

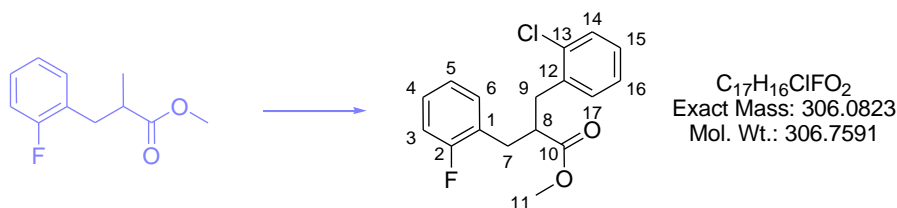
The above compound was prepared according to the general procedure P - page 285 starting from anhydrous  $K_2CO_3$  (760 mg, 5.5 mmol, 2.2 equiv.) in dry acetone (50 ml), phenol (235 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetone (10 ml) and ethyl-2-bromopropionate (0.36 ml, 2.75 mmol, 1.1 equiv.) to afford the desired product **110** as a pale pink oil in 99% yield (481 mg, 2.5 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>214</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_3$ ), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $H_8$ ), 4.56 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H_5$ ), 6.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 7.09 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_6$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  14.2 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 18.7 ( $CH_3$ ,  $C_3$ ), 61.3 ( $CH_2$ ,  $C_8$ ), 72.7 (CH,  $C_2$ ), 115.2 (CH,  $C_5$ ), 121.6 (CH,  $C_7$ ), 129.6 (CH,  $C_6$ ), 157.7 (C,  $C_4$ ), 172.4 (C,  $C_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 6.7 min ( $m/z$  : 194 [ $M^{+}$ ])

<sup>214</sup> M. E. Garst, V. A. Roberts, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2188-2190

**115 2-(2-Chloro-benzyl)-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid methyl ester**


The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 3-(2-fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid methyl ester. The reaction mixture was warmed to 70 °C for 4 h to afford the product in 67% yield (153 mg, 0.50 mmol).

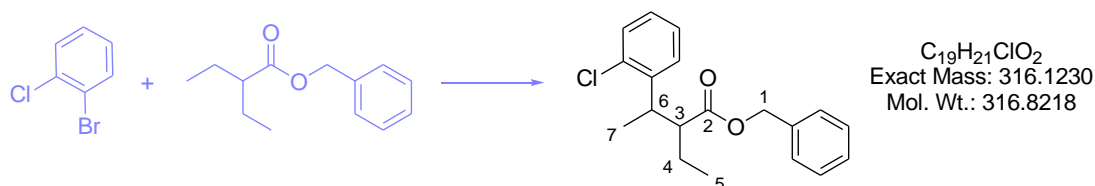
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  2.91-3.09 (m, 4H,  $H_7$  and  $H_9$ ), 3.16-3.23 (m, 1H,  $H_8$ ), 3.49 (s, 3H,  $H_{11}$ ), 6.99-7.07 (m, 2H,  $H_3$  and  $H_5$ ), 7.12-7.23 (m, 5H,  $H_4$  and  $H_6$  and  $H_{15}$  and  $H_{16}$  and  $H_{17}$ ), 7.31-7.35 (m, 1H,  $H_{14}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  32.0 (d,  $J = 2.0$  Hz,  $CH_2$ ,  $C_7$ ), 36.1 ( $CH_2$ ,  $C_9$ ), 46.1 (d,  $J = 0.9$  Hz, CH,  $C_8$ ), 51.6 ( $CH_3$ ,  $C_{11}$ ), 115.4 (d,  $J = 22.0$  Hz, CH,  $C_3$ ), 124.0 (d,  $J = 3.5$  Hz, CH,  $C_5$ ), 125.9 (d,  $J = 15.6$  Hz, C,  $C_1$ ), 126.8 (CH,  $C_{15}$ ), 128.1 (CH,  $C_{16}$ ), 128.5 (d,  $J = 8.2$  Hz, CH,  $C_4$ ), 129.7 (CH,  $C_{14}$ ), 131.2 (CH,  $C_{17}$ ), 131.3 (d,  $J = 4.5$  Hz, CH,  $C_6$ ), 134.3 (C,  $C_{12}$ ), 136.8 (C,  $C_{13}$ ), 161.4 (d,  $J = 245.6$  Hz, C,  $C_2$ ), 175.0 (C,  $C_{10}$ )

$^{19}F$ - $\{^1H\}$  NMR (282.4 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  -118.3

IR (neat)  $\nu$  751, 1164, 1436, 1475, 1492, 1734, 2950  $cm^{-1}$

HRMS (EI), calculated for  $C_{17}H_{16}ClFO_2$  ( $M^{+}$ ) 306.0823, found 306.0821

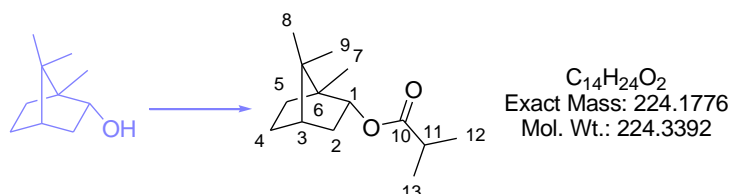
**116 3-(2-Chloro-phenyl)-2-ethyl-butyrac acid benzyl ester**


The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-ethyl-butyrac acid benzyl ester **106**. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 3 h to afford the product **116** in 46% yield (109 mg, 0.34 mmol) (purity > 90%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{H}_5$ ), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ), 1.69-1.76 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.69-2.77 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.59-3.65 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.92 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 7.01-7.35 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 17.5 min ( $m/z$  : 281 [ $\text{M}-\text{Cl}^+$ ])

## 120 Isobutyric acid 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester



The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from (-)-borneol (1 g, 6.5 mmol) to afford the desired product in 80% yield (1.172 g, 5.23 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>215</sup>

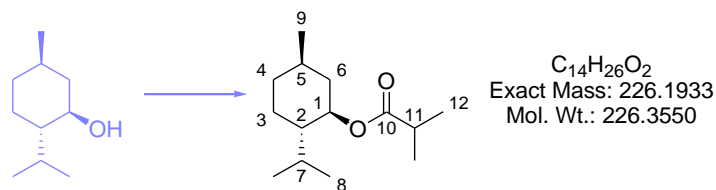
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.79 (s, 3H,  $\text{H}_8$  or  $\text{H}_9$ ), 0.83 (s, 3H,  $\text{H}_8$  or  $\text{H}_9$ ), 0.85 (s, 3H,  $\text{H}_7$ ), 0.86-0.89 (m, 1H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 1.12 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_{12}$  or  $\text{H}_{13}$ ), 1.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{H}_{12}$  or  $\text{H}_{13}$ ), 1.14-1.31 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 1.61-1.73 (m, 2H,  $\text{H}_3$  or  $\text{H}_4$  or  $\text{H}_5$ ), 1.86-1.95 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.24-2.36 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.51 (spt,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.80-4.86 (m, 1H,  $\text{H}_1$ )

<sup>215</sup> Z. Yang, M. A. Garcia-Garibay, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1963-1965



121

## Isobutyric acid 2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester

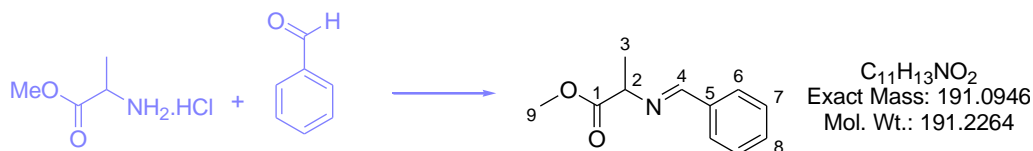


The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from *L*-menthol (1 g, 6.4 mmol) to afford the desired product **121** in 81% yield (1.8 g, 5.20 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>216</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  0.73 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $H_8$ ), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $H_8$ ), 0.91-1.10 (m, 3H,  $H_3$  or  $H_4$ ), 1.13 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $H_{12}$ ), 1.14 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $H_{12}$ ), 1.31-1.59 (m, 2H,  $H_3$  or  $H_4$  or  $H_5$ ), 1.62-1.67 (m, 2H,  $H_6$ ), 1.80-1.89 (m, 2H,  $H_2$  and  $H_7$ ), 2.48 (spt,  $J = 6.3$  Hz,  $H_{11}$ ), 4.53-4.69 (m, 1H,  $H_1$ )

122

## 2-(Benzylidene-amino)-propionic acid methyl ester



*DL*-Alanine methylester hydrochloride (558 mg, 4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 7 ml DCM. Triethylamine (0.65 ml, 4.68 mmol, 1.17 equiv.) and  $MgSO_4$  (640 mg, 5.32 mmol, 1.33 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h before benzaldehyde (0.34 ml, 3.32 mmol, 0.83 equiv.) was added. The reaction mixture was then stirred overnight. After this time, the solids were removed by filtration. The filtrate was diluted in 20 ml DCM and washed with water (15 ml) and brine ( $3 \times 15$  ml), dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated under vacuum to afford the desired product **122** quantitatively (764 mg, 4 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>217</sup>

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.38 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $H_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $H_9$ ), 4.14 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $H_2$ ), 7.36-7.42 (m, 3H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 7.74-7.77 (m, 2H,  $H_6$ ), 8.29 (s, 1H,  $H_4$ )

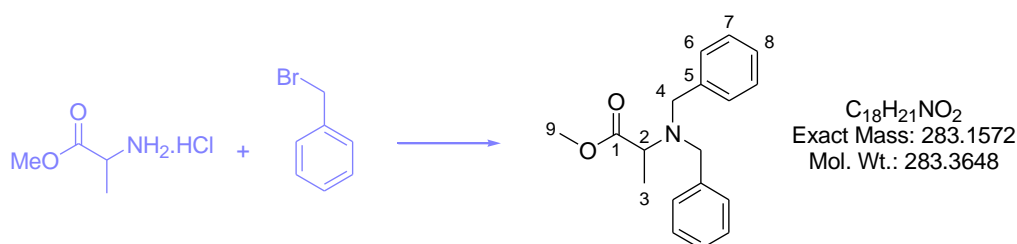
<sup>216</sup> A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775-14779

<sup>217</sup> F.-Z. Zradni, J. Hamelin, A. Derdour, *Molecules*, **2007**, *12*, 439-454

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  19.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 68.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 128.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 128.6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$  or  $\text{C}_7$ ), 131.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 135.7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_5$ ), 163.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 173.0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 13.6 min ( $m/z$  : 176 [ $\text{M}(-\text{Me})^+$ ])

### 123 2-Dibenzylamino-propionic acid methyl ester:



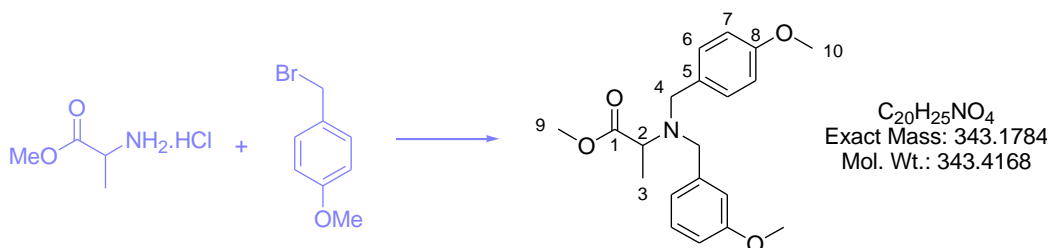
Alanine methyl ester hydrochloride (1 g, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF (10 ml) under argon and cooled down to 0 °C. Diisopropylethylamine (7.5 ml, 43.0 mmol, 6.0 equiv.) was then added slowly. The mixture was stirred at this temperature for 1 h. After this time, benzylbromide (2.6 ml, 21.5 mmol, 3.0 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature, and further stirred for 12 h.<sup>218</sup> After quenching with water (200 ml), the resulting mixture was extracted using EtOAc (3  $\times$  100 ml). The organic layers were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed (cyclohexane / EtOAc : 100 / 0 to 98 / 2), to afford the desired product **123** as a pale oil in 62% yield (1.31 g, 4.44 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.33 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{H}_3$ ), 3.51 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.63 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 3.83 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.19-7.26 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

$^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  15.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 51.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 54.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 56.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 127.1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_5$ ), 174.4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 16.1 min ( $m/z$  : 224 [ $\text{M}(-\text{CO}_2\text{Me})^+$ ])

<sup>218</sup> E. Braud, M.-L. Goddard, S. Kolb, M.-P. Brun, O. Mondesert, M. Quaranta, N. Gresh, B. Ducommun, C. Garbay, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9040-9049

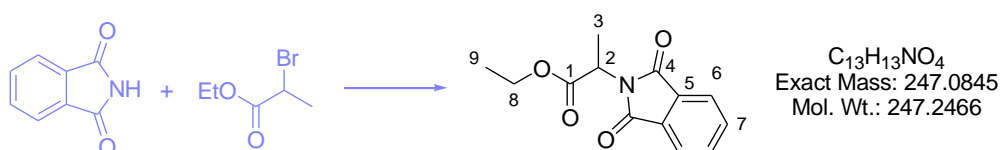
**124 2-[(3-Methoxy-benzyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionic acid methyl ester**

The same procedure as for compound **123** starting from *DL*-alanine hydrochloride (975 mg, 7.2 mmol, 1.0 equiv.) and *para*-methoxy benzoylchloride (2.4 ml, 17.9 mmol, 2.5 equiv.) was used to afford the desired product **124** quantitatively (2.5 g, 7.2 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{H}_3$ ), 3.30 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.33 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{H}_9$ ), 3.60 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 3.61 (s, 6H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 4H,  $\text{H}_7$ ), 6.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 4H,  $\text{H}_6$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  15.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 51.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 53.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 56.0 (CH,  $\text{C}_2$ ), 113.7 (CH,  $\text{C}_7$ ), 129.9 (C,  $\text{C}_5$ ), 132.1 (CH,  $\text{C}_6$ ), 158.7 (C,  $\text{C}_8$ ), 174.4 (C,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300 °C): 19.2 min ( $m/z$  : 284 [ $\text{M}(-\text{CO}_2\text{Me})^+$ ])

**125 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionic acid ethyl ester**

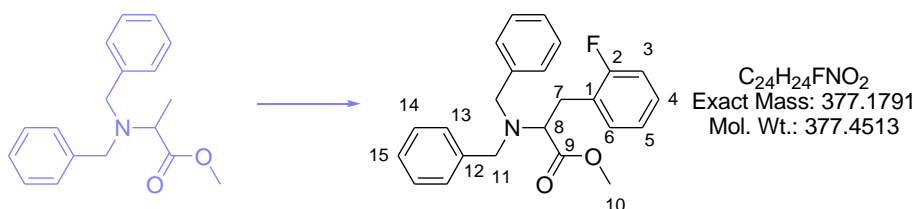
DBU (2.3 ml, 15.4 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of phthalimide (2.27 g, 15.4 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (25 ml). After 30 min, ethyl-2-bromopropionate (2 ml, 15.4 mmol, 1.0 equiv.) was added. The reaction mixture was further stirred for 3.5 h. After this time, 20 ml of water were added and the aqueous phase was extracted with DCM ( $2 \times 20$  ml). The organic layers were combined, and washed successively with 20 ml of a 10% aq. HCl solution and with 20 ml of a 5% aq. NaOH solution followed by  $2 \times 20$  ml of brine. The organic phase was then dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/CyHx (100/0  $\rightarrow$

75/25) as eluent to afford the desired product **125** in 78% yield (3 g, 12 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>219</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 1.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 4.93 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.69-7.72 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 7.82-7.85 (m, 2H, H<sub>6</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 120 °C at 8 °C/min then 120 °C → 170 °C at 40 °C/min then 170 → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.9 min (m/z : 247 [M<sup>+</sup>])

### 126 2-Dibenzylamino-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-fluorobenzene and 2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester **123**. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 3.5 h. Recrystallization from the crude using EtOAc/pentane permitted the isolation of the desired β-arylated compound as a white solid in 63% yield (178 mg, 0.47 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 3.04-3.15 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3.55 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 3.73 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.75 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 6.93-6.97 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 7.00-7.07 (m, 2H, H<sub>5=</sub> and H<sub>6</sub>), 7.16-7.29 (m, 11H, H<sub>4</sub> and H<sub>12</sub> and H<sub>13</sub> and H<sub>14</sub>)

<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 29.2 (d, *J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 51.4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 54.6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 60.9 (CH, C<sub>8</sub>), 115.3 (d, *J* = 22.1 Hz, CH, C<sub>3</sub>), 123.8 (d, *J* = 3.5 Hz, CH, C<sub>5</sub>), 125.4 (d, *J* = 15.3 Hz, C, C<sub>1</sub>), 127.0 (CH, C<sub>15</sub>), 128.2 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, C<sub>4</sub>), 128.3 (CH, C<sub>14</sub>), 128.8 (CH, C<sub>13</sub>), 132.0 (d, *J* = 4.6 Hz, CH, C<sub>6</sub>), 139.3 (C, C<sub>12</sub>), 161.6 (d, *J* = 245.4 Hz, C, C<sub>2</sub>), 172.8 (C, C<sub>9</sub>)

<sup>19</sup>F-{<sup>1</sup>H} NMR (282.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ -118.1

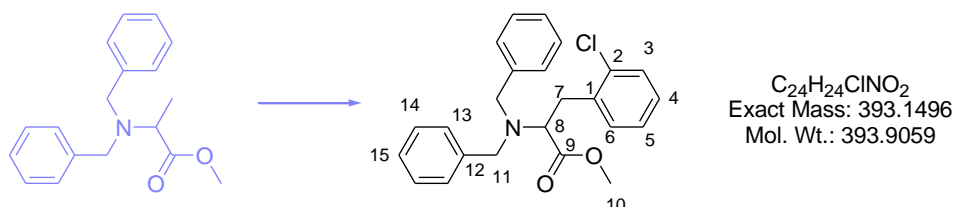
IR (neat) ν 700, 753, 762, 1063, 1118, 1171, 1437, 1453, 1490, 1732, 2815, 2839, 2852, 3027

<sup>219</sup> J. D. Hargrave, J. Herbert, G. Bish, C. G. Frost, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3235-3241

HRMS (CI), calculated for  $C_{24}H_{25}FNO_2$  ( $M+H^+$ ) 378.1869, found 378.1871

mp = 88-89 °C

### 127 3-(2-Chloro-phenyl)-2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester



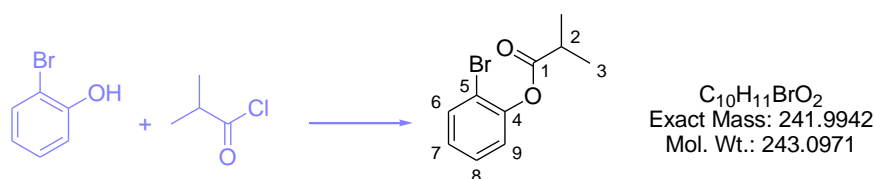
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester **123**. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 3.5 h. One portion of the crude (mixture of the desired product and 2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester) was kept in order to test the reduction of the benzyl groups. A second portion was recrystallized using EtOAc/pentane and permitted the isolation of the desired  $\beta$ -arylated compound **127** as a white solid (no yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  3.12-3.23 (m, 2H,  $H_7$ ), 3.55 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H,  $H_{11}$ ), 3.74 (m, 3H,  $H_{10}$ ), 3.83 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $H_8$ ), 3.98 (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H,  $H_{11}$ ), 7.12-7.27 (m, 14H,  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  33.8 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 51.3 ( $CH_3$ ,  $C_{10}$ ), 54.7 ( $CH_2$ ,  $C_{11}$ ), 60.3 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 126.4 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 127.1 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 128.0 ( $C$ ,  $C_{Ar}$ ), 128.3 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 128.8 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 129.5 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 132.3 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 134.6 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 136.0 ( $C$ ,  $C_{Ar}$ ), 139.3 ( $C$ ,  $C_{Ar}$ ), 172.7 ( $C$ ,  $C_9$ )

GCMS (EI, 1 min at 170 °C then 170 °C  $\rightarrow$  300 °C at 8 °C/min then 5 min at 300 °C): 14.3 min ( $m/z$  : 334 [ $M(-CO_2Me)^+$ ])

### 140 Isobutyric acid 2-bromo-phenyl ester

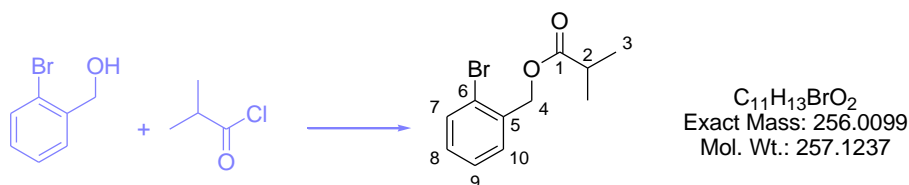


The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from 2-bromophenol (1.2 ml, 10.5 mmol, 1.1 equiv.) to afford the desired product **140** in 80% yield (1.84 g, 7.6 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{H}_3$ ), 2.88 (spt,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.09-7.13 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31-7.35 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.62-7.66 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 12.8 min ( $m/z$  : 242 [ $\text{M}^{+}$ ])

#### 141 Isobutyric acid 2-bromo-benzyl ester

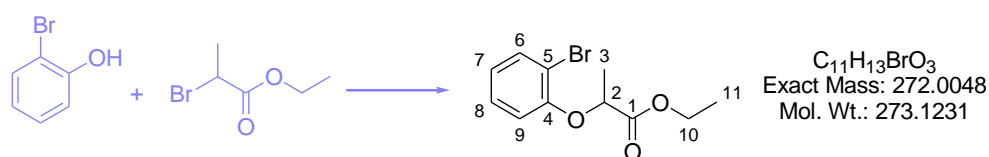


The above compound was prepared according to the general procedure H - page 238 starting from bromobenzyl alcohol (935 mg, 5 mmol, 1.0 equiv.) to afford the desired product in 95% yield (1.22 g, 4.7 mmol).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $\text{H}_3$ ), 2.64 (spt,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.19 (s, 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.19 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.29 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_7$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 14.7 min ( $m/z$  : 177 [ $\text{M}(-\text{Br})^+$ ])

#### 142 2-(2-Bromo-phenoxy)-propionic acid ethyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure P - page 285 starting from *ortho*-bromophenol (0.29 ml, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) to afford the desired product **142** in 96% yield (653 mg, 2.4 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>220</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.26 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H, H<sub>11</sub>), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>3</sub>), 4.22 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 4.76 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.82-6.90 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.20-7.23 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.54-7.57 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>)

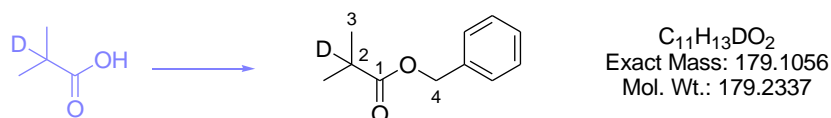
<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 14.2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 74.3 (CH, C<sub>2</sub>), 113.1 (C, C<sub>5</sub>), 115.1 (CH, C<sub>9</sub>), 123.0 (CH, C<sub>7</sub>), 128.4 (CH, C<sub>8</sub>), 133.7 (CH, C<sub>6</sub>), 154.4 (C, C<sub>4</sub>), 171.6 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.3 min (m/z : 272 [M<sup>+</sup>])

### 3.1.3 β-Arylation of deuteriated compounds

#### 3.1.3.1 Preparation of the deuteriated substrates

##### 149 2-Methyl-propionic-2-D<sub>1</sub>-acid-benzyl ester<sup>221</sup>



The above compound was prepared according to the general procedure O - page 282 starting from 2-methylpropionic-2-d<sub>1</sub>-acid (400 mg, 4.5 mmol) to afford the desired product quantitatively (805 mg, 4.5 mmol) as a colorless liquid which was used directly for the β-arylation reaction.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.17 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34-7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>)

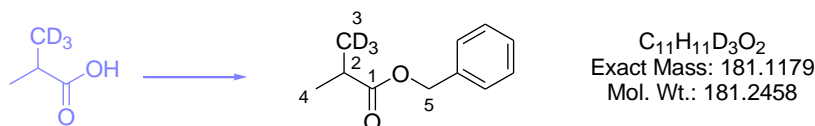
<sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 18.4 (s, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 33.8 (t, *J* = 20 Hz, CD, C<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 128.1 (CH, C<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH, C<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH, C<sub>Ar</sub>), 136.4 (C, C<sub>Ar</sub>), 177.1 (C, C<sub>1</sub>)

<sup>220</sup> J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397-5407

<sup>221</sup> I. Dhimitruka, J. Jr. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47-50

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 180 °C at 8 °C/min then 180 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.5 min (m/z : 179 [M<sup>+</sup>])

### 150 2-Methyl-D<sub>3</sub>-propionic acid-benzyl ester



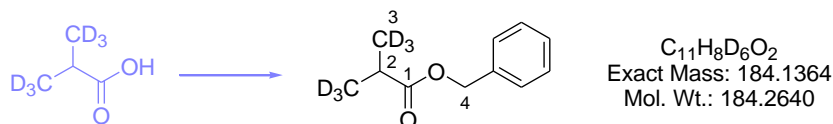
The above compound was prepared according to the general procedure O - page 282 starting from 2-methyl-d<sub>3</sub>-propionic acid (409 mg, 4.5 mmol) to afford the desired product quantitatively (814 mg, 4.5 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 2.58 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34-7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>)

<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 18.4 (m, *J* = 20 Hz, CD<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>), 19.0 (s, CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 33.9 (s, CH, C<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 128.1 (CH, C<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH, C<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH, C<sub>Ar</sub>), 136.4 (C, C<sub>Ar</sub>), 177.1 (C, C<sub>1</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C → 180 °C at 8 °C/min then 180 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.5 min (m/z : 181 [M<sup>+</sup>])

### 151 2-Methyl-D<sub>3</sub>-propionic acid-3,3,3-D<sub>3</sub>-benzyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure O - page 282 starting from 2-methyl-d<sub>3</sub>-propionic-3,3,3-d<sub>3</sub> acid (0.44 ml, 4.5 mmol) to afford the desired product quantitatively (828 mg, 4.5 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 2.58 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.12 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34-7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>)

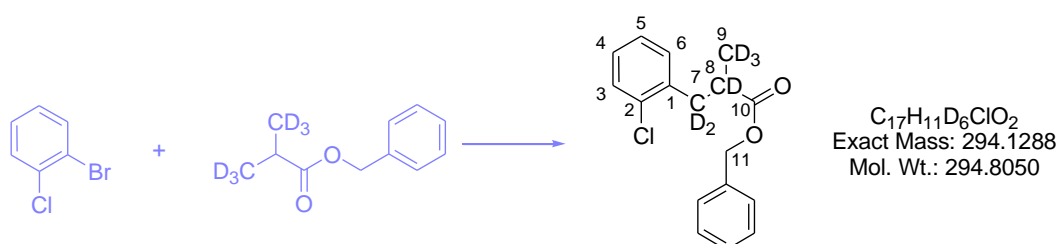


$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  18.6 (m,  $J = 19$  Hz,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{C}_3$ ), 34.0 (CH,  $\text{C}_2$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 128.1 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 (C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 177.1 (C,  $\text{C}_1$ )

GCMS (EI, 1 min at 50 °C then 50 °C  $\rightarrow$  180 °C at 8 °C/min then 180 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 10.5 min ( $m/z$  : 184 [ $\text{M}^{++}$ ])

### 3.1.3.2 $\beta$ -arylation on compounds 149 and 151

#### 152 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-D3-propionic acid-2,3,3-D3-benzyl ester



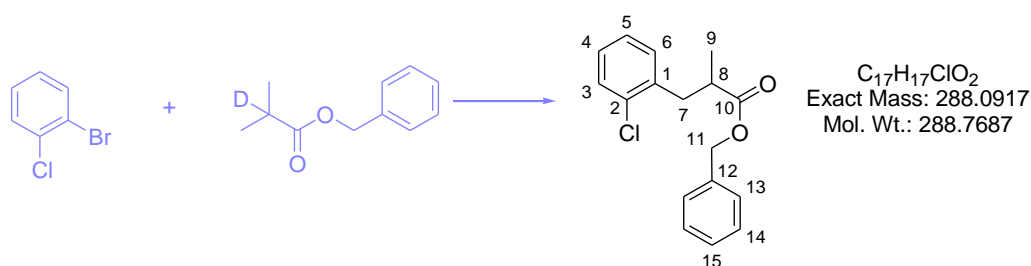
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-methyl-D<sub>3</sub>-propionic acid-3,3,3-D<sub>3</sub>-benzyl ester **151**. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 3 h (see annexe 1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  4.99 (s, 2H), 7.04-7.06 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H)

$^2\text{D}$  NMR (61.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{CHCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.12 (br s, 3D), 2.80 (br d, 2D), 3.05 (br s, 1D)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 16.8 min ( $m/z$  : 259 [ $\text{M}(-\text{Cl})^{++}$ ])

#### 102 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid benzyl ester



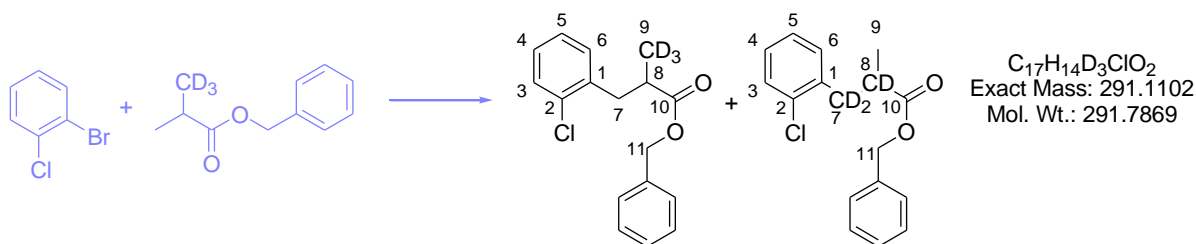
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-methyl-propionic-2-D<sub>1</sub>-acid-benzyl ester **149**. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 3 h. The spectrum was the same as the one obtained for compound **102**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 2.76-2.92 (m, 2H, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 3.03-3.80 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 4.98-5.01 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.04-7.10 (m, 3H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 7.16-7.18 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.29 (m, 4H, H<sub>3</sub> and H<sub>Ar</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 16.8 min (m/z : 253 [M(-Cl)<sup>+</sup>])

### 3.1.3.3 *Intramolecular isotopic effect*

<b>153</b>	<b>3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-D<sub>3</sub>-propionic acid benzyl ester and</b>
<b>154</b>	<b>3-(2-Chloro-phenyl)-2-methylpropionic acid-2,3,3-D<sub>3</sub>-benzyl ester</b>

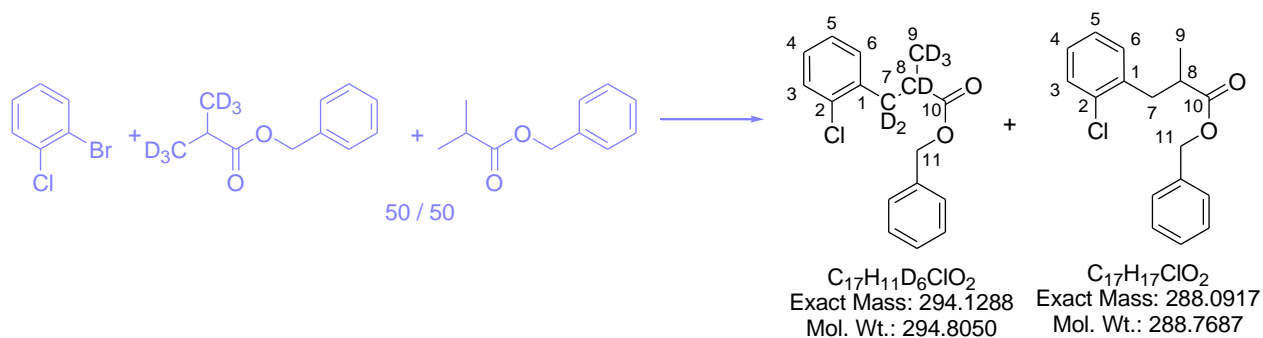


The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-methyl-D<sub>3</sub>-propionic acid-benzyl ester **150**. The reaction mixture was stirred at 22 °C for 3 h and the resulting mixture is composed of 80% of compound **153** and 20% of compound **154** (see annexe 1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 1.14 (s, 3H(**154**), H<sub>9</sub>), 2.76-2.92 (m, 2H(**153**), H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>), 3.03-3.80 (m, 1H(**153**), H<sub>7</sub>), 4.98-5.01 (m, 2H(**153**) and 2H(**154**), H<sub>11</sub>), 7.04-7.10 (m, 3H(**153**) and 3H(**154**), H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 7.16-7.18 (m, 2H(**153**) and 2H(**154**), H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.29 (m, 4H(**153**) and 4H(**154**), H<sub>3</sub> and H<sub>Ar</sub>)

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C → 220 °C at 8 °C/min then 220 °C → 300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 16.8 min (m/z : 256 [M(-Cl)<sup>+</sup>])

## 3.1.3.4 Intermolecular isotopic effect



The above compounds were prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and a 50 / 50 mixture of 2-methyl- $D_3$ -propionic acid-3,3,3- $D_3$ -benzyl ester **151** and benzyl isobutyrate. Two runs have been performed and the reactions were stopped at incomplete conversions:

- First run: the mixture was stirred at 22 °C for 45 min
- Second run: the mixture was stirred at 22 °C for 90 min

The so formed mixtures are composed of 60% of compound **102** and 40% of compound **152** (see annexe 1).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H(**102**),  $H_9$ ), 2.76-2.92 (m, 2H(**102**),  $H_7$  and  $H_8$ ), 3.03-3.80 (m, 1H(**102**),  $H_7$ ), 4.98-5.01 (m, 2H(**102**) and 2H(**152**),  $H_{11}$ ), 7.04-7.10 (m, 3H(**102**) and 2H(**152**),  $H_4$  and  $H_5$  and  $H_6$ ), 7.16-7.18 (m, 2H(**102**) and 2H(**152**),  $H_{Ar}$ ), 7.23-7.29 (m, 4H(**102**) and 4H(**152**),  $H_3$  and  $H_{Ar}$ )

GCMS (EI, 1 min at 90 °C then 90 °C  $\rightarrow$  220 °C at 8 °C/min then 220 °C  $\rightarrow$  300 °C at 40 °C/min and then 4.5 min at 300°C): 16.7 min ( $m/z$  : 259 [ $M(\mathbf{152-Cl})^{+}$ ]) and 16.8 min ( $m/z$  : 253 [ $M(\mathbf{102-Cl})^{+}$ ])

## 3.1.4 Enantioselective version

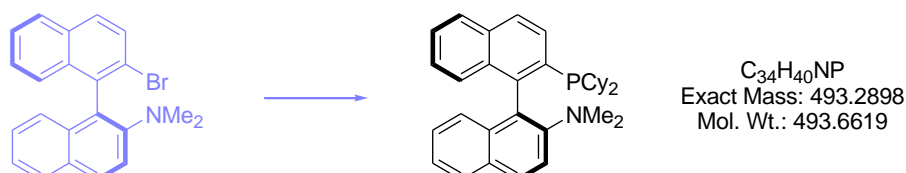
## 3.1.4.1 Preparation of the chiral phosphine

**Q - Generale procedure for the preparation of chiral phosphines**

An oven-dried round-bottomed flask was charged with 2-*N,N*-(dimethylamino)-2'-bromo-1,1'-binaphthyl (1.0 equiv.) and purged with argon. THF was added, the resulting solution was cooled to -78 °C, and then *n*-butyllithium in hexanes (2.3 M, 1.1 equiv.) was added dropwise. The appropriate phosphine (1.3 equiv.) was then added dropwise, and the reaction mixture was allowed to warm to

room temperature, and then stirred for 12 h. Saturated aqueous ammonium chloride was added, and the reaction mixture was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was recrystallized from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  to give the desired phosphine.

**158** (aR)-(-)-2-*N,N*-dimethylamino-2'-dicyclohexylphosphino-1,1'-binaphthyl<sup>222</sup>



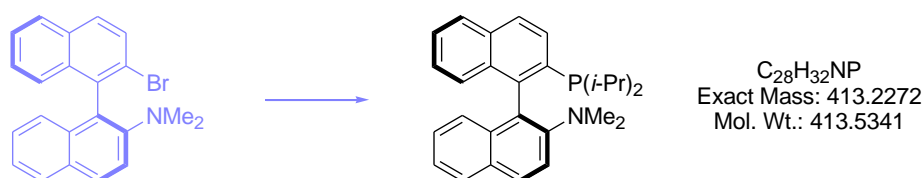
The above compound was prepared according to the general procedure Q - page 298 starting from 2-*N,N*-(dimethylamino)-2'-bromo-1,1'-binaphthyl (1 g, 2.66 mmol, 1.0 equiv.) in THF (26 ml), *n*-butyllithium in hexanes (2.3 M, 1.3 ml, 2.92 mmol, 1.1 equiv.) and dicyclohexylphosphine (804.8 mg, 3.46 mmol, 1.3 equiv.) to give the desired phosphine as a colorless powder in 81% yield (1.05 g, 2.15 mmol). The spectroscopic data (proton) corresponds to that reported in the literature.<sup>222</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.61-2.05 (m, 22H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 2.47 (s, 6H, *N*-Me<sub>2</sub>), 6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.01-7.07 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.19-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43-7.48 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.89-7.94 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

$^{31}\text{P}$  NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -6.8

$[\alpha]_D^{22}$  -219 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**159** (aR)-(-)-2-*N,N*-dimethylamino-2'-di(*iso*)-propylphosphino-1,1'-binaphthyl



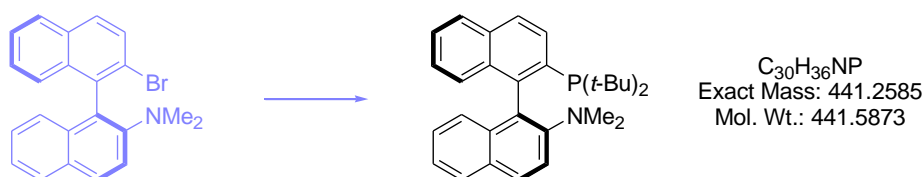
The above compound was prepared according to the general procedure Q - page 298 starting from 2-*N,N*-(dimethylamino)-2'-bromo-1,1'-binaphthyl (500 mg, 1.30 mmol, 1.0 equiv.), *n*-butyllithium in

<sup>222</sup> A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Åhman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900

hexanes (2.3 M, 0.64 ml, 1.43 mmol, 1.1 equiv.) and di(*iso*)-propylphosphine (198.0 mg, 1.69 mmol, 1.3 equiv.) to afford the desired product **159** in 42% yield (229 mg, 0.55 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>223</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 0.48-0.55 (m, 6H, *i*-Pr), 0.79-1.19 (m, 6H, *i*-Pr), 1.60-1.64 (m, 1H, *i*-Pr), 2.15-2.18 (m, 1H, *i*-Pr), 2.38 (s, 6H, *N*-Me<sub>2</sub>), 6.70-6.73 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.94-6.97 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.27 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.37-7.39 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.68-7.70 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.80-7.85 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>)

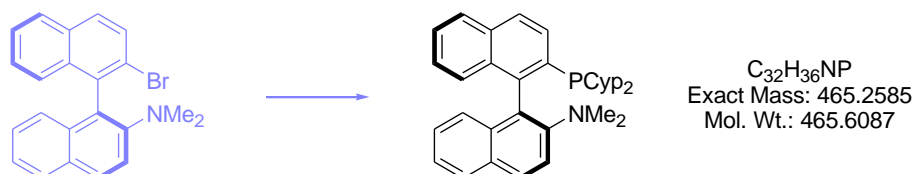
**160** (aR)-(-)-2-*N,N*-dimethylamino-2'-di(*tert*)-butylphosphino-1,1'-binaphtyl



The above compound was prepared according to the general procedure Q - page 298 starting from 2-*N,N*-(dimethylamino)-2'-bromo-1,1'-binaphtyl (500 mg, 1.30 mmol, 1.0 equiv.), *n*-butyllithium in hexanes (2.3 M, 0.64 ml, 1.43 mmol, 1.1 equiv.) and di(*tert*)-butylphosphine (245.4 mg, 1.69 mmol, 1.3 equiv.) to afford the desired product **160** in 20% yield (117 mg, 0.26 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported in the literature.<sup>224</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K) δ 0.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 9H, *t*-Bu), 1.26 (d, *J* = 11.3 Hz, 9H, *t*-Bu), 2.46 (s, 6H, *N*-Me<sub>2</sub>), 6.75 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.95-7.00 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.24 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.32 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.42-7.48 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.76 (br d, *J* = 7.8 Hz 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.78-7.93 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 8.03 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>)

**161** (aR)-(-)-2-*N,N*-dimethylamino-2'-dicyclopentylphosphino-1,1'-binaphtyl



<sup>223</sup> J. Yin., S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051-12052

<sup>224</sup> A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369-4378

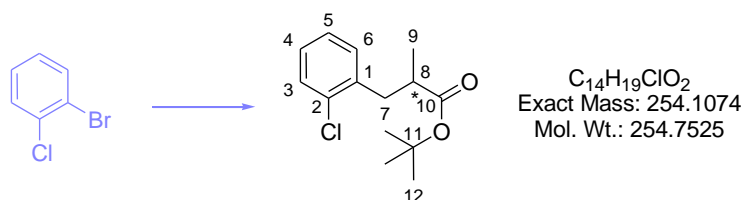
The above compound was prepared according to the general procedure Q - page 298 starting from 2-*N,N*-(dimethylamino)-2'-bromo-1,1'-binaphtyl (200 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv.), *n*-butyllithium in hexanes (2.3 M, 0.26 ml, 0.58 mmol, 1.1 equiv.) and dicyclopentylphosphine (116.7 mg, 0.69 mmol, 1.3 equiv.) to afford the desired product **161** in 50% yield (123 mg, 0.26 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.60-1.54 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 1.78-1.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 1.34-1.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Aliph}}$ ), 2.39 (s, 6H,  $\text{N-Me}_2$ ), 6.67-6.70 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.95-6.99 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.17-7.24 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36-7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.84 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

### 3.1.4.2 $\beta$ -Arylation reactions

All the following compounds were synthesized both in a racemic and enantioselective version, and were subsequently reduced to the corresponding alcohols to find out the best conditions for the separation of the two enantiomers by chiral HPLC, and thus obtain a precise enantiomeric excess.

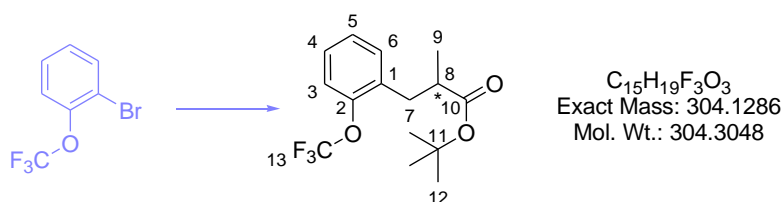
#### 162 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid tert-butyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was warmed to 30 °C for 2.5 h to afford the product as a pale oil in 69% yield (132 mg, 0.52 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported previously for the racemic version.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.37 (s, 9H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.75-2.80 (m, 2H,  $\text{H}_7$  and  $\text{H}_8$ ), 3.04-3.07 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.13-7.22 (m, 3H,  $\text{H}_4$  and  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 7.32-7.35 (m, 1H,  $\text{H}_3$ )

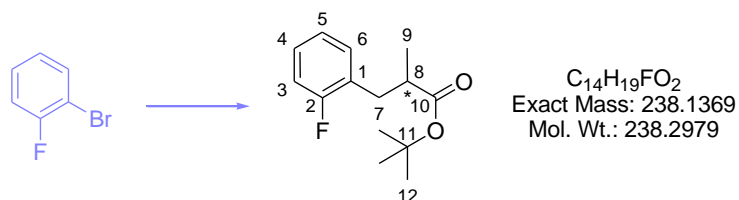
$[\alpha]_D^{22} -29$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**163 2-Methyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid *tert*-butyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-trifluoromethoxybenzene and *tert*-butyl isobutyrate, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was warmed to 35 °C for 1.5 h to afford the product in 55% yield (125 mg, 0.41 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported previously for the racemic version.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.12 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.34 (s, 9H,  $H_{12}$ ), 2.63-2.74 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 2.91-3.01 (m, 1H,  $H_7$ ), 7.15-7.25 (m, 4H,  $H_3$  and  $H_4$  and  $H_5$  and  $H_6$ )

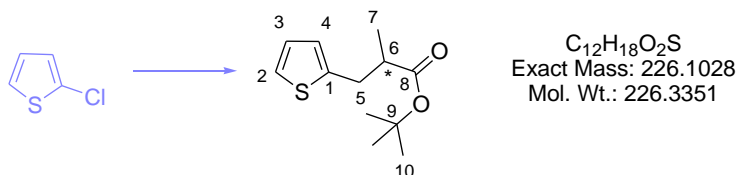
$[\alpha]_D^{22}$  -21 ( $c = 1.1$ ,  $CHCl_3$ )

**164 3-(2-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester**

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-fluorobenzene and *tert*-butyl isobutyrate, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was warmed to 30 °C for 3 h to afford the product as a pale oil in 70% yield (128 mg, 0.53 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported previously for the racemic version.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.36 (s, 9H,  $H_{12}$ ), 2.65-2.76 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 2.90-2.98 (m, 1H,  $H_7$ ), 6.97-7.06 (m, 2H,  $H_3$  and  $H_5$ ), 7.15-7.20 (m, 2H,  $H_4$  and  $H_6$ )

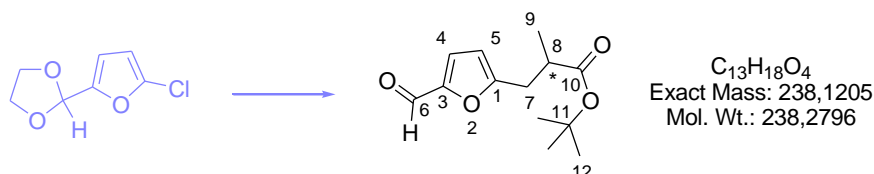
$[\alpha]_D^{22}$  -15 ( $c = 0.3$ ,  $CHCl_3$ )

165 2-Methyl-3-thiophen-2-yl-propionic acid *tert*-butyl ester

The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 2-chlorothiophene and *tert*-butyl isobutyrate, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was warmed to 70 °C for 1.5 h to afford the product in 63% yield (107 mg, 0.47 mmol). The spectroscopic data corresponds to those reported previously for the racemic version.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $H_7$ ), 1.41 (s, 9H,  $H_{10}$ ), 2.64 (m, 1H,  $H_6$ ), 2.87 (dd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $H_6$ ), 3.17 (dd,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 6.80-6.81 (m, 1H,  $H_4$ ), 6.90 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $H_3$ ), 7.12 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $H_2$ )

$[\alpha]_D^{22}$  -8 (c = 1.0,  $CHCl_3$ )

166 3-(5-Formyl-furan-2-yl)-2-methyl-propionic acid *tert*-butyl ester

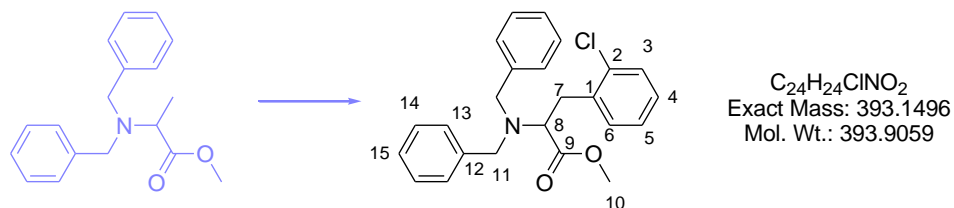
The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 on a 0.75 mmol scale starting from 2-(5-chloro-furan-2-yl)-[1,3]dioxolane and *tert*-butyl isobutyrate, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was warmed to 50 °C for 45 min to afford the product as the deprotected aldehyde in 82% yield (147 mg, 0.62 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported previously for the racemic version.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.40 (s, 9H,  $H_{12}$ ), 2.75-2.84 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_8$ ), 3.03-3.11 (m, 1H,  $H_7$ ), 6.27 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $H_5$ ), 7.16 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $H_4$ ), 9.52 (s, 1H,  $H_6$ )

$[\alpha]_D^{22}$  -22 (c = 0.83,  $CHCl_3$ )



## 167 3-(2-Chloro-phenyl)-2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester



The above compound was prepared according to the general procedure K - page 260 from 1-bromo-2-chlorobenzene and 2-dibenzylamino-propionic acid methyl ester, using the chiral phosphine **158** as the ligand. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 3.75 h. Recrystallization from the crude using EtOAc/pentane permitted the isolation of the desired  $\beta$ -arylated compound as a white solid in 77% yield (226 mg, 0.58 mmol). The spectroscopic data corresponds to that reported previously for the racemic version.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 293 K)  $\delta$  3.12-3.23 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3.55 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 3.74 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3.82 (dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.98 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.12-7.25 (m, 14H, H<sub>Ar</sub>)

$[\alpha]_D^{22}$  0 (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

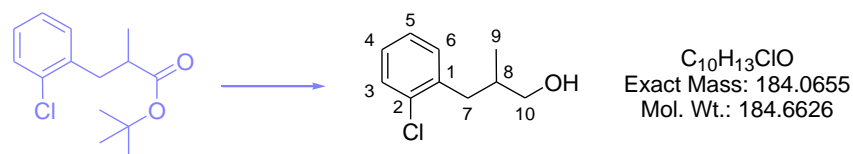
### 3.1.4.3 Reduction of the esters into the corresponding alcohols:

#### R - General procedure for the reduction of $\beta$ -arylated compounds

The ester (1.0 equiv.) was dissolved in freshly distilled THF under argon and was cooled down to 0 °C. LiAlH<sub>4</sub> (X equiv.) was then added, and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. After stirring for Y h, the reaction mixture was then cooled to 0 °C, and ice was carefully added followed by EtOAc. The reaction mixture was stirred for 3 h, and was then filtered through a short pad of Celite<sup>®</sup> and MgSO<sub>4</sub>. This crude mixture was evaporated under vacuum, and purified by flash chromatography using a mixture of EtOAc/CyHx as eluent to afford the desired product quantitatively.

168

## 3-(2-Chloro-phenyl)-2-methyl-propan-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 1.5 equiv. of  $LiAlH_4$  and stirring the mixture for 2 h at 0 °C.

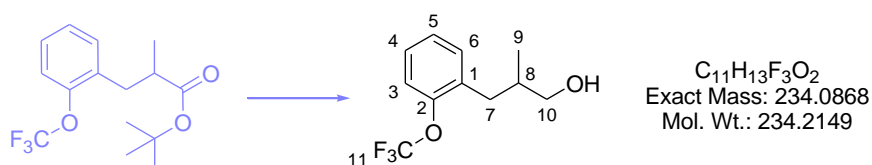
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.52 (br s, OH), 1.99-2.13 (m, 1H,  $H_8$ ), 2.54 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 2.90 (dd,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $H_{10}$ ), 3.47-3.59 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.10-7.26 (m, 4H,  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  16.6 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 36.5 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 37.2 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 67.7 ( $CH_2$ ,  $C_{10}$ ), 126.7 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 127.6 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 129.7 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 131.5 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 134.3 (C,  $C_2$ ), 138.5 (C,  $C_1$ )

HRMS (EI), calculated for  $C_{10}H_{13}ClO$  ( $M^+$ ) 184.0655, found 184.0655

169

## 2-Methyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-propan-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 3 equiv. of  $LiAlH_4$  and stirring the mixture from 0 °C to RT in 12 h.

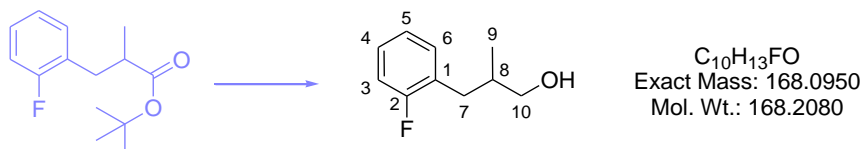
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $H_9$ ), 1.34 (br s, OH), 1.92-2.04 (m, 1H,  $H_8$ ), 2.49 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 2.82 (dd,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 3.47-3.53 (m, 2H,  $H_{10}$ ), 7.21-7.27 (m, 4H,  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  16.5 ( $CH_3$ ,  $C_9$ ), 33.6 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 36.9 ( $CH$ ,  $C_8$ ), 67.6 ( $CH_2$ ,  $C_{10}$ ), 120.3 (d,  $J = 1.5$  Hz,  $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 120.8 (q,  $J = 259.5$  Hz, C,  $C_{11}$ ), 126.7 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 127.6 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 131.7 ( $CH$ ,  $C_{Ar}$ ), 133.2 (C,  $C_1$ ), 148.1 (C,  $C_2$ )

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -57.3

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 234.0868, found 234.0868

### 170 3-(2-Fluoro-phenyl)-2-methyl-propan-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 3 equiv. of  $\text{LiAlH}_4$  and stirring the mixture from 0 °C to RT in 12 h.

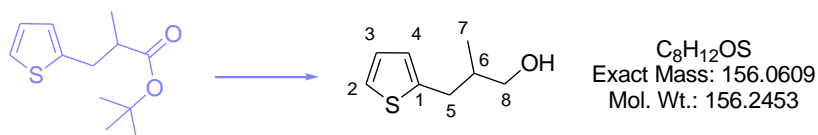
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{H}_9$ ), 1.41 (br s, OH), 1.94-2.05 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.51 (dd,  $J$  = 13.5 Hz,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.80 (dd,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.46-3.59 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.02-7.22 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  16.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ ), 32.6 (d,  $J$  = 1.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 37.0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_8$ ), 67.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 115.3 (d,  $J$  = 22.4 Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 123.9 (d,  $J$  = 3.6 Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_5$ ), 127.6 (d,  $J$  = 16.0 Hz, C,  $\text{C}_1$ ), 127.8 (d,  $J$  = 8.2 Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 131.6 (d,  $J$  = 5.1 Hz,  $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 161.0 (d,  $J$  = 244.2 Hz, C,  $\text{C}_2$ )

$^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (282.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  -118.6

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FO}$  ( $\text{M}^+$ ) 168.0950, found 168.0952

### 171 2-Methyl-3-thiophen-2-yl-propan-1-ol



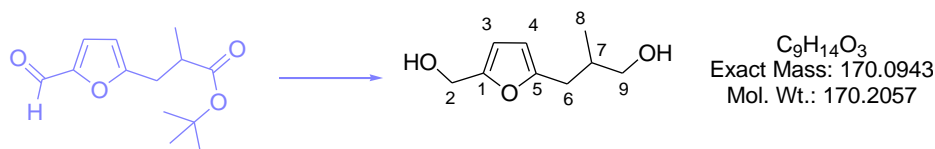
The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 3 equiv. of  $\text{LiAlH}_4$  and stirring the mixture from 0 °C to RT in 12 h.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ), 1.50 (br s, OH), 1.94-1.99 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.69 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.97 (dd,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.52-3.55 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 6.80 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.93 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.13 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  16.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 38.2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_6$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 123.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 125.4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_4$ ), 126.9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 143.3 (C,  $\text{C}_1$ )

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) 156.0609, found 156.0610

### 172 3-(5-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-2-methyl-propan-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 5 equiv. of  $\text{LiAlH}_4$  and stirring the mixture from 0 °C to RT in 12 h.

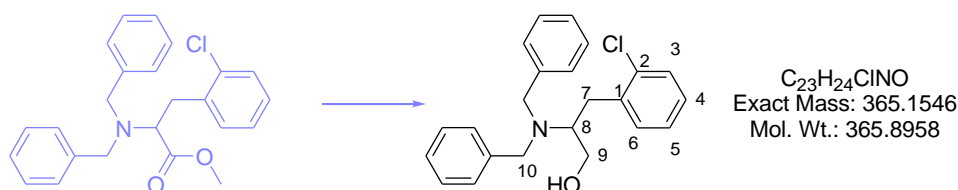
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone  $\text{D}_6$ , 293 K)  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_8$ ), 1.87-1.98 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.37 (dd,  $J = 14.9$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 2.76 (dd,  $J = 14.9$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.35-3.47 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 3.62 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_9$ -OH), 4.08 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{C}_2$ -OH), 4.44 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 5.97 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.13 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (100.6 MHz, Acetone  $\text{D}_6$ , 293 K)  $\delta$  16.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_8$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 36.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_7$ ), 57.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 107.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_4$ ), 108.3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_3$  or  $\text{C}_4$ ), 154.9 (C,  $\text{C}_1$  or  $\text{C}_5$ ), 155.4 (C,  $\text{C}_1$  or  $\text{C}_5$ )

HRMS (EI), calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 170.0943, found 170.0941

173

## 3-(2-Chloro-phenyl)-2-dibenzylamino-propan-1-ol



The above compound was prepared according to the general procedure R - page 304 using 4 equiv. of  $LiAlH_4$  and stirring the mixture from 0 °C to RT in 12 h.

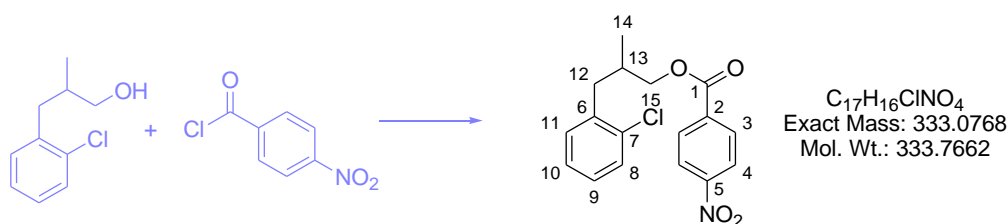
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  2.60 (dd,  $J = 13.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $H_7$ ), 2.90 (br s, OH), 3.07-3.13 (m, 1H,  $H_8$ ), 3.18-3.30 (m, 2H,  $H_7$  and  $H_9$ ), 3.48-3.54 (m, 3H,  $H_9$  and  $H_{10}$ ), 3.87 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H,  $C_{10}$ ), 7.05-7.20 (m, 14H,  $H_{Ar}$ )

$^{13}C$ - $\{^1H\}$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ , 293 K)  $\delta$  29.8 ( $CH_2$ ,  $C_7$ ), 53.3 ( $CH_2$ ,  $C_{10}$ ), 59.7 (CH,  $C_8$ ), 60.5 ( $CH_2$ ,  $C_9$ ), 127.0 (CH,  $C_{Ar}$ ), 127.4 (CH,  $C_{Ar}$ ), 128.0 (CH,  $C_{Ar}$ ), 128.6 (CH,  $C_{Ar}$ ), 129.2 (CH,  $C_{Ar}$ ), 129.9 (CH,  $C_{Ar}$ ), 131.5 (CH,  $C_{Ar}$ ), 134.1 (C,  $C_{Ar}$ ), 136.9 (C,  $C_{Ar}$ ), 139.3 (C,  $C_{Ar}$ )

HRMS (ESI), calculated for  $C_{23}H_{25}ClNO$  ( $M+H^+$ ) 366.1619, found 366.1621

178

## 4-Nitro-benzoic acid 3-(2-chloro-phenyl)-2-methyl-propyl ester



DMAP (4 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv.), triethylamine (42  $\mu$ l, 0.30 mmol, 3.0 equiv.) and *para*-nitrophenyl acetyl chloride (20 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) were added to a solution of 3-(2-chloro-phenyl)-2-methyl-propan-1-ol (18 ml, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in 1 ml of DCM at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred overnight at 22 °C. After that time, 5 ml of a saturated aqueous solution of  $NaHCO_3$  were added to the mixture. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 ml). The organic layers were combined, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography using EtOAc/ $CyHx$  (40/60) as eluent to afford the desired product in 90% yield (30 mg, 0.09 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.36-2.50 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.68 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.97 (dd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 4.27 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 7.12-7.23 (m, 3H,  $\text{H}_9$  and  $\text{H}_{10}$  and  $\text{H}_{11}$ ), 7.32-7.36 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 8.28 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ )

$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 293 K)  $\delta$  17.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{14}$ ), 33.4 (CH,  $\text{C}_{13}$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{15}$ ), 123.7 (CH,  $\text{C}_4$ ), 126.8 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 (CH,  $\text{C}_3$ ), 131.5 (CH,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.3 (C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.8 (C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.8 (C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 150.3 (C,  $\text{C}_5$ ), 164.8 (C,  $\text{C}_1$ )

#### 3.1.4.4 Determination of the absolute configuration of the major enantiomer

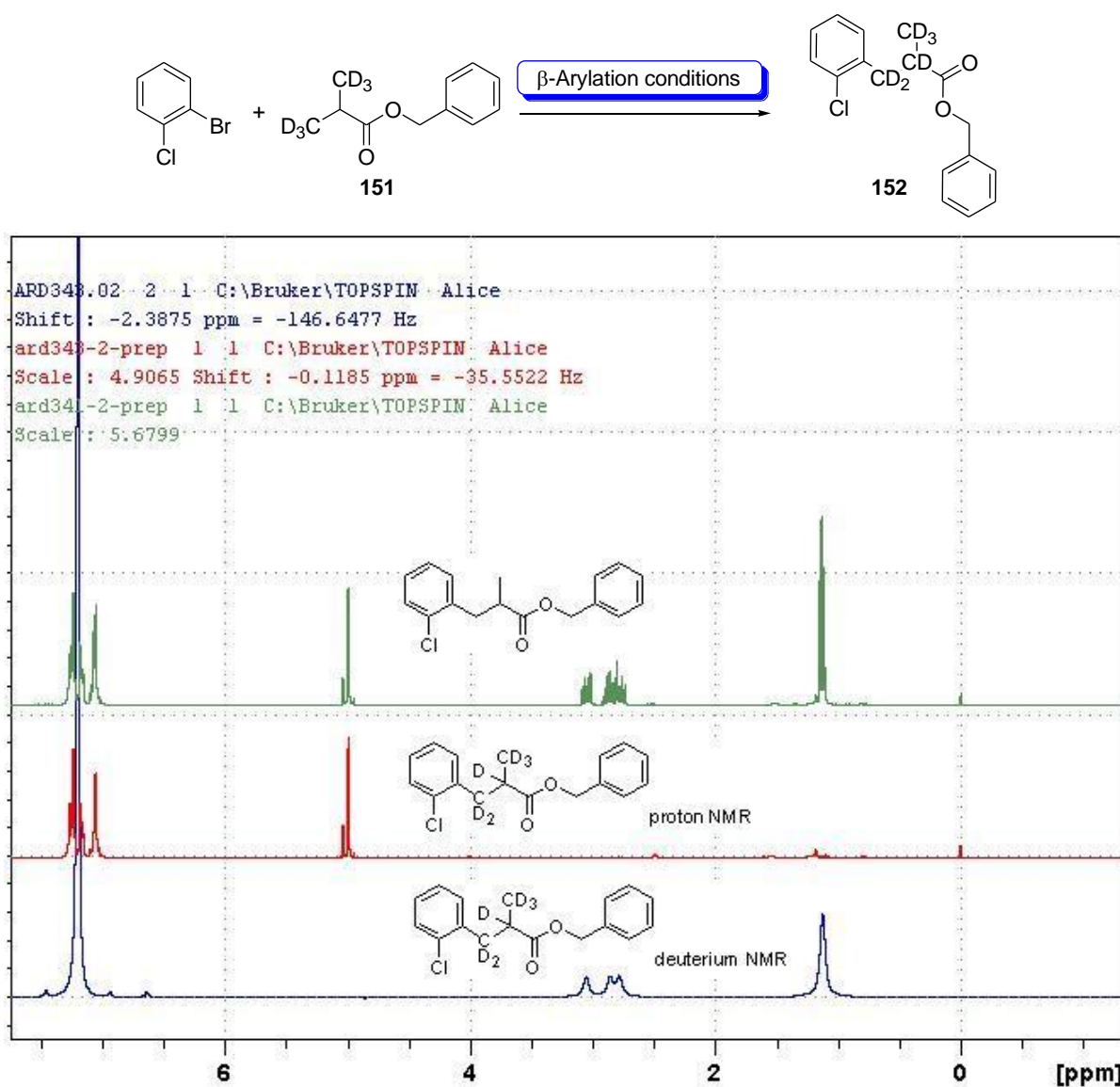
##### **Preparation of the MTPA esters:**<sup>225</sup>

To a  $\text{CDCl}_3$  solution (0.5 ml) of the previously prepared alcohol (1 mg) was added 4-dimethylaminopyridine (cat.), triethylamine (0.05 ml), and (*R*)-(-)-MTPACl (0.03 ml) at room temperature. Stirring was continued for 12 h, after which  $^1\text{H}$  NMR spectra of the crude was examined. The absolute configuration was assigned in accordance to the strategy developed in the literature.<sup>179</sup> The enantiomeric ratios of the starting esters were determined by measuring the diastereomeric ratios of each MTPA esters by subtracting the area of certain  $^1\text{H}$  NMR signals of the racemic and the diastereoselective versions (integrals highlighted on the  $^1\text{H}$  NMR spectra in Annexe 2).

<sup>225</sup> M. Tsuda, Y. Toriyabe, T. Endo, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 53, 448-451

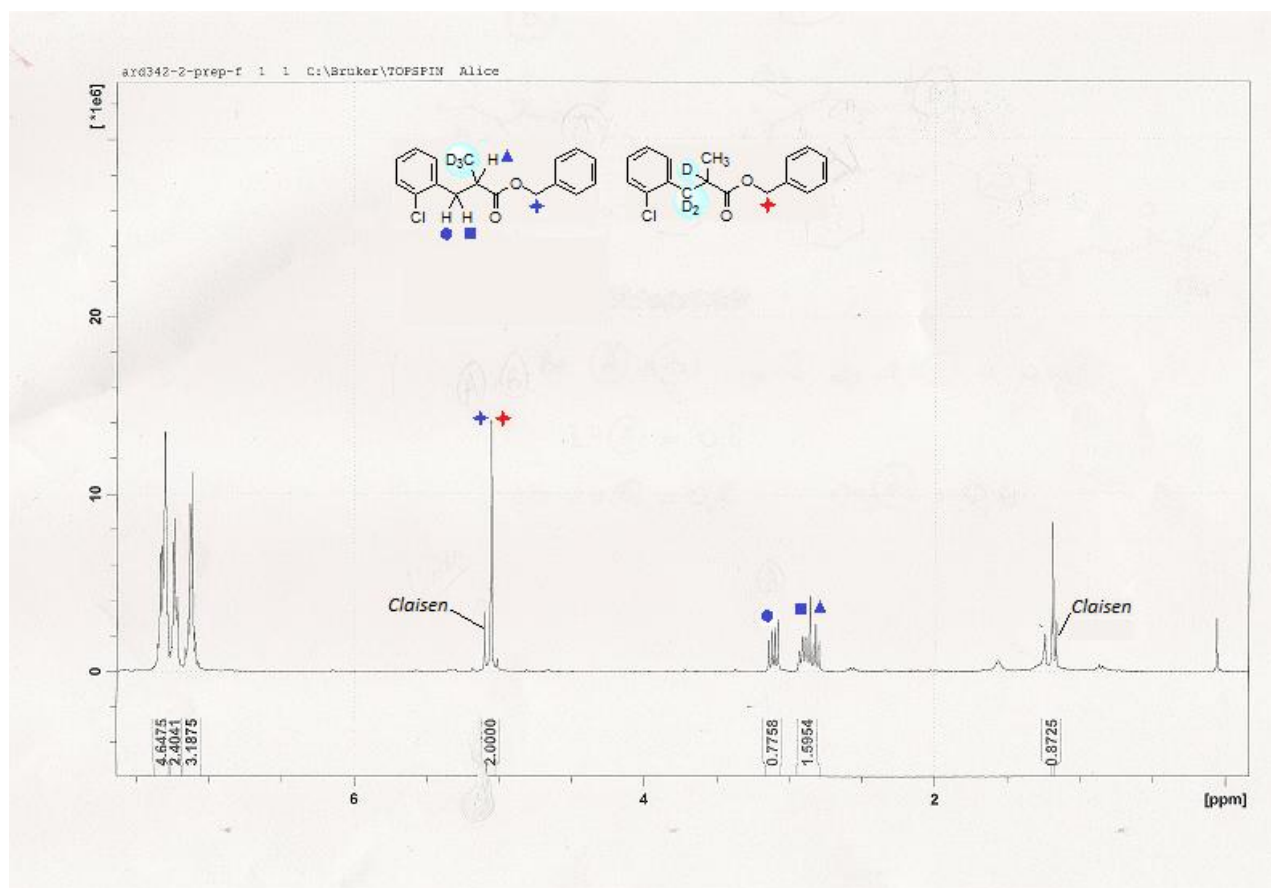
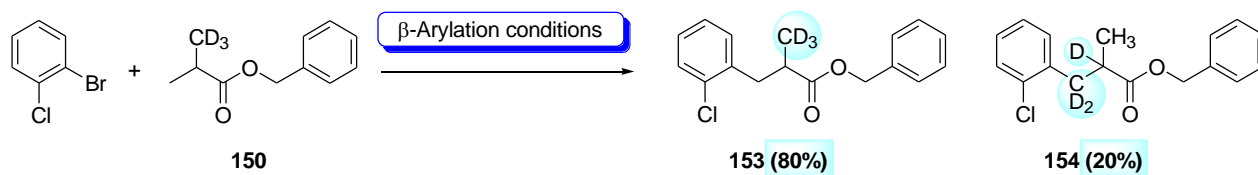
## **Annexes**

# ANNEXE 1 – $\beta$ -ARYLATION ON DEUTERIATED COMPOUNDS

Scheme 178. Total transfer of deuterium from the  $\beta$  position to the  $\alpha$  position during the  $\beta$ -arylation reaction

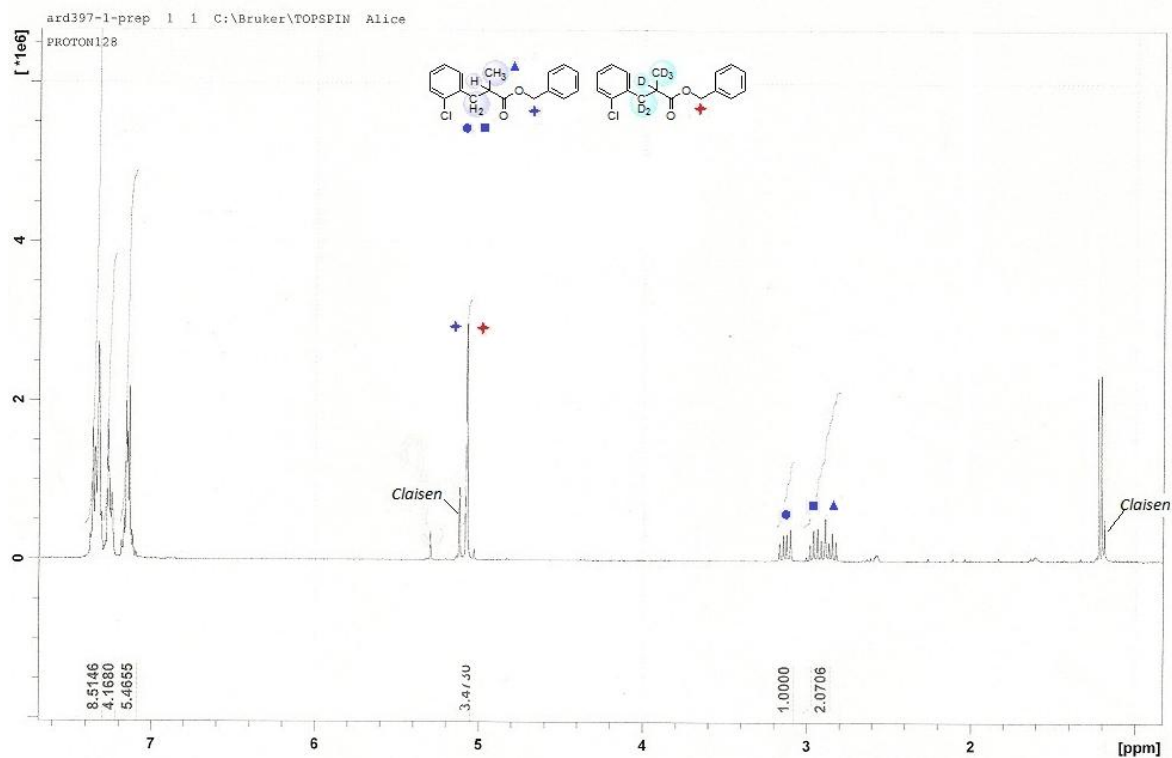
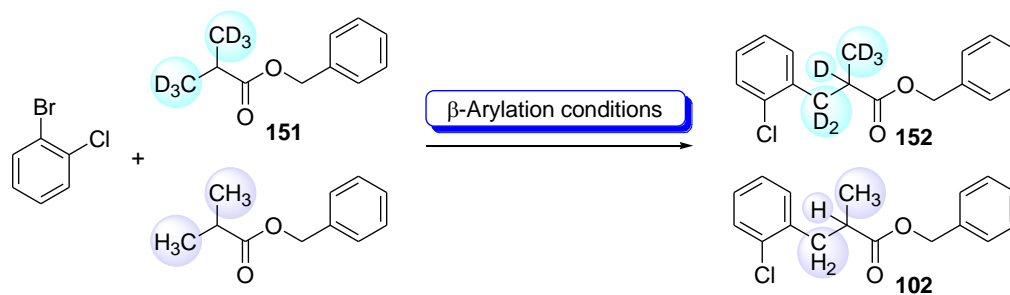


Annexe 1 – $\beta$ -Arylation on deuteriated compounds



Scheme 179. Determination of the intramolecular isotopic effect using the  $^1\text{H}$  NMR spectrum

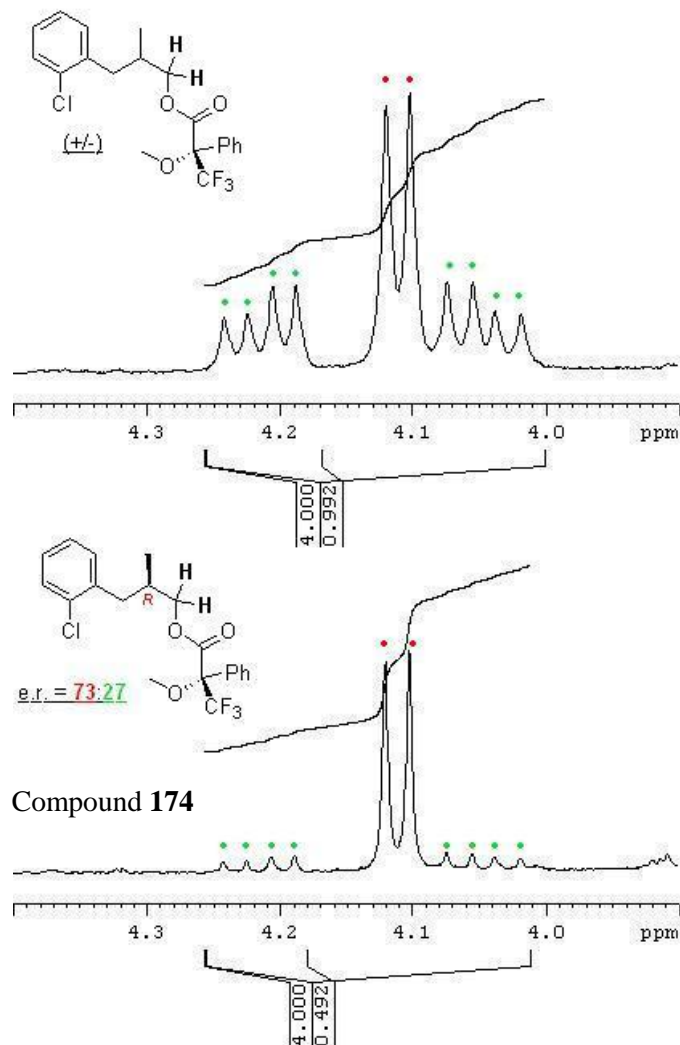
Proportion of **153** =  $0.78 \approx 80\%$

Scheme 180. Determination of the intermolecular isotopic effect using the  $^1\text{H}$  NMR spectrum

Proportion of **102** =  $2 / 3.473 = 0.58 \approx 60\%$

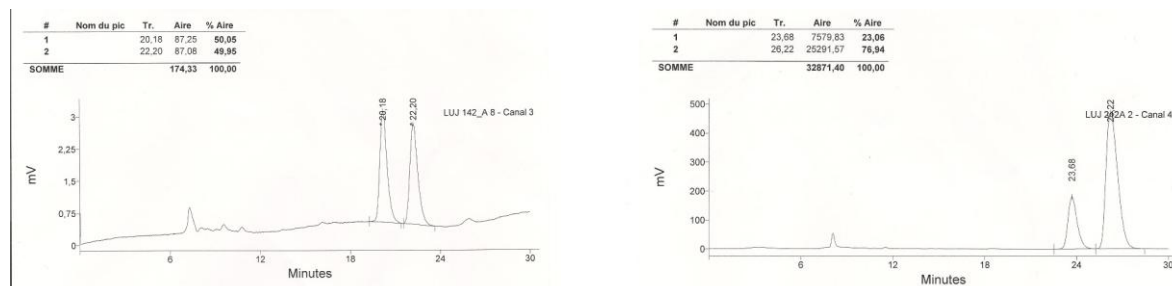
# ANNEXE 2 – DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC RATIO

**Determination of the enantiomeric excess and the absolute configuration of the major enantiomer by examining the chemical shifts of the oxymethylene protons in the MTPA esters**

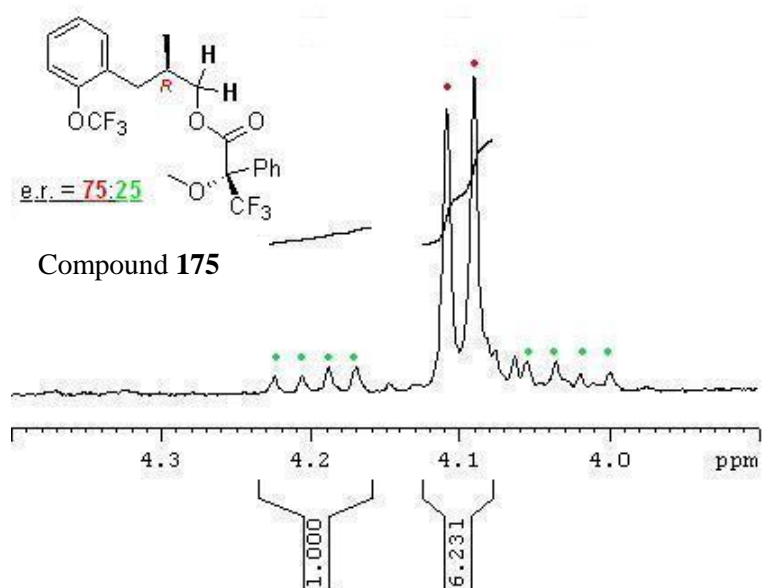
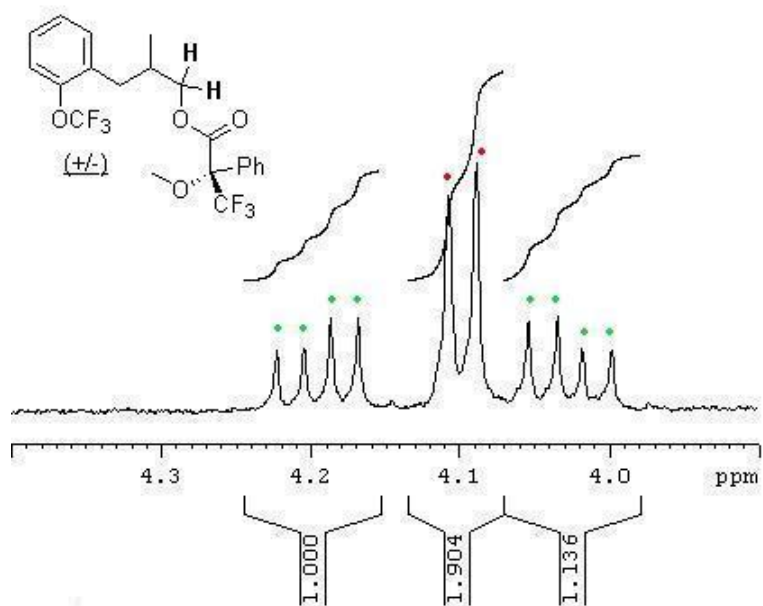


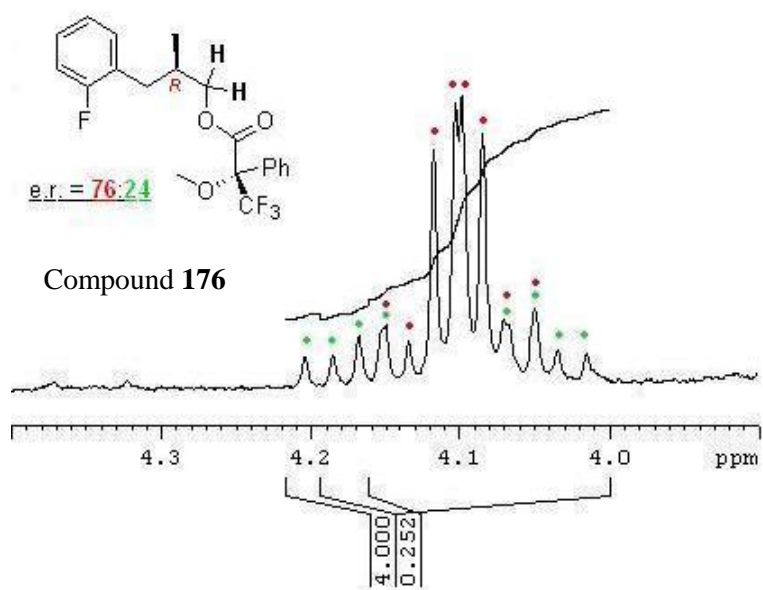
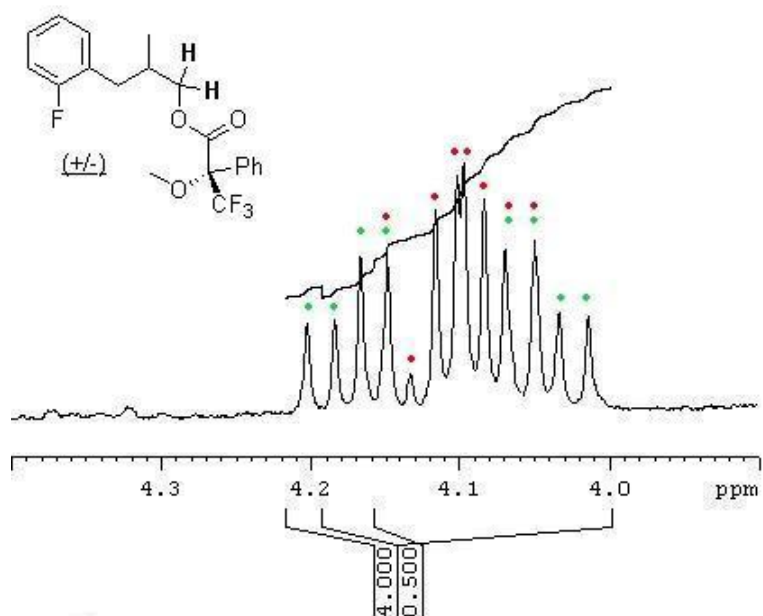
**Determination of the enantiomeric excess using chiral HPLC analysis**

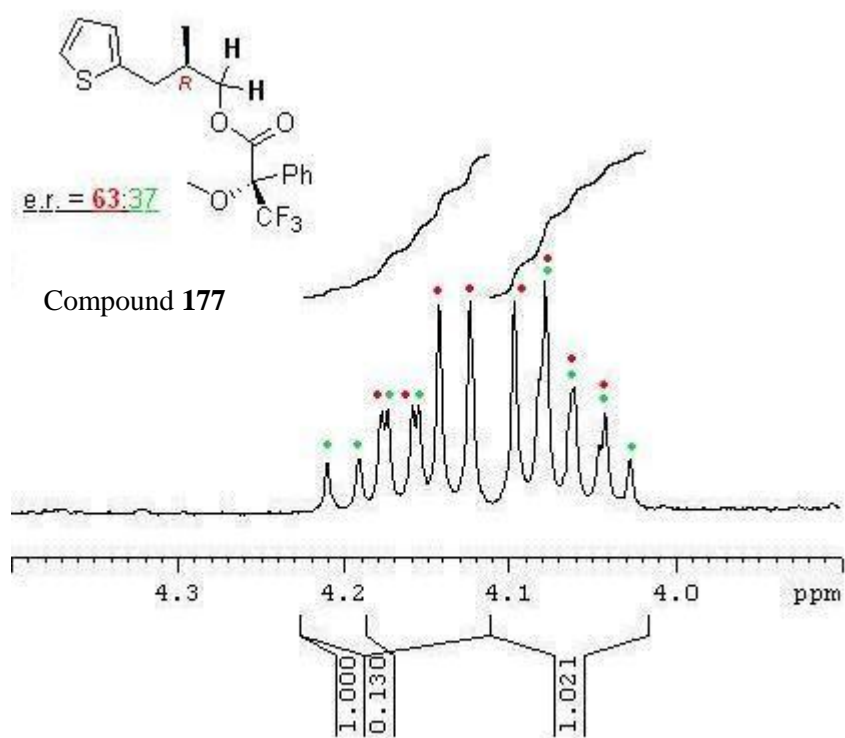
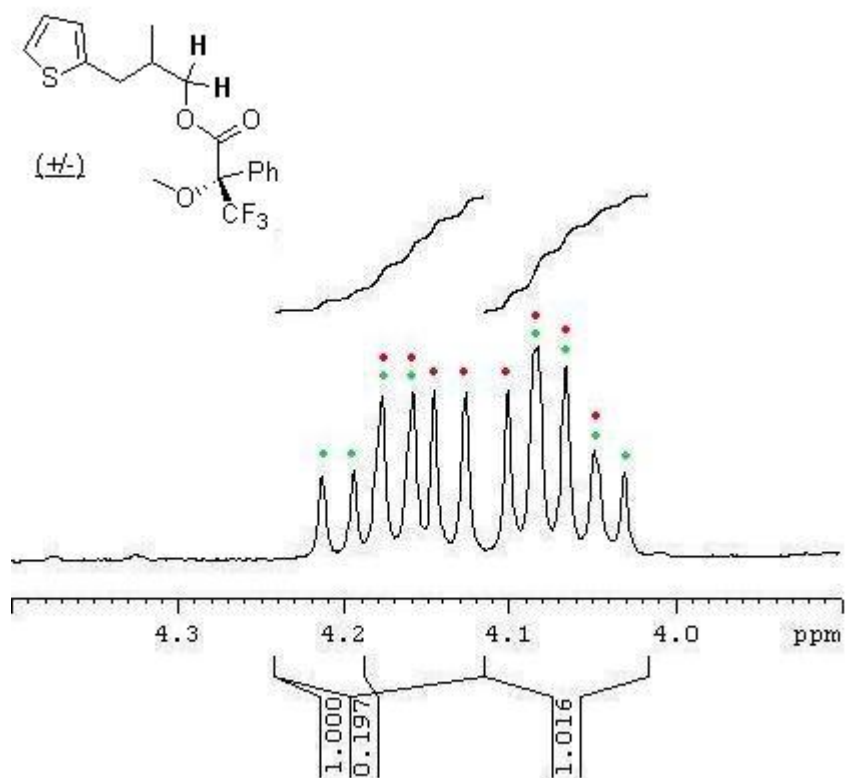
Solvent: heptane / isopropanol (95.5 / 4.5)



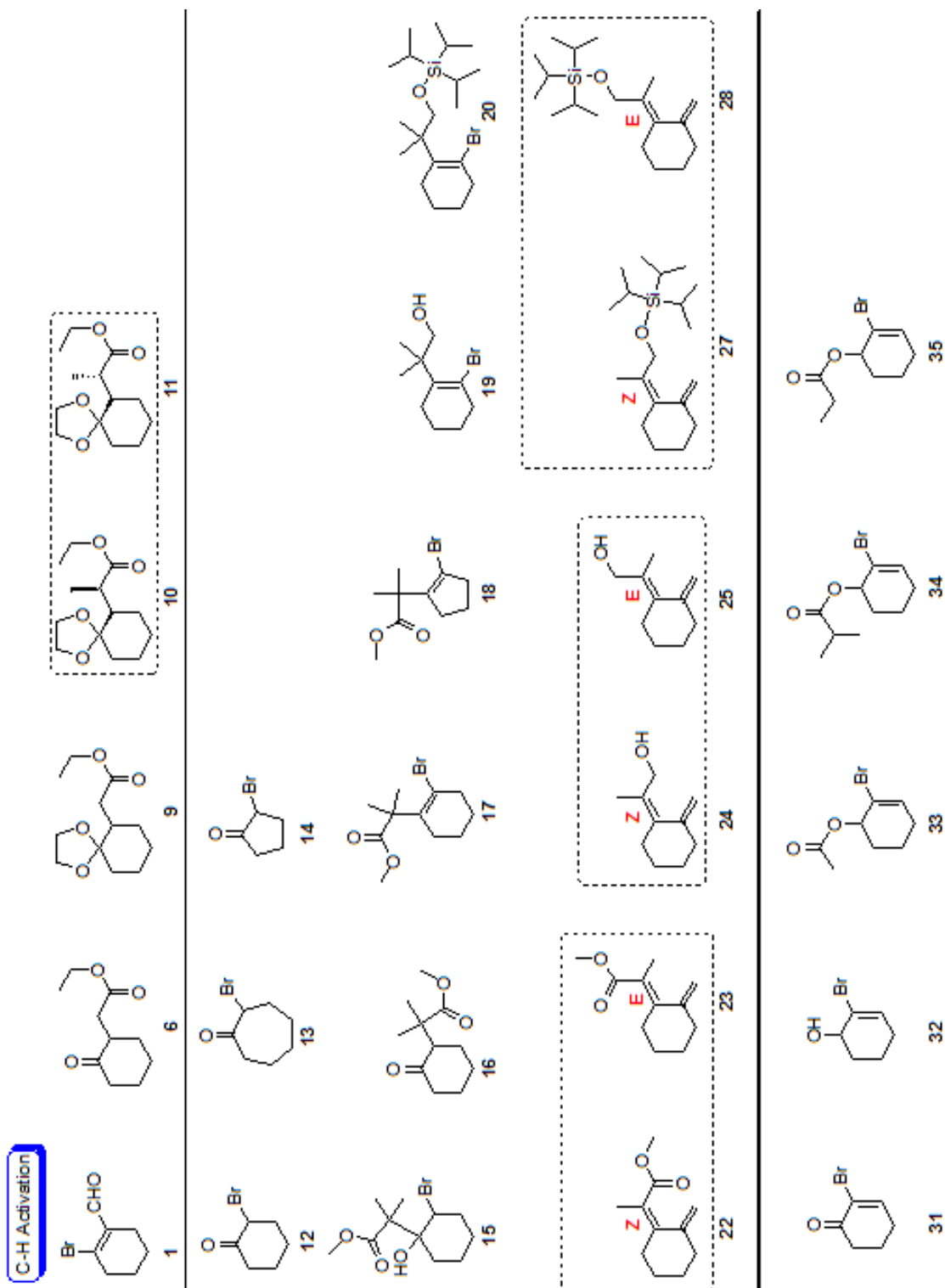
NB: the small difference between the retention time of the racemic and enantioselective version is due to the inaccuracy encountered during the preparation of the solvent.

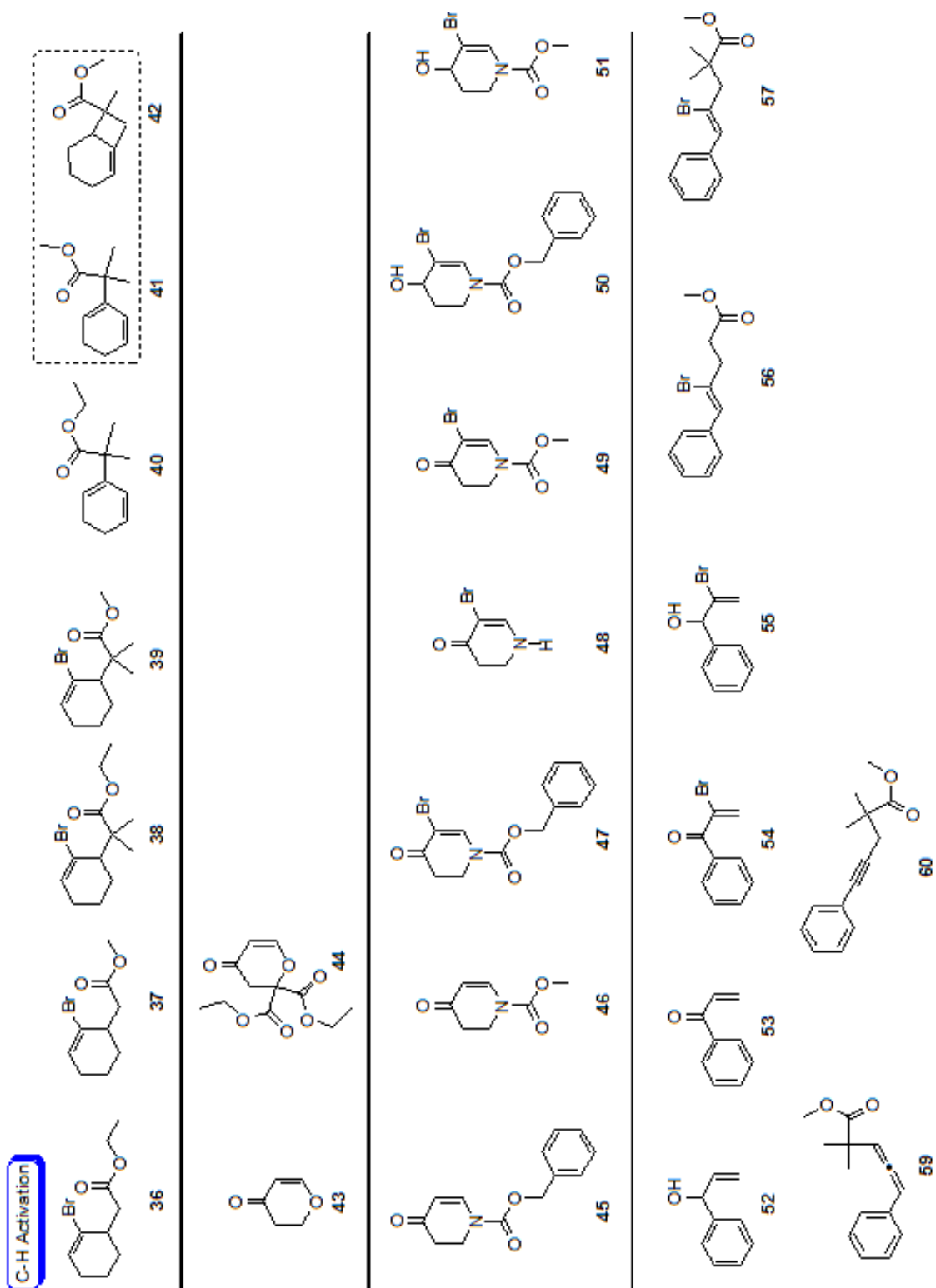




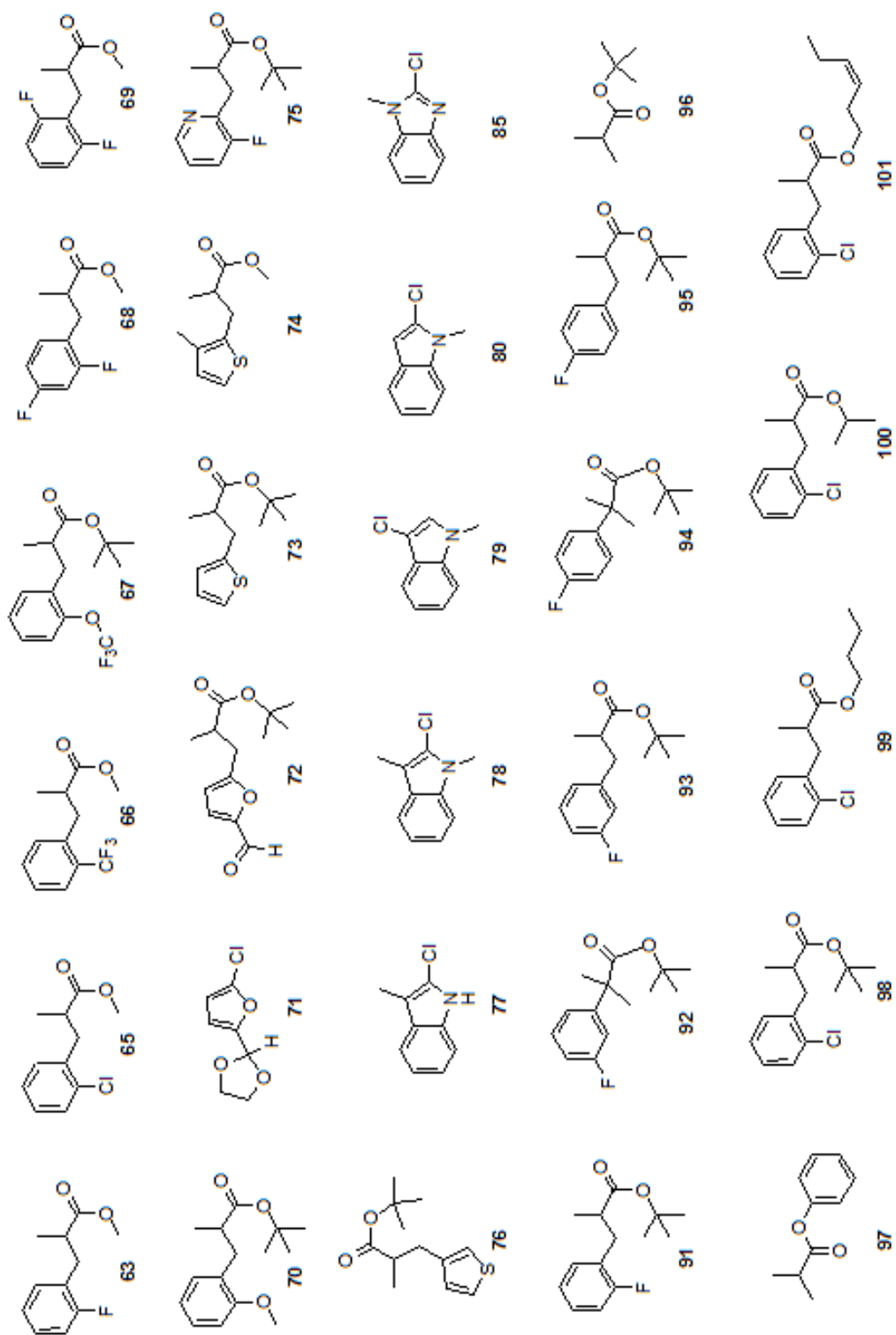


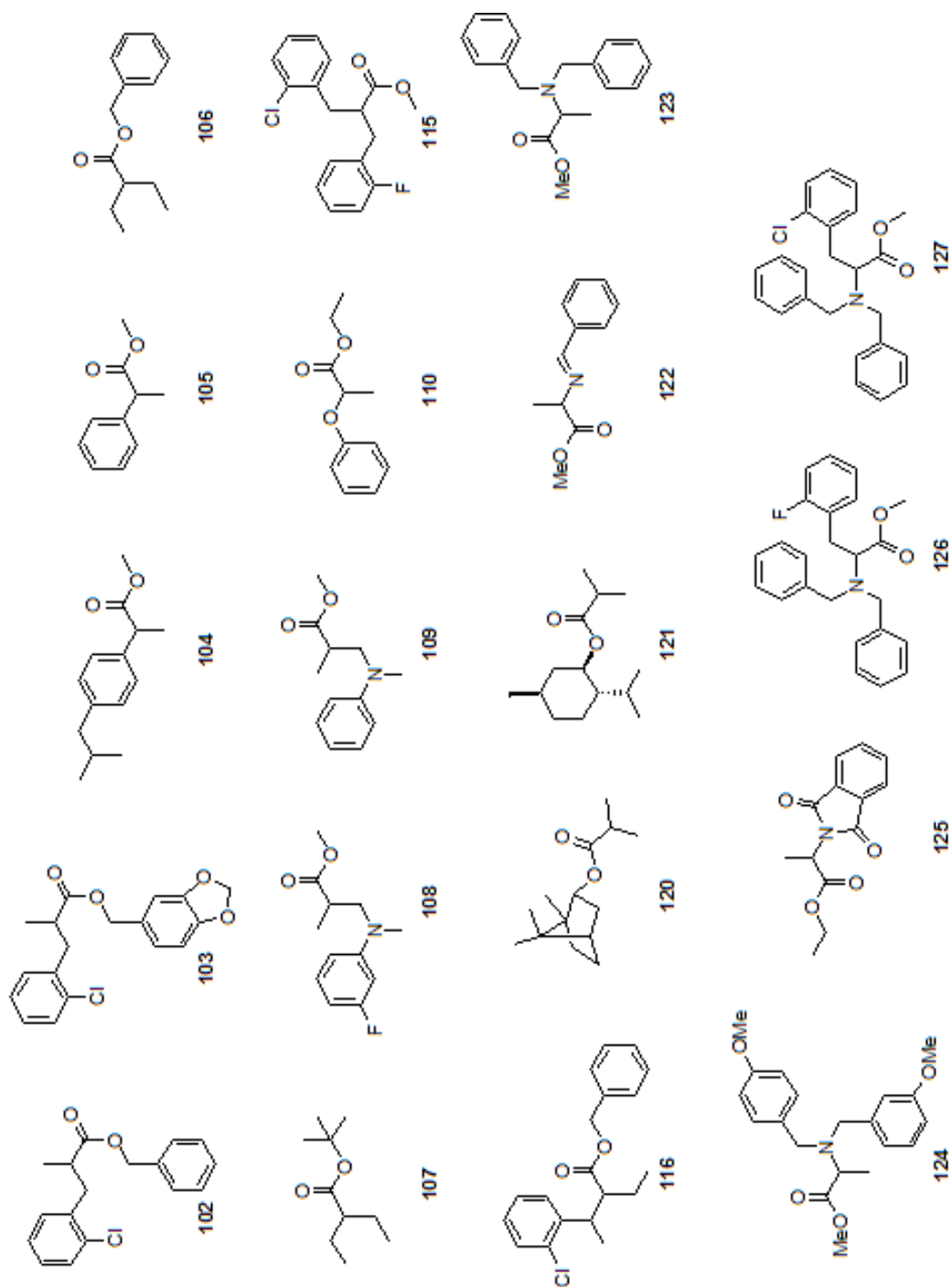
# ANNEXE 3 – SYNTHESIZED MOLECULES

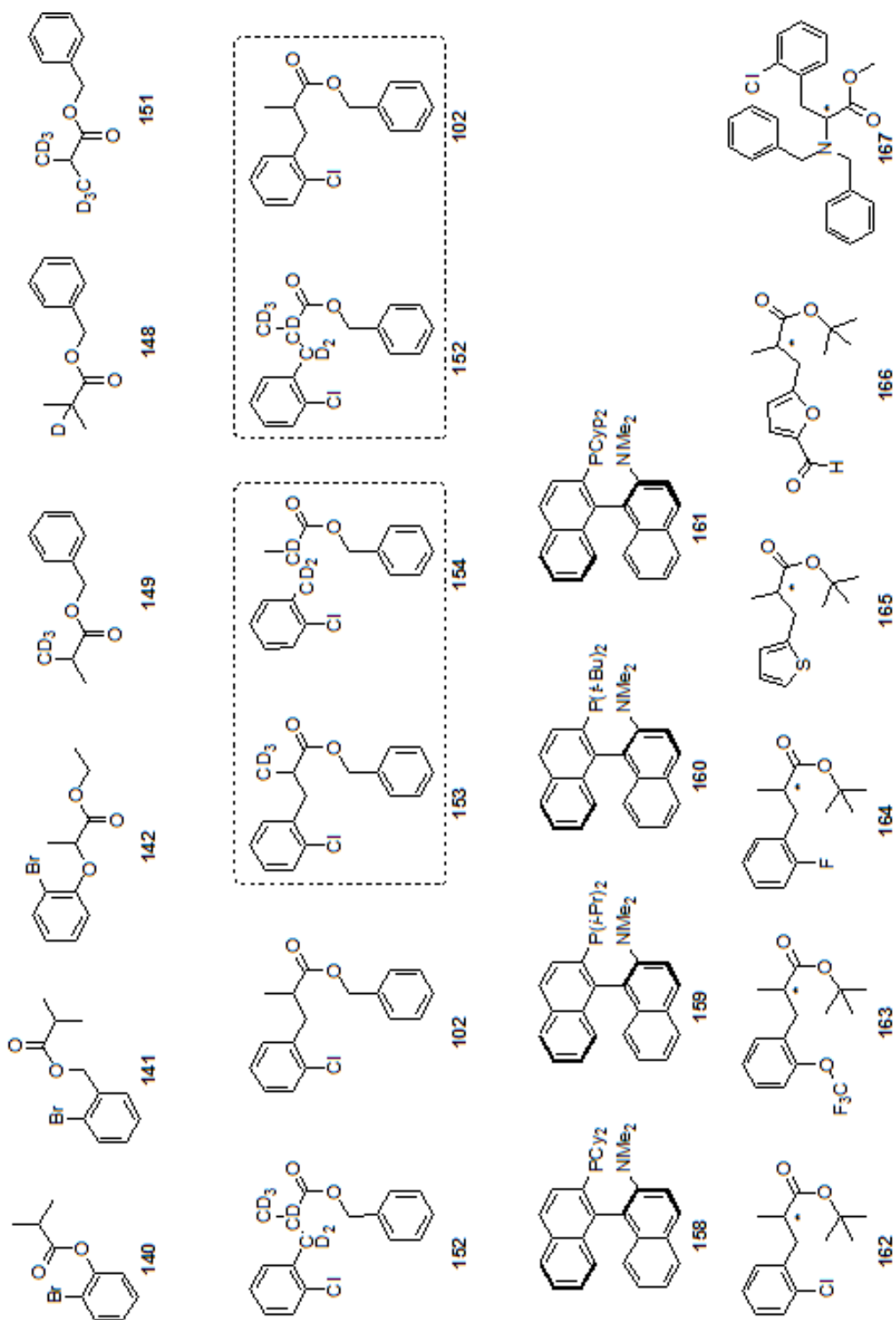


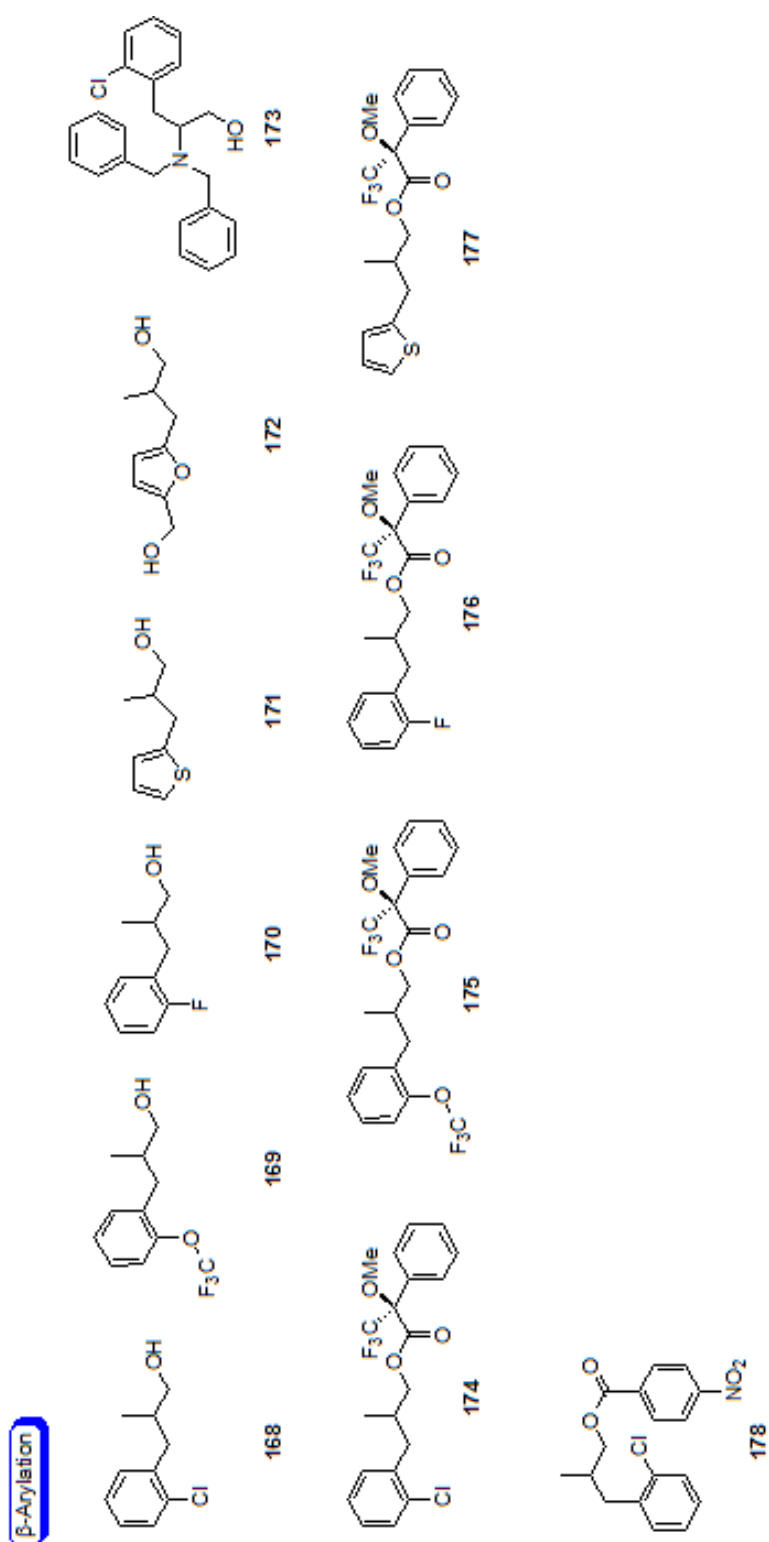




**$\beta$ -Arylation**

**$\beta$ -Arylation**

**$\beta$ -Arylation**



## **Références Bibliographiques**

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. M. Hackett, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1449-1462
2. A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932
3. K. Godula, D. Sames, *Science*, **2006**, *312*, 67-72
4. J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature*, **2002**, *417*, 507-514
5. J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545
6. J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843-855
7. F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101
8. R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450
9. *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes*, ed. B. Meunier, ICP, London, 2000
10. H. M. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903
11. H. M. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518-3520
12. A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2439-2463
13. H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, **2008**, *451*, 417-424
14. A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403-424
15. X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78-79
16. X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634-12635
17. B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882-4886
18. R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242-3272
19. R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510-3511
20. D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190-7191
21. B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856-11857
22. M. Takashima, H. Sakai *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, **1960**, *24*, 647-650
23. H. Fujiki, M. Mori, M. Nakayasu, M. Terada, T. Sugimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *90*, 976-983
24. B. Sezen, R. Franz, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13372-13373 ; retracted on June 21, 2006 (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8364)

25. D. Shabashov, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657-3659
26. D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330-7331
27. N. R. Deprezand, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234–11241
28. D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050–17051
29. L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266-3267
30. D. J. Schipper, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155-3164
31. T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2373-2375
32. J. J. Mousseau, A. Larivée, A. B. Charrette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641-1643
33. O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046-4048
34. O. Daugulis, V. G. Zaitsev, D. Shabashov, Q.-N. Pham, A. Lazareva, *Synlett* **2006**, 3382-3388
35. V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155
36. D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965-3972
37. B. V. Subba Reddy, L. Rajender Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391-3394
38. Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958-961
39. R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510-3511
40. M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886-9887
41. B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294
42. J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056-6057
43. A. J. Young, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090-14091
44. S. Lin, C.-X. Song, G.-X. Cai, W.-H. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901-12903
45. H. Ren, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3462-3465
46. H. Ren, Z. Li, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 416-433
47. M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570-14571
48. Lafrance M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497
49. M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756
50. D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067

51. D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886
52. M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166
53. T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759-1762
54. J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892-6895
55. A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603
56. G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1023-1025
57. G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *127*, 739-742
58. G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105
59. M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Comm.* **2000**, 2003-2004
60. T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696
61. C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2289-2292
62. C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5057-5060
63. C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2537-2552
64. C.-G. Dong, P. Yeung, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 363-366
65. F. Liron, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4943-4946
66. H. S. Kim, S. Gowrisankar, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3858-3861
67. Q. Huang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7235-7238
68. D.R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175
69. B. Liégault, K. Fagnou, *Organometallics* **2008**, *27*, 4841-4843
70. G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9456-9459
71. L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136
72. O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736-5740
73. J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799
74. J. Hitce, O. Baudoin, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2054-2060
75. M. Chaumontet, P. Retailleau, O. Baudoin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1774-1776
76. M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179-182
77. R. A. Gibbs, K. Bartels, R. W. K. Lee, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717-3725
78. M. F. Semmelhack, S. Tomoda, H. Nagaoka, S. D. Boettger, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 747-759



79. T. Naito, Y. Makita, C. Kaneko, *Chem. Lett.* **1984**, 921-924 et R. K. Boeckman Jr., M. H. Delton, T. M. Dolak, T. Watanabe, M. D. Glick *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4396-4402 et R. K. Boeckman, Jr., M. H. Delton; T. Nagasaka, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2946-2948 et X. Cai, V. Chang, C. Chen, H.-J. Kim, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9445-9449
80. R. F. Sweis, M. P. Schramm, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7442-7443
81. K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869-8885
82. E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687
83. Z. Komiya, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1500-1509
84. S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871 et M. R. Luzung, P. Mauleón, F. Dean Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403 et J.-F. Zhao, T.-P. Loh, *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 7232-7235.
85. C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923
86. O. Debled, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562-1563
87. S. Juneja, D. Choudhary, S. Paul, R. Gupta, *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 2877-2881
88. R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9374
89. L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, ed. Elsevier 2005, 498-499
90. M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295-4298
91. S. Niwayama, E. A. Kallel, D. C. Spellmeyer, C. Sheu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2813-2825
92. N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2099-2111
93. A. B. Buda, Y. Wang, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2264-2266
94. C. W. Jefford, G. Bernardinelli, Y. Wang., D. C. Spellmeyer, A. Buda, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1157-1165
95. K.-M. Kim, I.-H. Park, *Synthesis* **2004**, 2641-2644
96. L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166
97. A. M. Martin Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002
98. R. E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5897
99. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743
100. R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877

101. G. L. Larson, V. Cruz de Maldonado, L. M. Fuentes, L. E. Torres, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 633-639
102. R. J. Gignere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948
103. T. Durand-Reville, L. B. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3847-3850
104. E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553
105. M. M. Khaledy, M. Y. S. Kalani, K. S. Khuong, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572-577
106. R.J. Cregge, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richman, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2425-2428
107. J. A. MacPhee, J.-E. Dubois, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 694-696
108. R. H. van der Veen, H. Cerfontain, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 342-346
109. M. Ikeda, S. A. A. El Bialy, T. Yakura, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1957-1970 ; I. Schwarz, M. Braun, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2300-2305 ; K. Maeda, E. J. Farrington, E. Galardon, B. D. John, J. M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 104-109 ; M. Lautens, Y.-Q. Fang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682
110. S. Danishefsky, R. R. Webb 1, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1955-1958
111. R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16313-16326
112. L. Birkofer, E. Bierwirth, A. Ritter, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 821-824
113. M. Sakaitani, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876
114. M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowaski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565
115. Handbook of Chemistry and Physics; CRC Press, 2008
116. S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreuzer, C. Pierre, C. E. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoïn, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716
117. R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004
118. M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics*, **1997**, *16*, 4229-4231
119. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066 et N. J. Whitecombe, K. K. M. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449-7476.
120. F. de Jesus Cortez, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1428-1431
121. L. Ye, D. Ding, Y. Feng, D. Xie, P. Wu, H. Guo, Q. Meng, H. Zhou, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8738-8744
122. H. Adkins, H. R. Billica, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 695-698

123. A. G. Schultz, P. J. McCloskey, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5905-5907
124. W. Oppolzer, R. J. Mills, M. Réglie, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 183-185 ; W.-J. Lu, Y.-W. Chen, X.-L. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133-10136 ; S.-M. Luand, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920-8923 ; S. Li, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, S. Song, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584-8585
125. E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 83-86
126. D. S. Matteson, D. Majundar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7590-7591 et D. S. Matteson, D. S. Beedle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 4499-4502
127. S. Mun, E.-J. Lee, J. Yun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887-4889
128. K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5031-5033
129. S. Scherer, A. Meudt, S. Nerdinger, B. Lehnemann, T. Jagusch, V. Snieckus, **2006**, WO 2006/097221
130. G. A. Molander, L. Jean-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297-1303
131. M. D. Evans, P. T. Kaye *Syn. Comm.* **1998**, *28*, 4485-4494
132. C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671
133. T.J. Colacot, C. C. C. Johansson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707 ; F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146
134. M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109
135. B. C. Hamman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383
136. T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740-1742 ; T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239-2246
137. D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723
138. M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478
139. J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370
140. H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819
141. M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1773-1775
142. J. L. Rutherford, M. P. Rainka, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15168-15169
143. M.S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053-4056 ; M. S. Viciu, R ; F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 5470-5472

144. S. A. Stanton, S. W. Felman, C; S. Parkhurst, S. A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964-1969
145. M. S. Viciu, R. A. Kelly III, E. D. Stevens, F. Naud, M. Studer, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479-1482
146. V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705-5709
147. M. Carril, R. SanMartin, F. Churruca, I. Tellitu, E. Domínguez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4787-4789
148. Y. Terao, Y. Kametani, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967-5974
149. H. R. Sonawane, N. S. Bellur, , J. R. Ahuja, D. G. Kulkarni, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 163-192 ; J.-P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095-4131
150. W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002
151. O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475
152. X. Liu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915-1918
153. S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410-8411
154. S. R. Stauffer, N. A. Beare, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4641-4642
155. J. A. MacKay, R. L. Bishop, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424
156. K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553
157. S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415
158. T. Hama, D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4976-4985
159. T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 193-195
160. T. Honda, H. Namiki, F. Satoh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 631 633
161. J. N. Jacob, D. E. Nichols, J. D. Kohli, D. Glock, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1013-1015
162. Y. Terao, Y. Fukuoka, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104
163. G. D. Vo, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2127-2130
164. R. Martín, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236-7239
165. R. Martín, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4561-4564
166. H. Muratake, M. Natsume, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4646-4649
167. H. Muratake, H. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355-2358
168. V. du Vigneaud, O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **1937**, *117*, 27-36

169. F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1872
170. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245 ; D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817
171. J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347
172. D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723
173. W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996-8002
174. M. R. Biscoe, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7232-7235 et T. E. Barder, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003-12010
175. C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1997**, *77*, 313-348 ; T. L. Brown, K. J. Lee, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 98-116
176. T. Hamada, A. Chieffi, J. Ahman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261-1268
177. S. L. Buchwald, X. Huang, D. Zim, **2004**, WO2004/052939
178. A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8919-8927
179. M. Tsuda, Y. Toriyabe, T. Endo, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 448-451
180. T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1363-1365
181. J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918-1919
182. X. Liao, Z. Weng, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 195-200
183. Y.-X. Jia, M. Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2008**, 4040-4042 ; E. P. Kündig, T. M. Seidel, Y.-X. Jia, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484-8487
184. S. Würtz, C. Lohre, R. Frühlich, K. Bergander, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344-8345
185. J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8108-8111
186. A. Renaudat, L. Jean-Gérard, R. Jazzar, C. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261-7265
187. C.-M. Park *et al.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6902-6915
188. T. Tsuda, H. satomi, T. Hayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443
189. B. Adger, M. T. Bes, G. Grogan, R. McCague, S. Pedragosa-Moreau, S. M. Roberts, R. Villa, P. W. H. Wan, A. J. Willetts, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 253-261
190. S. Juneja, D. Choudhary, S. Paul, R. Gupta, *Synthetic Communications*, **2006**, *36*, 2877-2881

- 
191. M. P. Freitas, R. Rittner, C. F. Tormena, R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 317-322
192. C. R. Martins, L. C. Ducati, C. F. Tormena, R. Rittner, *Spectrochimica Acta Part A*, **2009**, *72*, 1089-1096
193. K.-M. Kim, I.-H. Park *Synthesis*, **2004**, 2641-2644
194. J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107-12108
195. M. Koreeda, L. Zhang, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3329-3332
196. S. Danishevsky, R. R. Webb II, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1955-1958
197. S. Yao, M. Roberson, F. Reichel, R. G. Hazell and K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6677-6687
198. J. Bélanger, N. L. Landry, J. R. J. Paré, K. Jankowski, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3649-3652
199. S. Knapp *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7715-7720
200. N. Marion, R. Gealageas, S. Nolan *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653-2656
201. S. Jautze, R. Peters *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284-9288
202. J. Yin, C. E. Gallis, J. D. Chisholm, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7054-7057
203. Y. Y. Novikov, P. Sampson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10247-10259
204. B. Wang, Y. Gu, G. Song, T. Yang, L. Yang, J. Suo, *J. Mol. Catal. A.* **2005**, *233*, 121-126
205. S. Tang, J.-H. Li, Y.-X. Xie, N.-X. Wang, *Synthesis*, **2007**, *10*, 1535-1541
206. B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047-1060
207. C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, L. Milanesi, P. E. Todesco, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *588*, 155-159
208. V. A. Vasin, V. V. Razin, *Synlett* **2001**, *5*, 658-660
209. I. Held, P. von den Hoff, D. S. Stephenson, H. Zipse, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 1891-1900
210. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)
211. A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550
212. M. Durandetti, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1146-1153
213. K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8179-8188
214. M. E. Garst, V. A. Roberts, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2188-2190
215. Z. Yang, M. A. Garcia-Garibay, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1963-1965

216. A. Sakakura, K. Kawajiri, T. Ohkubo, Y. Kosugi, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775-14779
217. F.-Z. Zradni, J. Hamelin, A. Derdour, *Molecules*, **2007**, *12*, 439-454
218. E. Braud, M.-L. Goddard, S. Kolb, M.-P. Brun, O. Mondesert, M. Quaranta, N. Gresh, B. Ducommun, C. Garbay, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9040-9049
219. J. D. Hargrave, J. Herbert, G. Bish, C. G. Frost, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3235-3241
220. J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5397-5407
221. I. Dhimitruka, J. Jr. SantaLucia, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47-50
222. A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Åhman, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900
223. J. Yin., S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052
224. A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378
225. M. Tsuda, Y. Toriyabe, T. Endo, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *53*, 448-451

# Fonctionnalisation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H non activées

## Catalysée par le palladium

### Résumé :

La fonctionnalisation de liaisons C-H réputées peu réactives ouvre de nouvelles perspectives en synthèse organique. Une stratégie efficace consiste en l'utilisation d'un métal de transition. Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire s'inscrivent dans ce contexte. Dans un premier temps, la réaction étudiée, catalysée par le palladium, vise à étendre une méthodologie mise au point au laboratoire, permettant la synthèse de benzocyclobutènes par activation intramolécule de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H au sein de groupements méthyles benzyliques, à des composés non aromatiques. Plusieurs substrats ont été synthétisés pour être ensuite placés dans les conditions de la réaction d'activation C(sp<sup>3</sup>)-H, dans le but d'induire la formation du cyclobutène ou du cyclobutane désiré. Le processus n'est pas sélectif et de nombreux produits secondaires sont obtenus par électrocyclisations ou réarrangements suite à l'ouverture du palladacycle intermédiaire. Dans un deuxième temps, nos travaux ont permis de mettre à jour une nouvelle réaction de fonctionnalisation C(sp<sup>3</sup>)-H, catalysée par le palladium permettant l'arylation d'esters en position β par un mécanisme original. Les investigations portent sur l'optimisation complète de cette réaction, la compréhension du mécanisme et le développement d'une version énantiosélective prometteuse. Le mécanisme de cette réaction, confirmé par des calculs DFT (C. Kefalidis et E. Clot), se rapproche formellement de celui observé en α-arylation, puisqu'il repose sur la formation d'un énolate de palladium. La stratégie mise au point permet le couplage, dans des conditions douces, d'esters simples et commerciaux avec des halogénures d'aryles contenant un groupement électronégatif en position *ortho*, donnant ainsi accès à des intermédiaires de synthèse intéressants tels qu'un analogue de la phénylalanine ou des composés fluorés.

---

### Mots-clefs :

*Fonctionnalisation C-H, activation C-H, cyclobutènes, cyclobutanes, catalyse organométallique, formation de liaisons C-C, palladium, α-arylation, β-arylation, ester, β-H élimination, énolate.*

Equipe Catalyse Organométallique, Synthèse et Méthodologie Organiques (COSMO)

Université Claude Bernard – Lyon 1,

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS)

UMR CNRS 5246,

Bâtiment Curien (CPE Lyon), 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex