



HAL
open science

Réactions multicomposants et applications : synthèse de cyclopent[b]indoles et pyrrolo[1,2-a]indoles : synthèse diastéréosélective de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués

Aurélie Mondière

► To cite this version:

Aurélie Mondière. Réactions multicomposants et applications : synthèse de cyclopent[b]indoles et pyrrolo[1,2-a]indoles : synthèse diastéréosélective de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10184 . tel-00837814

HAL Id: tel-00837814

<https://theses.hal.science/tel-00837814>

Submitted on 24 Jun 2013

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.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

présentée devant
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie
(arrêté du 7 août 2006)

par

Aurélie MONDIERE

*Réactions multicomposants et applications :
Synthèse de cyclopent[b]indoles et pyrrolo[1,2-a]indoles
-
Synthèse diastéréosélective de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués*

Soutenue le 15 octobre 2010

Directeur de thèse : Dr. Didier Bouyssi

Devant le jury composé de :

Pr. Marc Lemaire	Université Claude Bernard Lyon 1	Président
Pr. Jean-Marc Campagne	Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier	Rapporteur
Dr. Guillaume Prestat	Université Pierre et Marie Curie Paris 6	Rapporteur

Université Claude Bernard – Lyon1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

Composante Santé

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

Composantes et Départements de sciences et technologie

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury, le Professeur Jean-Marc Campagne (ENSC Montpellier), le Docteur Guillaume Prestat (Université Paris VI) et le Professeur Marc Lemaire (Université Lyon I) de m'avoir fait bénéficier de leur expertise en acceptant de juger ce travail et de consacrer du temps à l'examen de ce manuscrit. Leurs remarques et suggestions très productives au cours de la discussion devraient offrir à ces travaux de nouvelles ouvertures.

Mes remerciements vont en premier lieu au Docteur Didier Bouyssi pour m'avoir guidée pendant ces trois années. Merci de m'avoir confiée un sujet aussi passionnant et captivant. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, tes nombreux encouragements (autant dans la recherche que dans la rédaction : « t'inquiète pas »), tes 1000 nouvelles idées par jour, tes précieux conseils (notamment pour la préparation des TD) et pour nos nombreuses conversations pas toujours très scientifiques. Merci enfin pour la confiance et la liberté que tu m'as accordées tout au long de cette thèse.

Je remercie chaleureusement le Docteur Geneviève Balme, « pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire », mais surtout pour m'avoir fait partager ses connaissances et son expérience, pour m'avoir appris de nombreuses règles de grammaire et d'orthographe et pour tous ses conseils et remarques qui m'ont permis de progresser dans la recherche scientifique. Merci également au Docteur Nuno Monteiro pour sa gentillesse, ses talents de traducteur et ses célèbres jeux de mots.

Je tiens également à adresser toute ma gratitude au Professeur Jean-Marc Lancelin (Directeur de l'école doctorale de chimie) sans qui cette thèse n'aurait jamais pu commencer et au professeur David Aitken (Université Paris Sud) qui m'a transmis sa passion pour la chimie organique et qui m'a encouragé à poursuivre mon parcours par une thèse.

Je désire également remercier le reste de l'équipe « Balmipède » : Thierry Delaunay et Guillaume Raffa (dit GuiGui) qui ont contribué à créer une excellente ambiance au sein du labo : je pense notamment aux fous rires, aux emprunts à long terme de matériels, aux lancés de Dewar ou aux concours de verreries cassées. Merci également pour votre aide lors des « expériences *t*-BuLi » et pour votre incroyable force toujours utile pour une survie réussie en laboratoire. Je ne saurais oublier les stagiaires qui sont passés dans le labo : bien sûr Sonia Montel (dit So) (M2 2009) pour les nombreuses « discussions de filles » sous notre hotte, les idées shopping, les vendredis « blind-test » et pour son amitié. Je pense également à Leyla Pehlivan (M2 2009), Maïwenn Jacolot (M2 2010), Emilienne Duffaux (L3 2010) et Jennifer Rochais (DUT 2008) qui ont permis de renforcer la présence

féminine au sein du labo. Merci aussi au Docteur Stéphane Schweizer (Post-Doc 2009) pour nous avoir fait partager son expérience d'ancien thésard, son appréciable organisation et sa sympathie.

Mes remerciements vont également aux autres membres du groupe COSMO que nous avons récemment rejoint et avec qui j'ai passé d'agréables moments lors du repas de Noël, des différents pots et séminaires. Je pense notamment à Evelyne Parker (Poe), à Julien Sofack-Kreutzer (dit JuJu) et au Professeur Olivier Baudoin. Je ne saurais oublier Lydie Ruiz et Elisabeth Janvier pour la résolution de tous les problèmes administratifs et pour leur bonne humeur.

Je remercie ensuite l'équipe lyonnaise de la SECO47 : Poe, Alice Renaudat, Joackim Bois et Loïc Tomas ainsi que tous les autres membres de cette saison avec qui j'ai partagé une super semaine de détente (au milieu de rédaction) et de raisonnements scientifiques enivrés.

Merci aux anciens thésards et particulièrement au Docteur Charlene Sagnes, pour tous ses conseils, pour ses pauses « clopes » et son amitié, et au Docteur Frédéric Batt, pour ses conseils de moniteurs confirmés.

Merci à toutes les personnes de l'institut dont j'ai eu le plaisir de faire la connaissance au cours de ces trois ans : Nico (pour les résolutions informatiques), Caro (pour sa disponibilité et ses compétences scientifiques indéniables en RMN), l'équipe de spectrométrie de masse, aux maîtres de conférences et professeurs que j'ai pu côtoyer lors de mes deux années de monitorat qui m'ont fait part de leur expérience pédagogique : Flo, Kty, Eric, Séb, David, Caroline, Isa, Bruno et Paul ainsi que tous les autres membres des laboratoires de l'ICBMS.

Un grand merci à ma famille, à ma belle-famille, à mes amis et à Elioth pour leur soutien et leurs encouragements. Pour terminer, un très grand merci à l'amour de ma vie, Alex, qui partage toutes mes aventures depuis bientôt dix ans, qui a toujours été présent en toutes circonstances et qui a contribué à ce manuscrit par une myriade d'encouragements et de petits coups de pouce. Que la force soit avec toi !

Cette période a été extrêmement enrichissante sur le plan personnel et professionnel. J'en garderai un merveilleux souvenir et c'est avec beaucoup d'émotion que je quitterai ma paillasse lyonnaise...

Sommaire

REMERCIEMENTS	5	
LISTE DES ABREVIATIONS	11	
INTRODUCTION GENERALE	13	
<i>CHAPITRE I</i>		
<i>APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE D'ALKYLATION DE L'INDOLE PAR DES OLEFINES ACTIVEES.....</i>		<i>17</i>
OBJECTIFS DU CHAPITRE I	19	
1 L'INDOLE	21	
1.1 STRUCTURE	21	
1.2 REACTIVITE	22	
2 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ADDITION CONJUGUEE SUR LE MOTIF INDOLE	24	
2.1 ALKYLATION DE FRIEDEL-CRAFTS EN C3	25	
2.1.1 <i>En présence d'un acide de Lewis</i>	25	
2.1.2 <i>En milieu acide</i>	37	
2.1.3 <i>En milieu basique ou neutre</i>	40	
2.1.4 <i>En version énantiosélective</i>	41	
2.2 AZA-ADDITION	47	
<i>CHAPITRE II</i>		
<i>DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE REACTION MULTICOMPOSANTS CONDUISANT A DES DERIVES INDOLIQUES</i>		<i>51</i>
OBJECTIFS DU CHAPITRE II	53	
1 HISTORIQUE DES REACTIONS MULTICOMPOSANTS	55	
2 ANTECEDENTS DU LABORATOIRE CONCERNANT LES REACTIONS MULTICOMPOSANTS	58	
UTILISATION D'UNE ENAMINE COMME NUCLEOPHILE	61	
3 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES SYNTHESSES D'ENAMINES.....	62	
3.1 METHODES GENERALES DE PREPARATIONS D'ENAMINES	62	
3.2 SYNTHESSES D'ENAMINES PAR COUPLAGE CROISE CATALYSE PAR LE PALLADIUM.	63	
3.2.1 <i>Amination des halogénures ou des pseudo-halogénures d'aryles</i>	63	
3.2.2 <i>Amination des halogénures vinyliques</i>	65	

4	ETUDE D'UNE NOUVELLE REACTION MULTICOMPOSANTS A PARTIR DE CHLORURE VINYLIQUE	68
4.1	SYNTHESE DES HALOGENOENYNES	68
4.2	AMINATION PALLADOCATALYSEE SUR L'ENYNE	69
4.3	ADDITION DE L'ENAMINE SUR UN ACCEPTEUR DE MICHAEL.....	71
4.3.1	<i>Résultats antérieurs du laboratoire (L. Boissarie).....</i>	<i>71</i>
4.3.2	<i>Tentatives d'amélioration du rendement de la réaction de cyclisation.....</i>	<i>73</i>
4.3.3	<i>Formation de composés cycliques par une réaction à 3 partenaires.....</i>	<i>74</i>
4.4	CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	76
	UTILISATION DE L'INDOLE COMME NUCLEOPHILE.....	77
5	APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE DE L'INDOLE DANS DES REACTIONS MULTICOMPOSANTS	78
5.1	CAS OU LE SYSTEME INDOLIQUE INTERVIENT DANS LA REACTION	78
5.1.1	<i>Réactions à partir de dérivés de la gramine.....</i>	<i>78</i>
5.1.2	<i>Réaction sous haute pression.....</i>	<i>80</i>
5.2	CAS OU LE SYSTEME INDOLIQUE EST SPECTATEUR.....	80
5.2.1	<i>Réaction à partir de l'acide de Meldrum 132.....</i>	<i>80</i>
5.2.2	<i>Réaction à partir de 3-cyanoacétyle indole 137.....</i>	<i>81</i>
5.2.3	<i>Réaction en cascade de Ugi puis de Pictet-Spengler.....</i>	<i>83</i>
5.2.4	<i>Réaction à partir d'une isoquinoléine activée.....</i>	<i>84</i>
5.2.5	<i>Réaction organocatalysée.....</i>	<i>84</i>
5.2.6	<i>Réaction de condensation aldolique puis alkylation de Friedel-Crafts.....</i>	<i>85</i>
5.2.7	<i>Réaction en phase solide.....</i>	<i>85</i>
6	SYNTHESE SELECTIVE DE PYRROLO[1,2-A]INDOLES ET DE CYCLOPENT[B]INDOLES METTANT EN JEU DES REACTIONS MULTICOMPOSANTS	86
6.1	INTRODUCTION	86
6.2	SYNTHESE DE CYCLOPENT[B]INDOLE ET PYRROLO[1,2-A]INDOLE DE LA LITTERATURE.....	87
6.3	SYNTHESE DU 2-IODOINDOLE	91
6.3.1	<i>D'après Bergman et Venemalm</i>	<i>91</i>
6.3.2	<i>D'après Bergman et Eklund sur le N-méthylindole 19</i>	<i>91</i>
6.3.3	<i>D'après Ketcha sur le 1-(phénylesulfonyl)indole 8.....</i>	<i>92</i>
6.4	SYNTHESE DE CYCLOPENT[B]INDOLES	93
6.4.1	<i>Optimisation de l'alkylation de Friedel-Crafts.....</i>	<i>93</i>
6.4.2	<i>Couplage de Sonogashira sur 185.....</i>	<i>97</i>
6.4.3	<i>Réactions multicomposants séquentielles en C₃.....</i>	<i>98</i>
6.4.4	<i>Mécanisme proposé pour la réaction de Friedel-Crafts</i>	<i>102</i>
6.4.5	<i>Carbocyclisation.....</i>	<i>103</i>
6.5	SYNTHESE DE PYRROLO[1,2-A]INDOLES.....	109

6.5.1	<i>Antécédents du laboratoire</i>	109
6.5.2	<i>Couplage de Sonogashira sur le 2-iodoindole 181a</i>	110
6.5.3	<i>Réaction tandem d'addition conjuguée / cyclisation sur 197</i>	111
6.5.4	<i>Réaction multicomposants sur la position azotée</i>	117
6.5.5	<i>Hypothèse mécanistique</i>	126
6.5.6	<i>Electrocyclisation</i>	127
CONCLUSION DU CHAPITRE II		128
EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER II		131
RECAPITULATIF DES MOLECULES DECRITES DU CHAPITRE II		159
RECAPITULATIF DES MOLECULES DECRITES DU CHAPITRE II (C₃-MCR)		161
RECAPITULATIF DES MOLECULES DECRITES DU CHAPITRE II (AZA-MCR)		162
<i>CHAPITRE III</i>		
<i>SYNTHESE TOTALE DE LIGNANES FURANIQUES TRISUBSTITUES</i>		<i>163</i>
OBJECTIFS DU CHAPITRE III		165
1	LES LIGNANES	167
1.1	DEFINITION ET ROLE DES LIGNANES.....	167
1.2	EXEMPLES DE LIGNANES	170
1.2.1	<i>Dihydrosésamine 203</i>	170
1.2.2	<i>Méthyl éther sanshodiol 204</i>	170
1.2.3	<i>Méthyl éther acuminatine 205</i>	170
1.2.4	<i>Diméthyl éther laricirésinol 207</i>	171
1.3	SYNTHESES CONNUES DE TETRAHYDROFURANES 2,3,4-TRISUBSTITUES	171
1.3.1	<i>Par cyclisation radicalaire</i>	172
1.3.2	<i>Par l'intermédiaire d'une lactone</i>	175
1.3.3	<i>Par contraction diastéréosélective de cycle</i>	1822
1.3.4	<i>Par réaction de métathèse cyclisante</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
1.3.5	<i>Par biosynthèse de l'hydroxymatairésinol</i>	185
2	SYNTHESES DE LIGNANES ELABOREES A PARTIR D'UNE REACTION MULTICOMPOSANTS	186
3	NOUVELLE SYNTHESE TOTALE DE LIGNANES FURANIQUES TRISUBSTITUES	189
3.1	ANTECEDENTS DU LABORATOIRE	189
3.2	STRATEGIE DE SYNTHESE.....	192
3.3	OBTENTION DE BENZYLIDENE TETRAHYDROFURANES PAR UNE REACTION A 3 COMPOSANTS	193

3.4	HYDROGENATION DE L'OLEFINE	194
3.5	DECARBOXYLATION DE TYPE KRAPCHO	194
3.6	METHODES CLASSIQUES D'ADDITION 1,4.....	198
3.7	ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA REACTION D'HAYASHI-MIYAUURA	199
3.8	ADDITION CONJUGUEE D'ACIDES BORONIQUES CATALYSEE AU RHODIUM.....	202
3.8.1	<i>Addition conjuguée sur le substrat modèle 309</i>	203
3.8.2	<i>Application de la méthode sur les précurseurs de produits naturels</i>	210
3.9	REDUCTION DE L'ESTER	214
	CONCLUSION DU CHAPITRE III.....	215
	EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER III.....	217
	RECAPITULATIF DE LA NOUVELLE SYNTHESE TOTALE DE LIGNANES NATURELS	233
	RECAPITULATIF DE L'ADDITION 1,4 SUR LE SUBSTRAT MODELE	235
	CONCLUSION GENERALE	237
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	239

Liste des abréviations

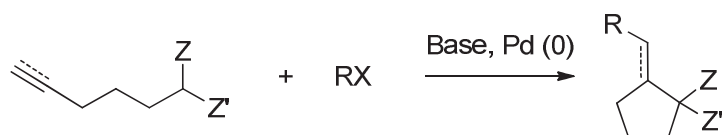
acac	acétylacétonate
AE	acétate d'éthyle
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
APTS	acide para-toluènesulfonique
BINAM	1,10-binaphthyl-2,20-diamine
Binap	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyle
bmim	3-méthylimidazolium
br s	singulet élargi
CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
Cat.	catalytique
cod	1,5-cyclooctadiene
conv.	conversion
CY	cyclohexane
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidène acétone
DBIm	1-butyl-3-décylimidazolium
DCM	dichlorométhane
DET	diéthyle tartrate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
dig	digonal
DMAD	acétylène dicarboxylate de diméthyle
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppb	1,2-(bis(diphenylphosphino)benzène
dppe	1,2-(bis(diphenylphosphino)éthane
dppm	1,1-(bis(diphenylphosphino)méthane
dppp	1,3-(bis(diphenylphosphino)propane
dr	ratio de diastéréoisomères
EPHP	hypophosphite de 1-éthylpipéridine
éq	équivalent
FAP	fluoroapatite
HMPT	hexaméthylphosphotriamide
ILIS	liquide ionique immobilisé sur silice
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	diisopropylamide de lithium
M	molarité
m	multiplet
m-CPBA	acide métachloroperoxybenzoïque
MCR	réactions multicomposants
μo	micro-ondes
MOM	méthoxyméthyle
Mp	point de fusion

Ms	mésyle
MVC	méthyl vinyl cétone
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NC	non communiqué
neocup	néocuproïne
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
NOE	effet nucléaire Overhauser
PE	éther de pétrole
PEG	polyéthylène glycol
phen	1,10-phénanthroline
PMB	para-méthoxybenzyle
PVSA	acide polyvinylnsulfonique
py	pyridine
q	quadruplet
qu	quintuplet
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
SA	acide sulfamique
SEM	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SET	transfert monoélectronique
sext	sextuplet
t.a.	température ambiante
TBAB	bromure de tétra-butylammonium
TBAHS	sulfate hydrogéné de tétrabutylammonium
TBME ou MTBE	tert-butyl méthyl éther
TBS	tri- <i>n</i> -butyl silyl
TCT	2,4,6-trichloro-[1,3,5]-triazine
TES	triéthylsilyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane

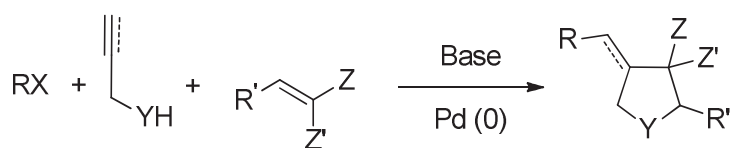
Introduction générale

Les réactions multicomposants (MCR) sont des méthodologies de synthèses récentes à fort potentiel car elles permettent d'accéder à des composés hautement fonctionnalisés en une seule étape. Cette thématique sera commune aux deux parties distinctes qui composent ce mémoire de thèse.

Notre équipe a acquis une certaine expérience dans ce domaine, en commençant par développer, dans les années 90 une nouvelle réaction de type Wacker mettant en jeu un dérivé éthylénique ou acétylénique comportant un nucléophile carboné, un halogénure aryle ou vinylique ainsi qu'une quantité catalytique d'un complexe de palladium zérovalent.

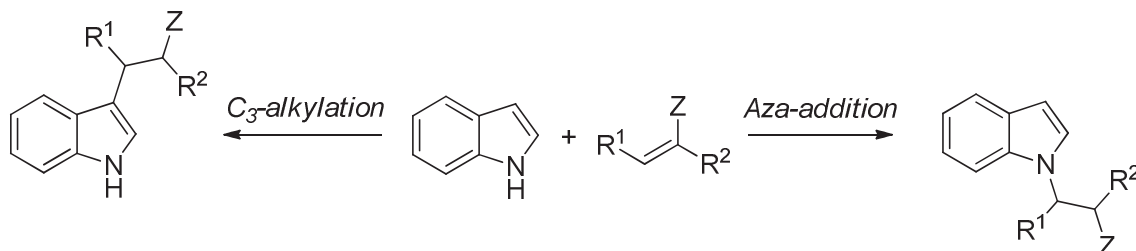


Cette méthodologie à deux composants a ensuite été étendue à de nouvelles réactions à trois composants, dans lesquelles le nucléophile carboné de type malonate est généré *in situ* par addition d'un nucléophile oxygéné ou azoté sur un accepteur de Michael. Cette méthode a permis d'accéder rapidement à divers hétérocycles hautement fonctionnalisés.

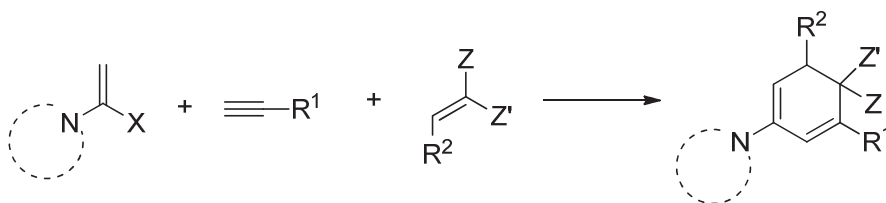


Cette thèse sera articulée en trois parties :

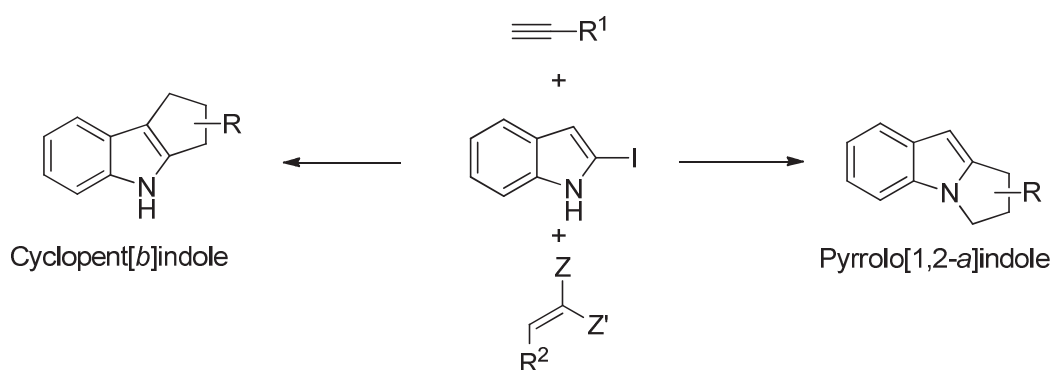
Le premier chapitre sera consacré à un rappel bibliographique concernant les méthodes d'alkylations de Friedel-Crafts et d'aza-additions de l'indole sur des oléfines activées.



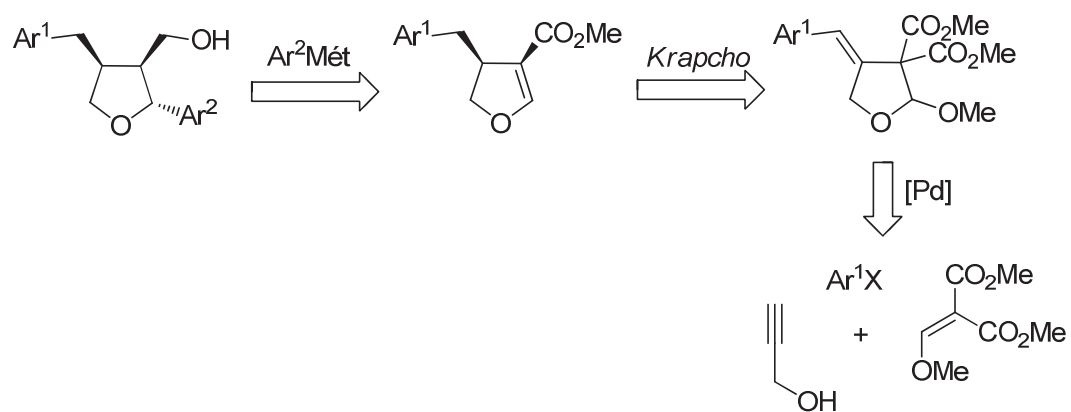
Dans un deuxième chapitre, un bref historique des réactions multicomposants sera exposé, puis nous verrons les travaux antérieurs du laboratoire dans ce domaine. Nous développerons ensuite l'élaboration d'une nouvelle MCR impliquant une énamine, un alcyne vrai et un accepteur de Michael, l'énamine jouant le rôle du nucléophile.



A la suite de cette étude initiale et par une stratégie voisine, nous présenterons les résultats concernant une nouvelle MCR dans laquelle le 2-iodoindole, une énamine plus stable, sera l'un des partenaires de la réaction. Nous verrons comment nous pourrions accéder à deux familles de composés : les cyclopent[*b*]indoles et les pyrrolo[1,2-*a*]indoles par une simple inversion de l'ordre des réactions.



Dans le troisième chapitre, nos travaux porteront sur une nouvelle voie de synthèse de lignanes trisubstitués possédant des activités biologiques contenant trois centres stéréogènes contigus. La synthèse rapide de ces produits naturels se décompose en trois étapes clés : une réaction multicomposants élaborée par notre équipe, une étape de décarboxylation-élimination de type Krapcho et une addition conjuguée de type Hayashi-Miyaura catalysée par le rhodium.



Chapitre I

Aperçu bibliographique d'alkylation de l'indole par des oléfines activées

Objectifs du chapitre I

Les indoles sont des composés très répandus dans la nature et sont impliqués dans de nombreuses synthèses de produits possédant des activités biologiques. On retrouvera cet hétérocycle dans le chapitre II comme partenaire de la nouvelle réaction multicomposants engagé dans une C₃-alkylation ou dans une aza-addition. Nous avons par conséquent souhaité consacrer une partie de ce mémoire aux nombreux exemples de la littérature d'alkylation de l'indole dans les positions C₃ et aza sur une oléfine activée (Schéma I-1).

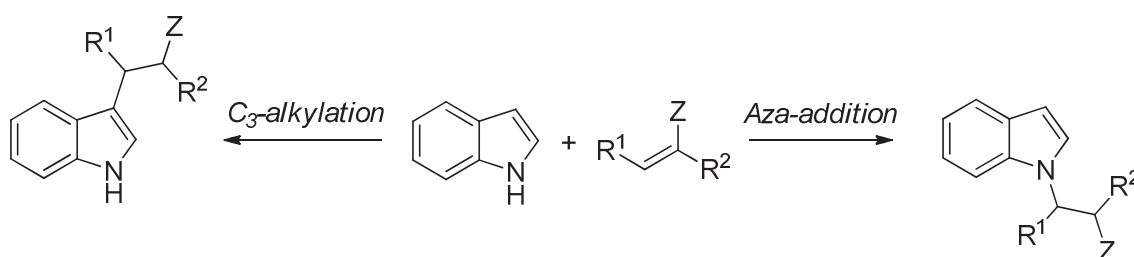


Schéma I-1

Après avoir rappelé brièvement la structure et la réactivité du noyau indole, nous nous attacherons à la description des substitutions électrophiles de cet hétérocycle sur des oléfines électrodéficientes figurant dans la littérature.

1 L'Indole

Le noyau indolique est un composé organique hétéroaromatique très répandu dans la nature. Cette unité structurale est en effet présente dans de très nombreuses molécules bioactives, qu'elles soient naturelles ou bien synthétiques. Ces hétérocycles azotés sont régulièrement utilisés en tant que bloc de synthèse. C'est pour ces raisons que les indoles sont une cible de choix pour les chimistes organiciens.¹

1.1 Structure

L'indole **1** peut être décrit formellement comme la fusion d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole **2** par la liaison *b*, d'où le nom le benzo[*b*]pyrrole. Le nom *indole*, noté également [*1H*-indole], provient de la combinaison de **indigo** et de **oleum**.² C'est à partir de ces deux composés que Baeyer a élucidé sa structure en 1869.² L'indigo **3** est un pigment bleu naturel utilisé comme colorant jusqu'au XIX^{ème} siècle dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2. L'oléum est l'ancien nom de l'acide sulfurique fumant (Figure I-1).

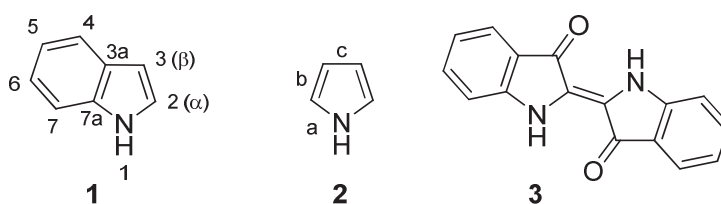


Figure I-1: l'indole **1**, le pyrrole **2**, et l'indigo **3**

Des grandes quantités d'indole et de ses dérivés extraites au début du XX^{ème} siècle provenaient de la dégradation de molécules plus complexes. Ainsi, de nombreuses plantes comme le jasmin ou certains agrumes (citron et orange) sont connus pour contenir des composés indoliques. A faible teneur, l'indole est notamment utilisé en parfumerie pour son odeur fleurie. Par contre, en concentration plus importante, il diffuse une odeur intense de matière fécale. On le retrouve en effet dans les mécanismes de putréfactions biologiques, à la suite de la décomposition du L-tryptophane très présent dans les organismes.³

De nombreux produits naturels biologiquement actifs contiennent un motif indolique. C'est le cas du tryptophane **4** qui est l'un des 20 acides aminés présents dans les protéines. On peut également citer la sérotonine ou la 5-hydroxytryptamine **5** qui est par exemple un neurotransmetteur très important qui peut intervenir aussi bien dans le système nerveux central que dans le système gastro-intestinal ou cardiovasculaire. On retrouve également des produits

synthétiques contenant cet hétérocycle azoté et disposant d'activités biologiques intéressantes. L'acide D-lysergique diéthylamide **6**, plus connu sous le nom de LSD, est un psychotrope hallucinogène puissant utilisé avec succès comme thérapie de l'alcoolisme et de l'héroïnomanie, ainsi que de la douleur, de l'anxiété et de la dépression des patients relevant de soins palliatifs. L'indométacine **7** est un anti-inflammatoire non-stéroïdien fréquemment utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde ⁴ (Figure I-2).

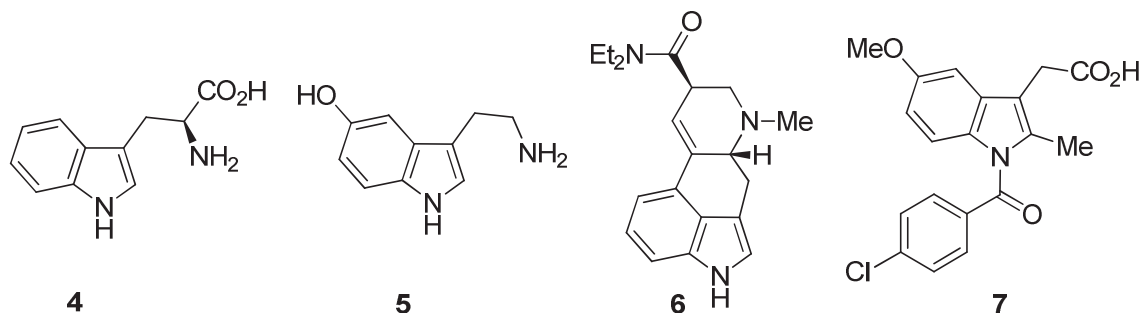


Figure I-2 : le tryptophane **4**, la sérotonine **5**, le LSD **6** et l'indométacine **7**

1.2 Réactivité

L'indole est un composé à caractère aromatique possédant un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic et contribue ainsi aux déplacements des électrons des formes mésomères. Les contributions des formes limites **C** et **E** sont quasi-inexistantes puisqu'elles affectent la structure aromatique du cycle benzénique, ce qui nécessite une dépense énergétique trop importante ⁵ (Schéma I-2).

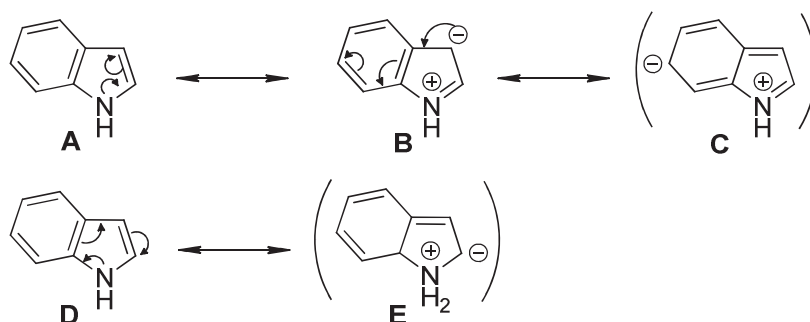


Schéma I-2 : formes limites de l'indole

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible ⁶ puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet. ⁷ L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, d'une valeur de pK_a égale à 20,95 ⁸ dans le DMSO. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite donc l'utilisation d'une base forte comme l'hydruure de sodium ou le butyllithium, et un milieu totalement anhydre ⁶ (Schéma I-3).

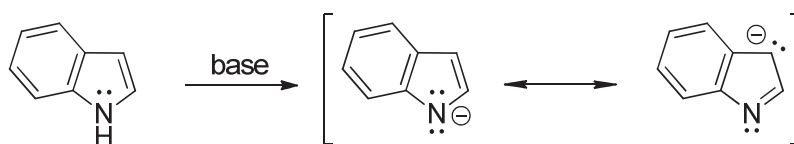


Schéma I-3 : déprotonation de l'azote

Lorsque le contre-ion associé à l'anion indolique est de type alcalin, le sel a un caractère ionique très marqué et réagit par attaque électrophile sur l'atome d'azote. Lorsque l'amine est protégée (**8**), l'hydrogène en position C₂ de l'hétérocycle peut alors être déprotoné avec du *n*-butyllithium ou du LDA et conduire à un produit d'ortholithiation **9** (Schéma I-4) qui est un nucléophile très puissant.⁴

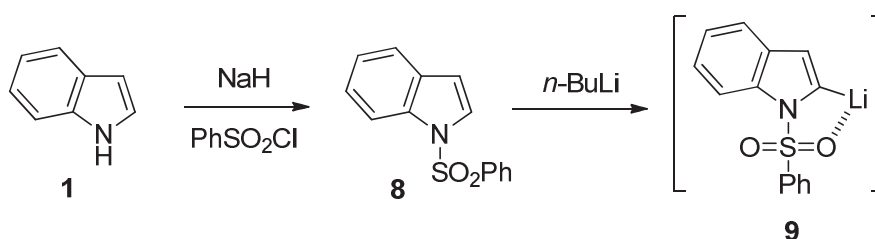


Schéma I-4 : lithiation en C₂

Du fait de son aromaticité, l'indole a un caractère nucléophile marqué. Avec une densité électronique plus importante en position 3, l'indole sera plus réactif dans cette position vis-à-vis des électrophiles (Figure I-3). Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui est la plus nucléophile.⁹

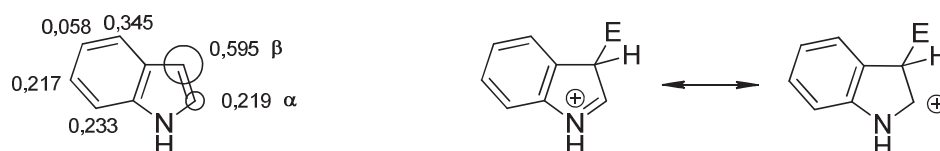


Figure I-3 : répartition de la densité électronique et intermédiaire cationique le plus stable

La chimie de l'indole repose, pour beaucoup, sur des réactions de substitutions électrophiles dues à ses deux noyaux riches en électrons. Pour notre part, nous nous intéresserons aux alkylations en C₃ et aux aza-additions sur des accepteurs de Michael.

2 Etude bibliographique de l'addition conjuguée sur le motif indole

L'addition de Michael appelée également addition 1,4- ou conjuguée, est l'une des réactions les plus utilisées en chimie organique pour former des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Dans le cas des indoles, on peut trouver la réaction sous le nom d'addition conjuguée, d'alkylation de Friedel-Crafts ou de substitution électrophile. Cette réaction nécessite une espèce nucléophile (nommée donneur de Michael) qui réagit avec une espèce α,β -insaturée appelée accepteur de Michael. Cet électrophile α,β -insaturé peut être constitué d'un composé carbonylé, d'un nitrile, d'un phosphate, d'une sulfone ou d'un groupement nitro.

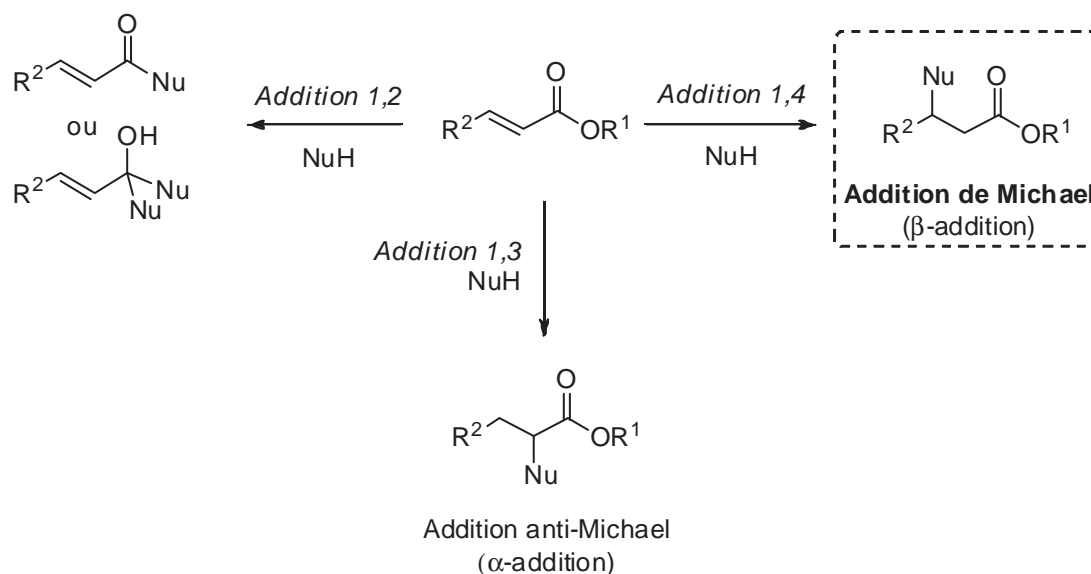


Schéma I-5 : 3 types d'additions possibles

Le Schéma I-5 montre trois types d'additions possibles. Le carbone β appauvri électroniquement par les effets mésomères attracteurs du carbonyle est la position électrophile la plus favorable pour effectuer la réaction (addition 1,4). Dans certaines circonstances l'addition peut être dirigée sur le carbone électrophile du carbonyle (addition 1,2). Dans le cas où R^1 est un groupement très électroattracteur la réaction peut être dirigée en α (Addition anti-Michael).⁹

Pour induire la réaction, il existe deux approches permettant d'activer le nucléophile et/ou l'accepteur de Michael : soit le nucléophile est activé par une base forte, soit l'énone est complexée par un acide de Lewis ou de Brønsted dans des conditions plus douces. Ces deux procédés peuvent être appliqués ensemble ou indépendamment. La pratique de cette chimie étant très courante, une myriade de méthodes est décrite dans la littérature (notamment celles utilisant des acides de Lewis). Quatre mécanismes possibles ont été décrits en 2004 par l'équipe de Spencer¹⁰ dans des conditions non-basiques (Figure I-4). La réaction est activée par la formation d'un complexe avec l'oxygène

et/ou la double liaison de l'énone (**A**, **B**, **C** et **D**). En effet, l'activation peut être montrée par la formation d'un complexe ionique entre le carbonyle de l'énone et le métal (**A**). De la même façon, l'oxygène du carbonyle peut être protoné par un acide de Brønsted pour former un oxonium (**B**). Ou alors, c'est l'interaction entre la double liaison de l'énone avec le catalyseur métallique qui peut entraîner l'activation de la réaction (**C**). Enfin, l'approche **A** peut favoriser l'addition d'un nucléophile sur l'énone par voie radicalaire pour donner l'intermédiaire **D** comportant un radical libre.

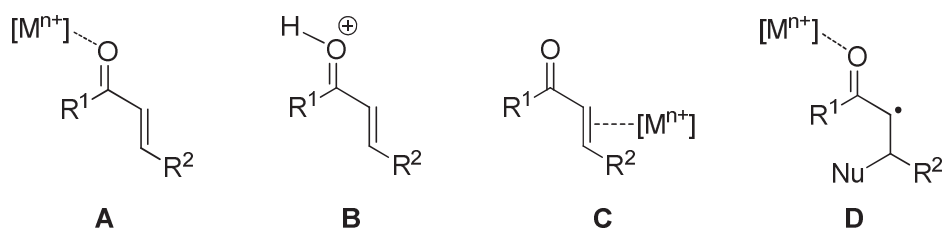


Figure I-4 : 4 mécanismes possibles selon Spencer

Les C- et N-alkylations présentées dans les parties suivantes impliqueront l'indole comme nucléophile et des composés α,β -insaturés comme électrophile de type cétones α,β insaturées, nitrooléfines ou oléfines diactivées.

2.1 Alkylation de Friedel-Crafts en C₃

L'introduction d'une chaîne carbonée fonctionnelle sur l'hétérocycle d'un noyau indolique présente un grand intérêt notamment en synthèse totale de produits biologiquement actifs. Depuis les années 90, le nombre de publications concernant les indoles augmente de manière exponentielle et leurs fonctionnalisations ont fait l'objet de plusieurs revues.^{10, 11} De nombreux exemples d'alkylation de Friedel-Crafts dans la position C₃ de l'indole ont été décrits dans la littérature. La partie suivante consacrée aux C₃-additions, sera articulée suivant les différents modes d'action utilisés : l'utilisation d'un acide de Lewis, de Brønsted et en milieu basique ou neutre. Une partie sera également dédiée aux additions asymétriques.

2.1.1 En présence d'un acide de Lewis

Historiquement, les additions conjuguées sur l'hétérocycle azoté impliquaient des quantités stœchiométriques d'acides de Brønsted¹⁰ et nécessitaient des conditions drastiques. Nous verrons dans la partie 2.1.2 que ce type de catalyse est encore utilisé sous une autre forme mais que l'utilisation d'acide de Lewis en quantité catalytique permet désormais d'obtenir des produits

d'addition dans des conditions plus douces. Les acides de Lewis sont en général peu onéreux, faciles d'utilisation et s'appliquent à une grande variété de substrats. Une cétone α,β insaturée **10** et ses dérivés, les nitrooléfines **27** et les oléfines diactivées **32**, sont les trois accepteurs de Michael les plus souvent rencontrés dans la littérature. Ces trois électrophiles feront l'objet de trois parties distinctes.

2.1.1.1 Sur une cétone α,β insaturée et ses dérivés

En 1994, Poirier et son équipe ¹¹ ont décrit la première addition conjuguée sur la position C₃ de l'indole dans des conditions douces sur la méthyl vinyl cétone (MVC) en présence d'éthérate de trifluorure de bore (Tableau I-1, entrée 1). Peu de temps après, l'équipe de Kerr a été la première à montrer qu'un acide de Lewis de la famille des lanthanides, le triflate d'ytterbium permettait de catalyser cette réaction. ^{12, 13} Ce catalyseur leur a permis d'élargir la gamme d'accepteur de Michael et ils ont également montré qu'en réalisant la réaction sous pression on accélérât la cinétique de celle-ci. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse totale de l'Hapalindole D (Figure I-5) (Tableau I-1, entrée 2).

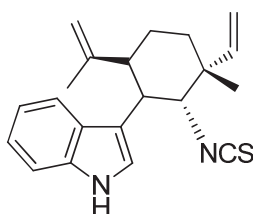
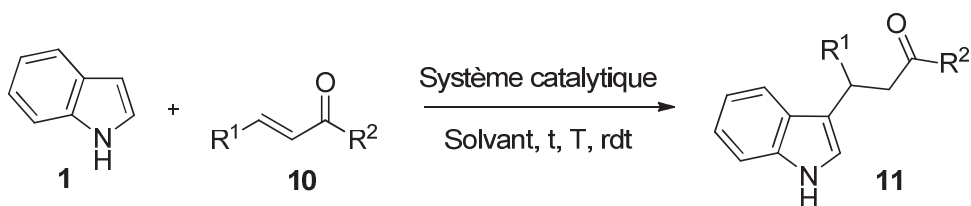


Figure I-5 : hapalindole D

Depuis lors, de nombreuses méthodes sont apparues dans la littérature. Nous avons choisi de les regrouper selon la nature des catalyseurs et les conditions employées.



Entrée	R ¹	R ²	Système catalytique (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	H	Me	BF ₃ .OEt ₂ (20)	EtOH	2	-20	86	¹¹
2	H	Me	Yb(OTf) ₃ (2,5)	CH ₃ CN	22	t.a.	72	^{12,13}
3	H	Me	Sc(DS) ₃ (2,5)	H ₂ O	1	30	98	¹⁴
4	H	Me	Zr(DS) ₄ (10)	H ₂ O	30 min	t.a.	95	¹⁵
5	H	Me	[Al(DS) ₃].3H ₂ O (2,5-10)	H ₂ O	24	t.a.	20	¹⁶
6	H	Me	TBAB (10)	CH ₃ CN	10 min	80	95	¹⁷
7	H	Me	Silice-Sc (20) + [DBIm]SbF ₆	H ₂ O	4	t.a.	96	¹⁸
8	H	Me	Silice-Na (11) + [DBIm]SbF ₆	H ₂ O	24	30	96	¹⁹
9	H	Me	ILIS-SO ₂ Cl (20)	Et ₂ O	4	t.a.	92	²⁰

Tableau I-1

- Réaction dans l'eau (Tableau I-1)

Pour ses avantages économiques et environnementaux, l'eau a été employée comme solvant dans ce type de réaction. De nouveaux systèmes catalytiques ont dû être élaborés pour pouvoir être compatibles en milieu aqueux. C'est le cas des surfactants anioniques solubles dans l'eau qui ont été créés pour être associés aux métaux et jouer le rôle d'acide de Lewis. Dans la littérature, les sulfates dodécyle (DS) de scandium,¹⁴ de zirconium¹⁵ et d'aluminium¹⁶ ont été employés dans des additions conjuguées (Tableau I-1, entrées 3 à 5).

Le bromure de tétra-butylammonium (TBAB), également utilisé dans une addition conjuguée, est un réactif non polluant, peu onéreux et très efficace dans des conditions douces. Il agit en tant que surfactant cationique comme les sulfates dodécyles, à la différence qu'il ne présente pas de queue hydrophobe, en formant des structures organisées autour du substrat¹⁷ (Tableau I-1, entrée 6).

Kobayashi et ses collaborateurs ont développé un système catalytique hétérogène neutre combinant un acide de Lewis (silice-Sc-IL **12a**)¹⁸ ou un atome de sodium (silice-Na-IL **12b**)¹⁹ supporté sur silice avec un liquide ionique ([DBIm]SbF₆) (Figure I-6), permettant de créer un environnement hydrophobe. Le substrat et l'eau sont ajoutés sur le système précédent, dont l'apparence est une poudre, pour former un mélange biphasique. L'agitation des phases entraîne la formation de colloïdes en suspension permettant la faisabilité de la réaction. L'équipe de Hagiwara a également

mis au point une technique de catalyse hétérogène à partir d'un liquide ionique qui, cette fois-ci, est immobilisé sur silice, ILIS-SO₂Cl **13**, en présence d'un solvant organique ²⁰ (Figure I-6) (Tableau I-1, entrée 7 à 9).

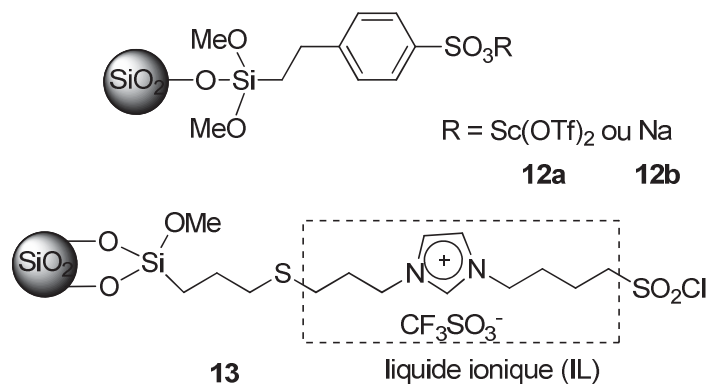


Figure I-6 : silice-Sc-IL **12a**, silice-Na-IL **12b** et ILIS-SO₂Cl **13**

L'équipe de Wu a élaboré un système organocatalytique, l'hydrazine tolylsulfonylée carbohydraté **14** (Figure I-7) permettant d'activer le substrat afin de pouvoir le solubiliser dans l'eau. En effet, la réaction d'addition de l'indole sur la chalcone s'effectue avec un rendement de 82%. ²¹

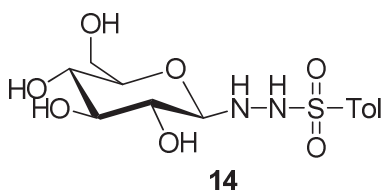
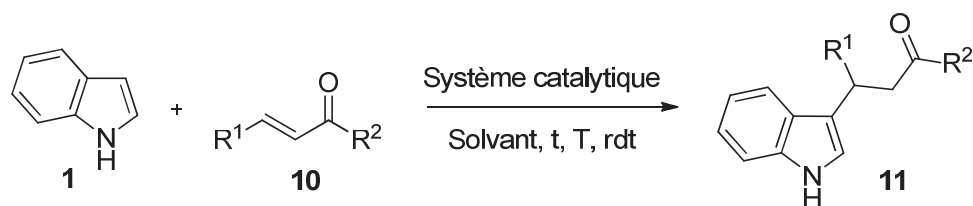


Figure I-7 : hydrazine tolylsulfonylée carbohydraté

- **Catalyseur de type MX_n (Tableau I-2)**

Parmi les acides de Lewis utilisés, on compte ceux comportant des halogénures tels que InCl₃, ²², ²³ InBr₃, ²⁴ GaI₃, ²⁵ GaCl₃, ²⁶ SbCl₃, ²⁷ AlCl₃, ²⁸ AuCl₃, ²⁹ CuBr₂, ³⁰ ZrCl₄, ³¹ HfCl₄, ³² ScCl₃, ³² ZnBr₂-HAP, ³³ et ZnBr₂-FAP, ³⁴ CeCl₃·7H₂O-NaI-SiO₂, ³⁵ Sml₃, ³⁶ et Sml₃ supporté. ³⁷ (Tableau I-2, entrées 1 à 16)



Entrée	R ¹	R ²	Système catalytique (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	H	Me	InCl ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	3	t.a.	90	22, 23
2	Me	Ph	InBr ₃ (5)	CH ₂ Cl ₂	18	t.a.	89	24
3	H	Me	GaI ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	1	t.a.	90	25
4	Ph	Ph	GaCl ₃ (10)	EtOH / H ₂ O	6	100	93	26
5	Ph	Ph	SbCl ₃ (10)	CH ₃ CN	6,5	90	96	27
6	H	Me	AlCl ₃ (10)	CH ₃ CN	15 min	t.a.	92	28
7	H	Me	AuCl ₃ (5)	CH ₃ CN	NC	t.a.	95	29
8	H	Me	ZrCl ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	8 min	t.a.	92	31
9	H	Me	HfCl ₄ (10)	CH ₃ CN	15 min	t.a.	93	32
10	H	Me	ScCl ₃ (10)	CH ₃ CN	6	t.a.	92	32
11	Ph	Ph	CuBr ₂ (15)	CH ₃ CN	15 min	t.a.	72	30
12	H	Me	ZnBr ₂ -HAP (0,1 g)	CH ₃ CN	4	80	89	33
13	H	Me	ZnBr ₂ -FAP (0,2 g)	CH ₃ CN	12 min	100	94	34
14	H	Me	CeCl ₃ .7H ₂ O-NaI-SiO ₂ (30)	-	2	t.a.	96	35
15	H	Me	SmI ₃ (10)	CH ₃ CN	1	90	95	36
16	H	Me	SmI ₃ - SiO ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	2 min	μo	90	37

Tableau I-2

Les halogénures d'indium ont notamment été définis comme des acides de Lewis potentiels à la fin des années 90 lors de leurs utilisations dans des transformations nécessitant une régio- et une chimiosélectivité déterminée.³⁸ Le groupe de Yadav a montré la réactivité du chlorure d'indium dans une addition conjuguée de l'indole sur une cétone α,β insaturée²² (Tableau I-2, entrée 1). Cette méthodologie a été appliquée en 2007 par Kobayashi lors de la synthèse totale de composés naturels les debromoflustramines B **15** et E **16** ainsi que le debromoflustramide B **17**²³ (Figure I-8).

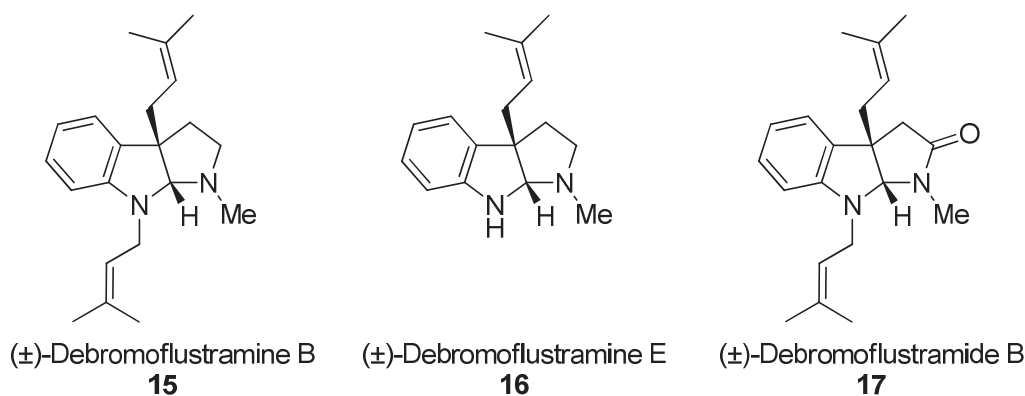


Figure I-8 : produits naturels synthétisés par l'équipe de Kobayashi

L'équipe de Bandini a montré que InBr_3 était également efficace sur ce type de substrat.²⁴ (Tableau I-2, entrée 2) Ils ont aussi étudié la faisabilité de la réaction avec un électrophile encombré de type **18**.³⁹ La méthode a dû être modifiée à cause de la lenteur de la réaction. En effet, l'ajout de 10 à 50 mol% de TMS-Cl est nécessaire pour augmenter la vitesse de la réaction mais également le rendement (Schéma I-6).

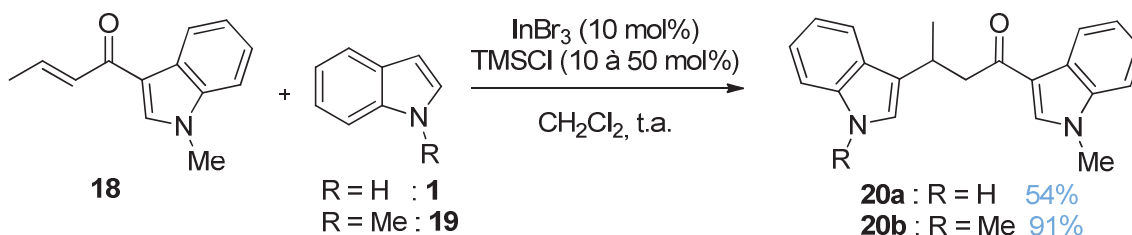


Schéma I-6 : réaction utilisant InBr_3

En utilisant ces mêmes conditions, ils ont également pu accéder à des structures de type tétrahydro- β -carboline **22**.⁴⁰ L'accepteur de Michael est directement lié au nucléophile ce qui leur permet d'effectuer la réaction de manière intramoléculaire (Schéma I-7).

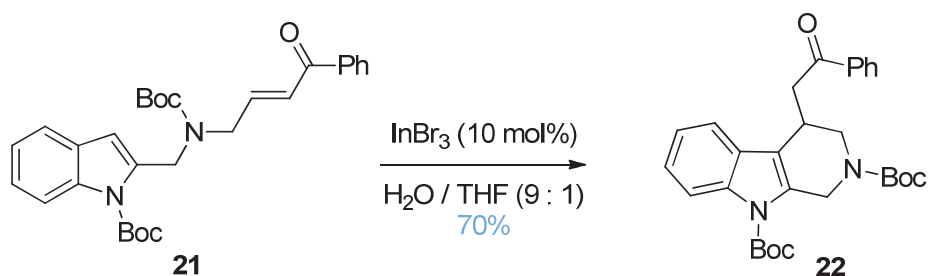


Schéma I-7 : réaction utilisant InBr_3 pour la synthèse d'une tétrahydrocarboline **22**

L'équipe de Yadav a étendu cette méthodologie aux *p*-quinones lors de la synthèse totale d'un produit naturel telle que la bis(indolyl)quinone nommée l'Asterriquinone A1 (Figure I-9).⁴¹

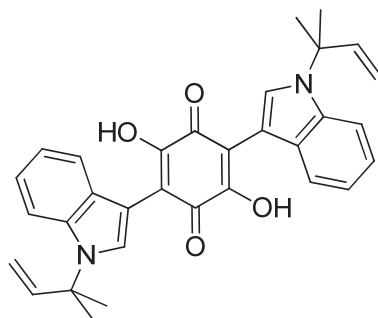


Figure I-9 : asterriquinone A1

Le triiodure de gallium, préparé facilement à partir d'iode et de gallium, a été utilisé par l'équipe de Zou pour effectuer la substitution électrophile en 3 de l'indole (Tableau I-2, entrée 3). Un mécanisme est proposé dans lequel l'acide de Lewis se coordonne avec l'oxygène de l'énone pour former l'intermédiaire **A**. La position β de l'indole, plus riche électroniquement, attaque la double liaison du complexe **A** pour ensuite se réarranger et conduire au composé attendu **C**. L'acide de Lewis est désormais libre pour reprendre le cycle catalytique²⁵ (Schéma I-8).

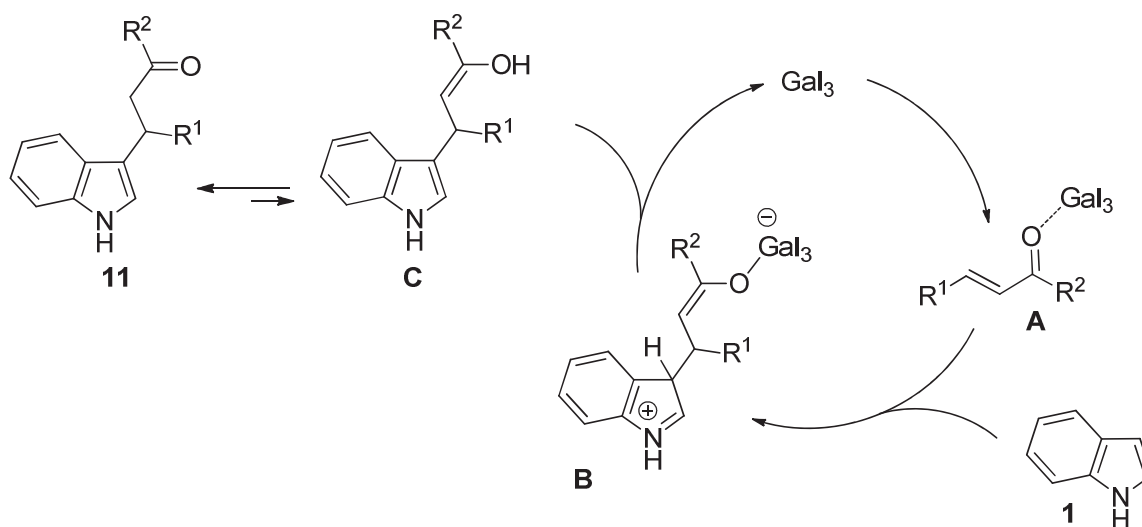


Schéma I-8 : mécanisme proposé par Zou

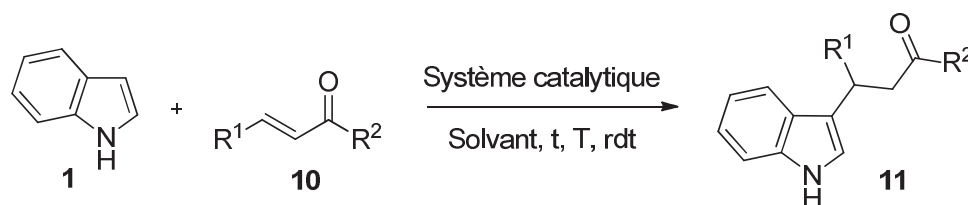
Les chlorures de gallium,²⁶ d'antimoine,²⁷ d'or,²⁹ d'aluminium,²⁸ de zirconium,³¹ d'hafnium,³² et de scandium,³² ainsi que le bromure de cuivre,³⁰ ont également été décrits comme très efficaces et très réactifs (Tableau I-2, entrées 4 à 11).

L'équipe de Tahir a élaboré un catalyseur à base de bromure de zinc supporté sur des hydroxyapatites (HAP)³³ ou des fluoroapatites (FAP).³⁴ L'intérêt de ces complexes est de pouvoir les isoler par simple filtration puis de les réutiliser (Tableau I-2, entrées 12 et 13).

Les ions trivalents des lanthanides sont décrits comme ayant une importante capacité à se coordonner facilement avec des ligands donneurs d'électrons comme l'oxygène et permettraient d'effectuer des transformations organiques plus facilement. C'est le cas de l'iodure de samarium³⁶ supporté ou non sur gel de silice³⁷ ainsi que du chlorure de cérium contenant de l'iodure de sodium supporté également sur silice.³⁵ Le complexe de cérium qui est suffisamment réactif peut être utilisé à température ambiante en l'absence de solvant et recyclé 5 fois sans altérer les résultats. Quant au samarium, il est nécessaire de chauffer à reflux ou sous irradiation micro-ondes pour activer la réaction (Tableau I-2, entrées 14 à 16).

• **Catalyseurs de type M(OTf)_n (Tableau I-3)**

Les alkylations de Friedel-Crafts peuvent être catalysées par des acides de Lewis contenant des triflates tels que Bi(OTf)₃,⁴² VO(OTf)₃,⁴³ Hf(OTf)₃,³² Sc(OTf)₃³² ou Y(OTf)₃⁴⁴ (Tableau I-3, entrées 1 à 6).



Entrée	R ¹	R ²	Système catalytique (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	H	Me	Bi(OTf) ₃ (5)	CH ₃ CN	1,5	t.a.	90	42
2	Me	Ph	Bi(NO ₃) ₃ (15)	CH ₂ Cl ₂	24	t.a.	85	45
3	Me	Ph	VO(OTf) ₂ (5)	CH ₂ Cl ₂	11	t.a.	90	43
4	H	Me	Hf(OTf) ₄ (10)	CH ₃ CN	10 min	t.a.	85	32
5	H	Me	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₃ CN	2	t.a.	90	32
6	H	Me	Y(OTf) ₃ (NC)	CH ₂ Cl ₂	NC	t.a.	95	44

Tableau I-3

Le triflate de bismuth a été utilisé dans les réactions d'alkylations sur les indoles par l'équipe d'Adapta⁴² (Tableau I-3, entrée 1). Banik a quant à lui utilisé le nitrate de bismuth et a montré par exemple que l'addition de l'indole sur le 1-phénylbut-2-ène-1-one s'effectuait avec un rendement de 85%. Les auteurs expliquent la performance de Bi(NO₃)₃ par la libération d'une quantité catalytique

d'acide nitrique (Tableau I-3, entrée 2). Ce composé a également été employé par Saraçoğlu en 2005 pour alkyler l'indole en position 2.⁴⁶ En effet, l'indole est tout d'abord réduit par la méthode de Birch pour désactiver le noyau benzénique **1** et conduire à un mélange 4 : 1 du dihydroindole **23** et du tétrahydroindole **24**. L'addition est orientée préférentiellement dans la position 2, qui est la position la plus nucléophile du pyrrole. Une réaction d'oxydation par la *p*-benzoquinone permet d'aromatiser le substrat et conduit à l'indole **26** substitué en 2 (Schéma I-9).

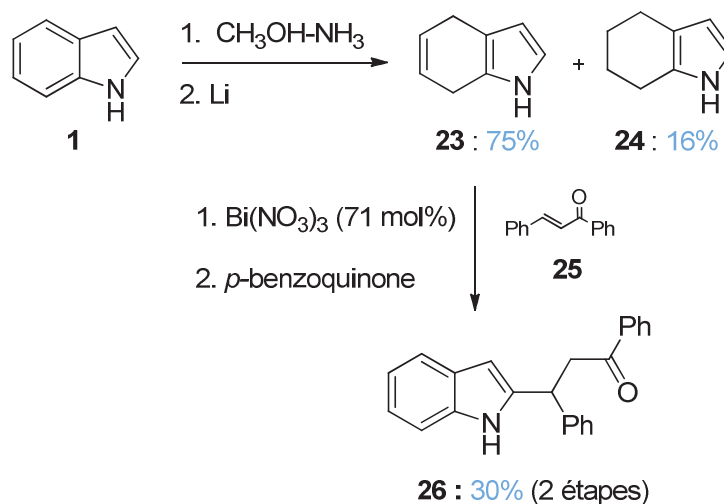


Schéma I-9 : obtention de l'indole alkylé en position 2

Un autre mécanisme proposé par Chen montre que le triflate de vanadyle coordonne à la fois l'oxygène de l'énone et le nucléophile. L'oxygène du vanadium ayant un caractère partiellement négatif déprotonne le nucléophile et entraîne l'addition du nucléophile sur l'accepteur de Michael⁴³ (Schéma I-10) (Tableau I-3, entrée 3).

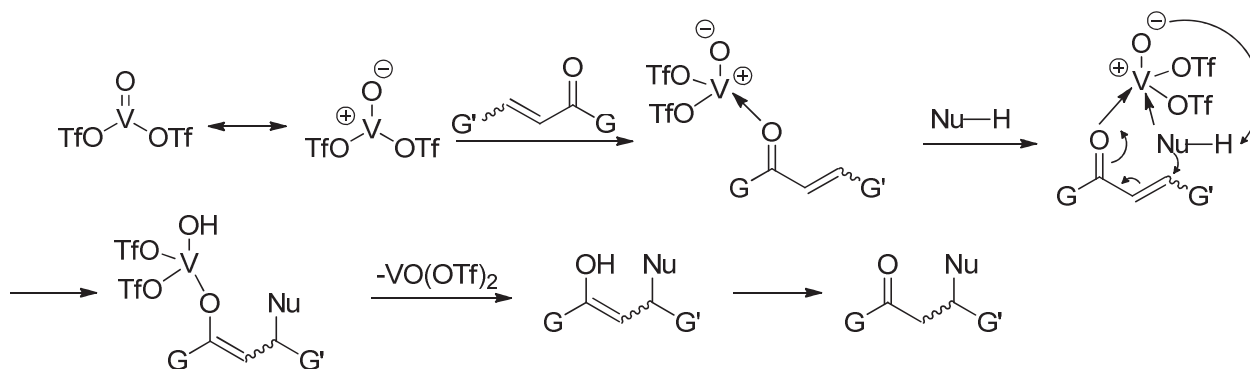
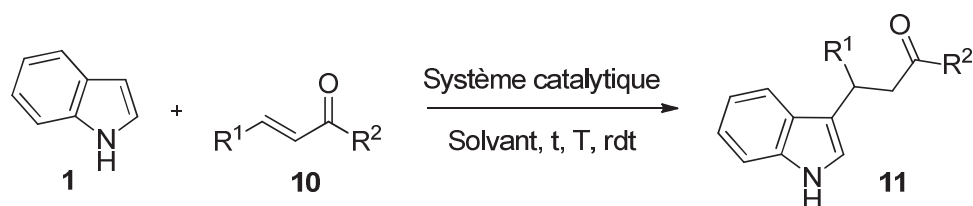


Schéma I-10 : mécanisme proposé par Chen

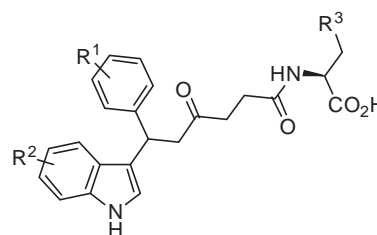
- **Autres systèmes catalytiques (Tableau I-4)**



Entrée	R ¹	R ²	Système catalytique (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	Ph	Ph	I ₂ (10)	EtOH	4	t.a.	86	47
2	Me	Ph	I ₂ (1)	-	20 min	t.a.	85	48
3	Ph	Ph	[PdCl ₂ (CH ₃ CN)] (2)	[bmim][BF ₄]	2	100	94	49
4	H	Me	nano-TiO ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	3	t.a.	92	50
5	Ph	Ph	MgClO ₄ / FeCl ₃ (10)	MeOH	12	t.a.	96	51

Tableau I-4

Ji et ses collaborateurs ont décrit deux méthodes d'addition conjuguée en 2003 : l'une utilisant le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) dans des conditions neutres sous sonication,⁵² l'autre utilisant I₂ dans l'éthanol.⁴⁷ En effet, l'iode moléculaire attire une attention considérable auprès des chimistes à cause de sa commodité d'utilisation, de son faible coût et de sa faible toxicité. Cette méthode a été reprise par Ismael en 2008 pour la synthèse d'un inhibiteur potentiel de la protéase du virus de l'hépatite C⁵³ (voir ci-contre). L'équipe de Banik a développé par la suite cette réaction avec 1 mol% de I₂ en l'absence de solvant et avec des réactifs en proportion équimolaire⁴⁸ (Tableau I-4, entrées 1 et 2).

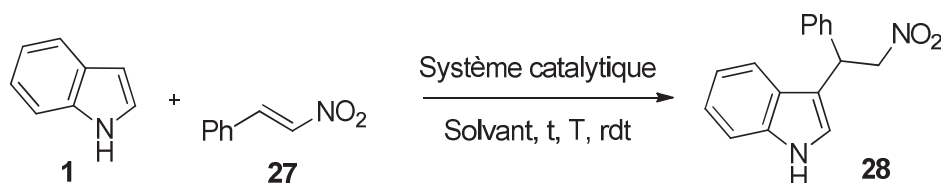


Comme nous l'avons vu précédemment, les chimistes se préoccupent de plus en plus des problèmes environnementaux et élaborent des réactions utilisant des catalyseurs recyclables, stables à l'air et à l'humidité. C'est le cas de Wang qui a développé un système catalytique palladium/liquide ionique : PdCl₂(CH₃CN) / [bmim][BF₄] qui peut être recyclé. Le complexe de palladium joue à la fois le rôle d'acide de Lewis mais libère également de petites quantités d'HCl qui peuvent également participer à la catalyse.⁴⁹ Des nanocristaux d'oxyde de titane (IV), noté nano-TiO₂, utilisés par Kantam⁵⁰ en catalyse hétérogène sont aussi efficaces pour cette réaction (Tableau I-4, entrées 3 et 4).

La réaction de l'indole sur la chalcone a été catalysée en 2008 par un sel bimétallique composé de fer et de magnésium en présence d'HMPT.⁵¹ La combinaison des deux métaux permettrait de coordonner à la fois l'indole et l'énone (Tableau I-4, entrée 5).

2.1.1.2 Sur le nitrostyrène

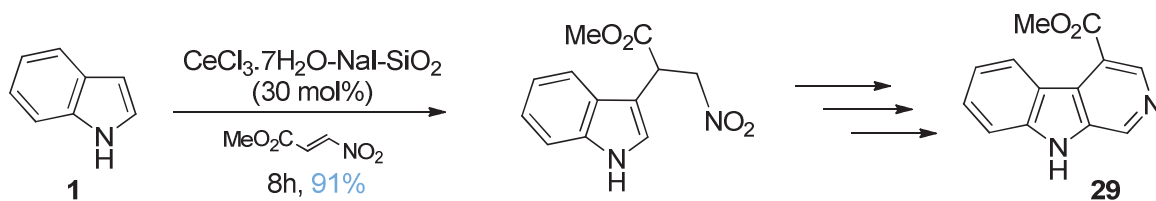
Les résultats décrits dans le Tableau I-5 sont pour la plupart des travaux qui ont été appliqués sur les cétones α,β insaturées que nous avons vus précédemment. Les rendements sont aussi bons qu'avec celles-ci, quel que soit le système catalytique utilisé : sous forme de triflates, de surfactants associés ou non à des liquides ioniques, d'halogénures supportés ou non.



Entrée	Système catalytique (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	Yb(OTf) ₃ (2,5)	CH ₃ CN	30	t.a.	89	12, 13
2	Bi(OTf) ₃ (5)	CH ₃ CN	2,5	t.a.	80	42
3	Sc(DS) ₃ (2,5)	H ₂ O	10	30	87	14
4	Zr(DS) ₄ (10)	H ₂ O	0,5	t.a.	95	15
5	[Al(DS) ₃].3H ₂ O (2,5-10)	H ₂ O	12	t.a.	88	16
6	Silice-Na (14) + [DBIm]SbF ₆	H ₂ O	24	30	64	19
7	TBAB (10)	CH ₃ CN	10 min	80	90	17
8	CeCl ₃ .7H ₂ O-NaI-SiO ₂ (30)	-	8	t.a.	96	54
9	InCl ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	3,5	t.a.	78	22
10	InBr ₃ (5)	H ₂ O/THF	2	t.a.	93	55
11	I ₂ (30)	Et ₂ O	2	t.a.	99	56
12	Sml ₃ - SiO ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	2	μ o	96	37
13	Sml ₃ (10)	CH ₃ CN	1	90	95	36

Tableau I-5

Néanmoins, des conditions spécifiques ont été développées par Marcantoni et ses collaborateurs lors de la synthèse de la β -carboline **29** en partant d'une addition 1,4 d'indole **1** sur le *trans* β -nitroacrylate catalysée par un complexe de cérium (III)⁵⁴ (Schéma I-11).


 Schéma I-11 : synthèse totale de la β -carboline **29**

Ye et ses collaborateurs ont décrit une réaction multicomposants hautement diastéréosélective comportant deux additions successives de Michael, l'une effectuée sur la nitrocoumarine **30**, l'autre sur la méthyl vinyl cétone (MVC) afin d'obtenir la 3,4-dihydrocoumarine **31**. La première est catalysée par 2 mol% de triflate de magnésium puis le produit d'addition est engagé directement avec 20 mol% de triphénylphosphine conduisant à un seul isomère ⁵⁷ (Schéma I-12).

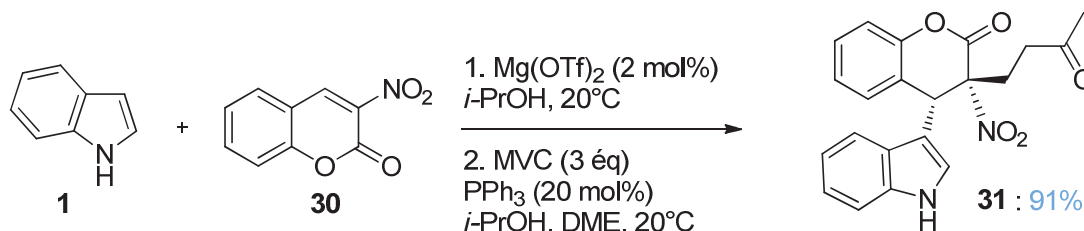
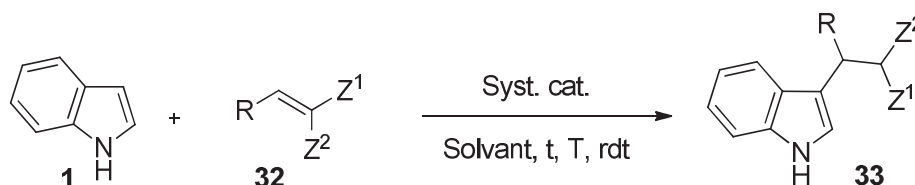


Schéma I-12 : additions conjuguées en un seul pot

2.1.1.3 Sur des oléfines diactivées

A notre connaissance, il existe peu d'exemples dans la littérature engageant des indoles sur des oléfines diactivées **32** en version racémique. En effet, le Tableau I-6 montre seulement quatre exemples. Deux méthodes ont déjà été utilisées sur une cétone α,β -insaturée **10** et ses dérivés (Tableau I-6, entrées 1 et 3).



Entrée	R	Z ¹	Z ²	Syst. cat. (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Yb(OTf) ₃ (2,5)	CH ₃ CN	4j	t.a.	77	12, 13
2	Ar	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Sc(OTf) ₃ (10)	CH ₃ CN	24	t.a.	87	58
3	Ph	CN	CN	InCl ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	16	t.a.	78	22
4	Ph	CN	CN	ZnCl ₂ (200)	AcOEt	1,5	t.a. ultrason	88	59

Tableau I-6

Wu et ses collaborateurs ont développé une méthode donnant l'accès à trois produits d'addition suivant les conditions utilisées (Tableau I-6, entrée 2). Le composé **35** est obtenu avec un très bon rendement par une simple addition de Michael catalysée par 10 mol% de triflate de scandium. Il est intéressant de noter qu'en chauffant à 50°C, une deuxième addition peut s'effectuer et conduire au produit **36** (Schéma I-13). La troisième méthode utilisant une base et conduisant au produit d'aza-Michael sera décrite dans le paragraphe 2.2. ⁵⁸

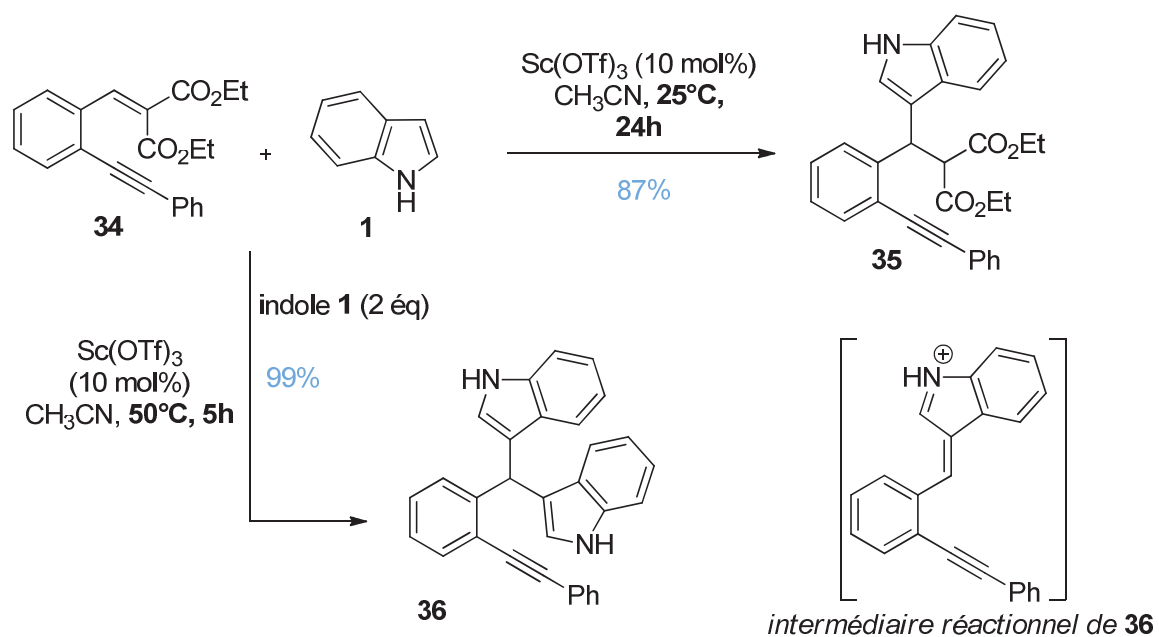
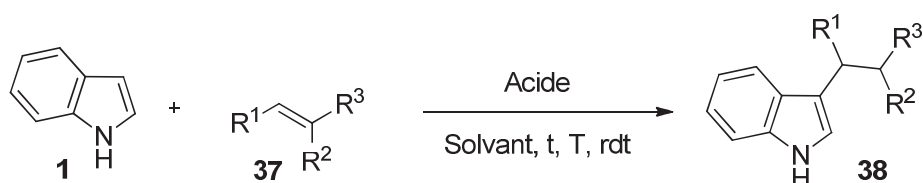


Schéma I-13 : addition de Friedel-Crafts par l'équipe de Wu

En combinant ZnCl_2 et une activation par ultrasons, l'équipe de Li a pu obtenir un produit d'addition conjuguée avec le benzylidène malononitrile à hauteur de 88% en seulement 1h30. Les irradiations sous ultrasons semblent être plus performantes que les méthodes traditionnelles : des conditions douces, des temps de réactions plus courts et des rendements meilleurs⁵⁹ (Tableau I-6, entrée 4).

2.1.2 En milieu acide

Les acides de Brönsted sont dans la plupart des cas utilisés en solution aqueuse ou protique pour être actifs. Le Tableau I-7 récapitule les exemples de la littérature de C_3 -alkylation favorable en milieu acide.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Acide (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	H	H	COMe	Montmorillonite (50 mg)	CH ₂ Cl ₂	2	40	75	⁶⁰
2	H	H	COMe	Montmorillonite / FeO	CH ₃ CN	2	t.a.	83	⁶¹
3	Ph	H	NO ₂	Montmorillonite (20 mg)	-	30 min	t.a.	96	⁶²
4	H	H	COMe	NaHSO ₄ -SiO ₂ (30 mg)	CH ₃ CN	5 min	t.a.	98	⁶³
5	Ph	H	NO ₂	Gel de Silice	-	2 min	μo	95	⁶⁴
6	H	H	COMe	H ₄ [Si(W ₃ O ₁₀) ₃] (20)	CH ₃ CN	15 min	t.a.	85	⁶⁵
7	H	H	COMe	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (0.4)	H ₂ O	18 min	t.a.	97	⁶⁶
8	Ph	H	COPh	Amberlyst-15 anhydre	CH ₂ Cl ₂	24	t.a.	95	⁶⁷
9	quinone hétérocyclique			HCl (traces)	EtOH	1	90	76	⁶⁸
10	Ph	H	COPh	TCT (10)	-	3 min	t.a.	96	⁶⁹
11	H	PO(OEt) ₂	CO ₂ NH ₂ Ph ₂	-	CH ₂ Cl ₂	5 sem.	t.a.	73	⁷⁰
12	H	PO(OEt) ₂	CO ₂ Et	AcOH	AcOH	12	120	70	⁷¹
13	Ph	H	NO ₂	SA (10)	MeOH	30 min	60	96	⁷²
14	Ph	H	NO ₂	TBAHS (50)	H ₂ O	2,5	t.a.	80	⁷³
15	Ph	H	COPh	PVSA (10)	EtOH	6	90	92	⁷⁴
16	Ph	H	COPh	APTS (10) / Ultrason	EtOH	1,5	t.a.	94	⁷⁵
17	Ph	H	COPh	KHSO ₄ (20) / Ultrason	EtOH	6,5	t.a.	92	⁷⁶

Tableau I-7

La nature acide des argiles Montmorillonite et Bentonite a permis au groupe de Jackson en 1988 de développer en premier une méthode d'addition de l'indole sur la méthyl vinyl cétone.⁶⁰ Les avantages de ce type de réaction sur un support solide sont dûs au faible coût du catalyseur et à la simplicité de récupération du produit final par filtration. Cette catalyse hétérogène a été reprise par Samant et son équipe en associant FeO au Montmorillonite K10.⁶¹ En effet, K10-FeO, préparé au préalable en traitant l'argile par FeCl₃ à 120°C pendant 5h, a permis d'étendre la méthode à une large variété d'accepteurs de Michael. Cette méthode a été utilisée très récemment par les équipes de Chen et Li⁶² sur un nitrostyrène sans solvant. L'argile a pu être recyclé puis réutilisé pendant trois cycles sans affecter les résultats (Tableau I-7, entrées 1 à 3).

Des acides solides comme NaHSO_4 supporté sur gel de silice⁶³ ou simplement en présence de gel de silice irradié sous micro-ondes,⁶⁴ des hétéropolyacides comme $\text{H}_4[\text{Si}(\text{W}_3\text{O}_{10})_3]$ ⁶⁵ ou $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ⁶⁶ ou des colonnes échangeuses d'ions comme l'amberlyst-15⁶⁷ peuvent être employés en catalyse hétérogène. Les avantages aussi bien environnementaux que pratiques de ce procédé permettent d'utiliser des solvants verts tel que l'eau, l'éthanol voire même aucun solvant et ainsi éliminer l'étape de traitement pour purifier directement le produit (Tableau I-7, entrées 4 à 8).

Par ailleurs, l'équipe d'Avandaño et Menéndez a montré que des traces d'acide chlorhydrique contenues dans l'éthanol suffisaient à catalyser la réaction d'addition de l'indole **19** sur la 2,5,8-quinolinetrione **39** pour conduire à des dérivés 3-vinylindoles **40** puis à des quinones polyhétérocycliques **41** par une réaction Diels-Alder⁶⁸ (Schéma I-14) (Tableau I-7, entrée 9).

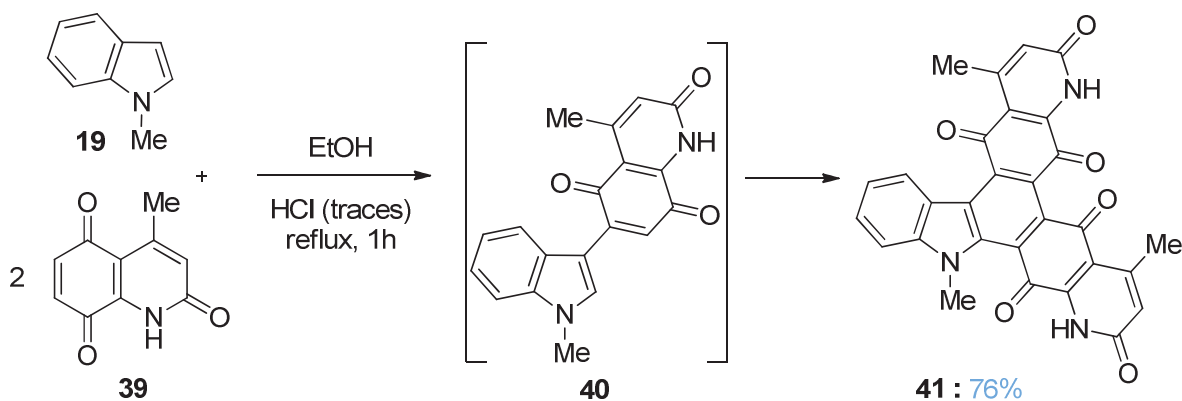
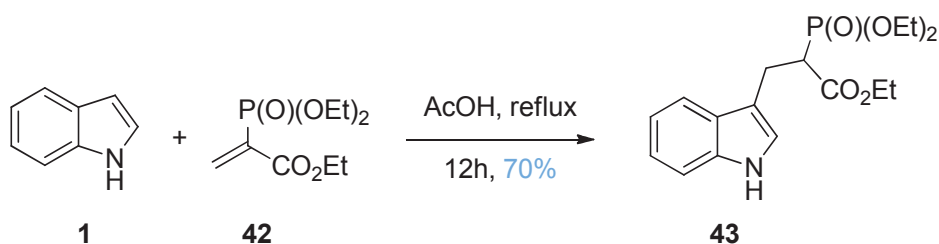


Schéma I-14 : synthèse de Quinones polyhétérocycliques

L'action de l'acide chlorhydrique de façon indirecte est également décrite très récemment dans les travaux de Veisi lors de l'utilisation du 2,4,6-trichloro[1,3,5]-triazine ou TCT qui est un réactif stable et peu onéreux. Ce chlorure cyanurique libère 3 équivalents d'HCl en présence d'eau qui activent l'oxygène du carbonyle de l'énone. Cette procédure est effectuée sans solvant mais uniquement avec deux gouttes d'eau et en mélangeant dans un mortier les différents réactifs⁶⁹ (Tableau I-7, entrée 10).

Le développement de nouveaux dérivés phosphonates ou bisphosphonates, ayant des propriétés biologiques et pharmaceutiques, a entraîné l'étude de cette réaction sur des accepteurs de Michael de type phosphonates vinyliques **42** ou vinylidène bisphosphonates. L'électrophile a été mis en réaction en présence d'indole **1** suivant deux méthodes : l'une décrite par Krawczyk⁷⁰ solubilisant les réactifs dans le dichlorométhane et laissant la réaction cinq semaines à température ambiante, l'autre décrite par Couthon-Gourvès,⁷¹ plus drastique, chauffant les réactifs au reflux de l'acide acétique (Schéma I-15) (Tableau I-7, entrées 11 et 12).

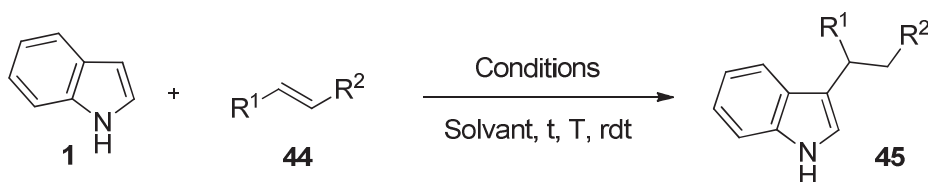

Schéma I-15 : méthode de Couthon-Gourvès

Nous verrons dans la partie 2.2 qu'il est également possible d'effectuer une *N*-alkylation avec ce type d'électrophile. Ce sont les effets électroniques des substituants en position 5 de l'indole qui orientent la réaction : les groupements donneurs (-OMe) ou neutres (-H) conduisent à une C₃-alkylation alors que les groupements attracteurs (-NO₂ ou -CN) orientent vers la *N*-alkylation.

Pour effectuer la C₃-alkylation, les acides de Brønsted tels que l'acide sulfamique (SA),⁷² le sulfate hydrogéné de tétrabutylammonium (TBAHS)⁷³ ainsi que l'acide polyvinylsulfonyle (PVSA)⁷⁴ sont également employés. Des réactions en milieu acide sous sonication ont aussi été développées avec de l'APTS⁷⁵ et du KHSO₄⁷⁶ (Tableau I-7, entrées 13 à 17).

2.1.3 En milieu basique ou neutre

Les additions réalisées en milieu basique ou neutre sont, à notre connaissance, très rares comme le montre le peu d'exemples présentés dans le Tableau I-8.



Entrée	R ¹	R ²	Conditions	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1	Ph	NO ₂	FAP (0,5 g)	-	30 min	60	94	⁷⁷
2	Ph	NO ₂	-	H ₂ O	5	100	85	⁷⁸
3	-CH ₂ CH ₂ -	-COCH ₂ CH ₂ -	hν	CH ₂ Cl ₂	18	t.a.	98	⁷⁹

Tableau I-8

En effet, la fluoroapatite ou FAP de formule Ca₁₀(PO₄)₆F₂ a été utilisée par l'équipe de Zou comme une base solide pour effectuer la réaction sans solvant. Les bases solides sont très peu utilisées en chimie organique parce qu'elles sont insolubles dans les solvants organiques et aqueux. Elles sont par contre très stables à haute température⁷⁷ (Tableau I-8, entrée 1).

L'équipe de Yao a décrit en 2008 un exemple de réaction sans aucun catalyseur en chauffant seulement au reflux de l'eau, mais la réaction est limitée aux nitrostyrènes. Plus l'indole est enrichi par des groupements donneurs, plus la réaction est facile et rapide ⁷⁸ (Tableau I-8, entrée 2).

L'équipe de Beauchemin a réalisé l'alkylation de Friedel-Crafts par voie photochimique induite par des irradiations UVA. La réaction se déroule dans le dichlorométhane pendant 18 heures à température ambiante et conduit à 98% de produit **47**. Ce procédé ne nécessite aucune présence de base ni d'acide de Lewis, et est induit par des transferts monoélectroniques (SET) ⁷⁹ (Schéma I-16) (Tableau I-8, entrée 3).

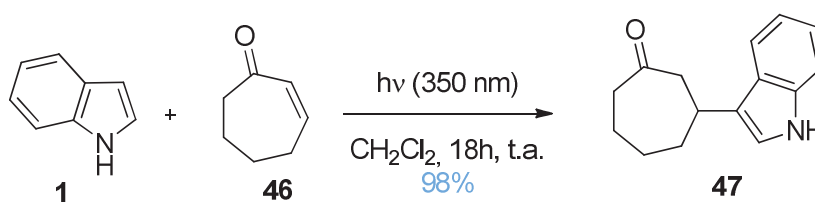


Schéma I-16 : alkylation par voie photochimique

La création de liaisons carbone-carbone est intéressante en version racémique, mais elle l'est d'autant plus en version énantiosélective afin de l'appliquer à la synthèse de produits naturels.

2.1.4 En version énantiosélective

L'addition de Michael énantiosélective est une méthode simple et adéquate afin d'élaborer des composés optiquement actifs à partir de substrats de départ facilement accessibles. Les travaux dans ce domaine impliquant l'addition de l'indole sur un accepteur de Michael sont récents et datent des années 2000. Dans ce processus, l'étape d'énantiodiscrimination est généralement assistée soit par un acide de Lewis ou de Brønsted chiral, soit par une aminocatalyse *via* la formation d'iminiums intermédiaires chiraux ⁸⁰ (Figure I-10).

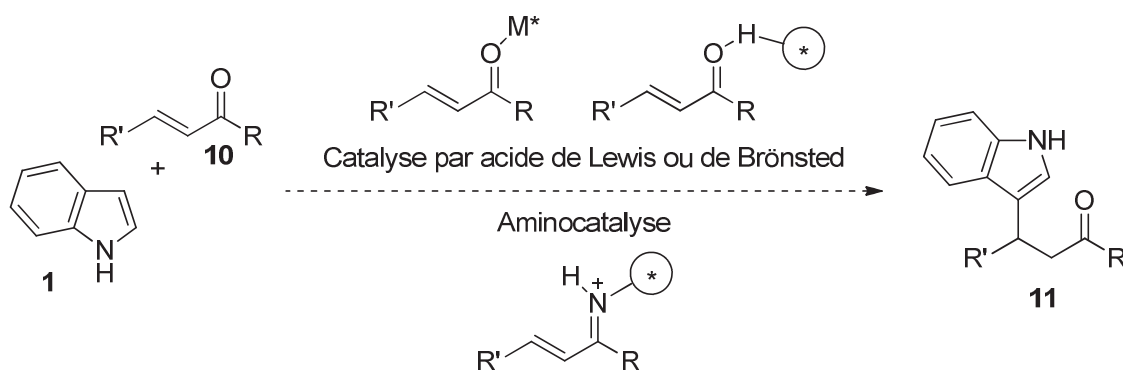
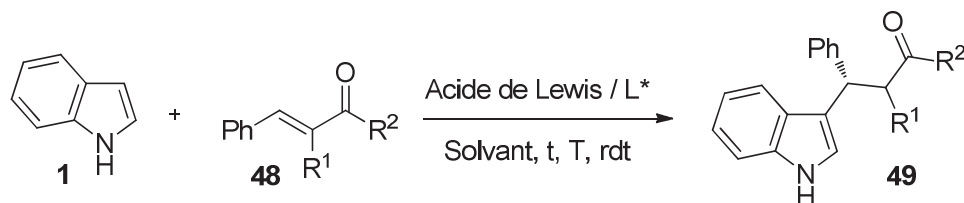


Figure I-10 : systèmes d'activation de l'addition conjuguée des indoles sur des énones (Entités chirales notées par le *)

Jorgensen et ses collaborateurs ont été les pionniers de cette réaction en version asymétrique. Cette alkylation énantiosélective est catalysée par le triflate de cuivre (II) associé à un ligand bisoxazoline (BOX) chiral **50**⁸¹⁻⁸³ (Figure I-11) (Tableau I-9, entrée 1). Les oxazolines sont souvent utilisées en synthèse asymétrique de part leur accessibilité, leur coût, leur facilité de synthèse et leur grande stabilité (air et eau).⁹ Les ligands bidentés BOX ayant une symétrie C₂ ont également été utilisés par les équipes de Tang,^{37, 84, 85} de Palomo⁸⁶ et de Yamazaki,⁸⁷ associés à un métal tel que cuivre, le zinc ou le scandium (Tableau I-9, entrée 2).



Entrée	R ¹	R ²	Acide de Lewis / L* (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	ee (%)	réf.
1	H	CO ₂ Me	Cu(OTf) ₂ / (S)- <i>t</i> -Bu-BOX 50 (2)	Et ₂ O	64	-78 à -30	77	>99 (S)	81-83
2	CO ₂ Et	OEt	Cu(OTf) ₂ / (S)- <i>i</i> -Pr-BOX 51 (10)	<i>i</i> -BuOH	NC	-25	75	93 (S)	84
3	CO ₂ Et	OEt	Cu(OTf) ₂ / (S)- <i>i</i> -Pr-TOX 52 (10)	<i>i</i> -BuOH	3	15	99	90 (S)	85, 88
4	CO ₂ Et	OEt	Cu(ClO ₄) ₂ / (S)- <i>i</i> -Pr-TOX 52 (10)	Acétone / Et ₂ O	NC	-20	84	89 (S)	88, 89
5	CO ₂ Et	OEt	Cu(OTf) ₂ / (S)- <i>i</i> -Pr-azaBOX 53 (10)	EtOH	8	20	97	>99 (S)	90, 91

Tableau I-9

L'équipe de Tang a développé un ligand de type trisoxazoline (TOX) **52** ayant une pseudo-symétrie C₃ accédant ainsi à des β-indolyl cétoesters de manière hautement sélective.^{88, 89} Récemment, le groupe de Reiser a mis en place des azaBOX **53** dans des réactions d'alkylations de Friedel-Crafts qui ont également donné une très haute sélectivité^{90, 91} (Tableau I-9, entrées 3 à 5) (Figure I-11).

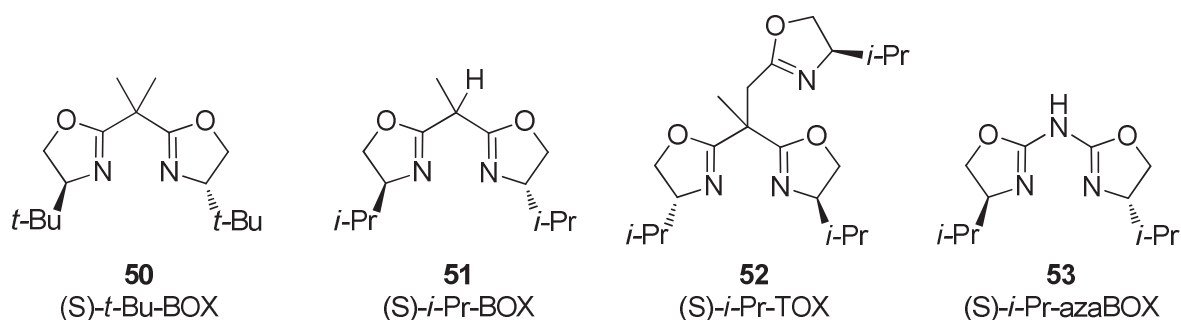
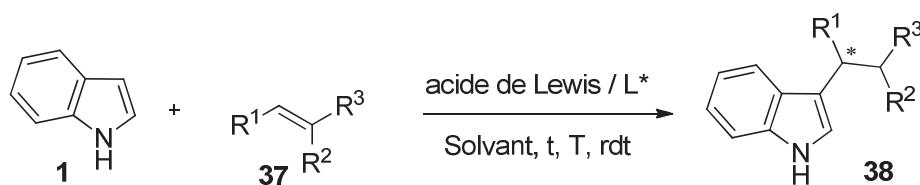


Figure I-11 : ligands comportant des oxazolines

Le Tableau I-10 propose également des exemples métallocatalysés de la littérature comportant d'autres ligands complexés aux acides de Lewis tel que le (R)-3,3'-binol **54** / $Zr(O^tBu)_4$,⁹² l'imidazoline-aminophénol **55** / $CuOTf$,⁹³ β -carboline **56** / $Sc(OTf)_3$,⁹⁴ et les bases de Schiff tridentées **57** / $Zn(OTf)_2$.⁹⁵ (Figure I-12).



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Acide de Lewis / L* (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	ee (%)	réf.
1	Me	H	COPh	$Zr(O^tBuO)_4$ / (R)-3,3'-Br ₂ -binol 54 (20)	CH ₂ Cl ₂	3	t.a.	87	97 (S)	⁹²
2	Ph	H	NO ₂	$CuOTf$ / imidazoline-aminophenol 55 (10)	Toluène	48	t.a.	69	74 (S)	⁹³
3	Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	$Sc(OTf)_3$ / N,N'-dioxyde 56 (10)	Et ₂ O	NC	-20	94	90 (R)	⁹⁴
4	Ph	H	NO ₂	$Zn(OTf)_2$ / Base de Schiff tridentée 57 (5)	Toluène	NC	t.a.	96	96 (S)	⁹⁵

Tableau I-10

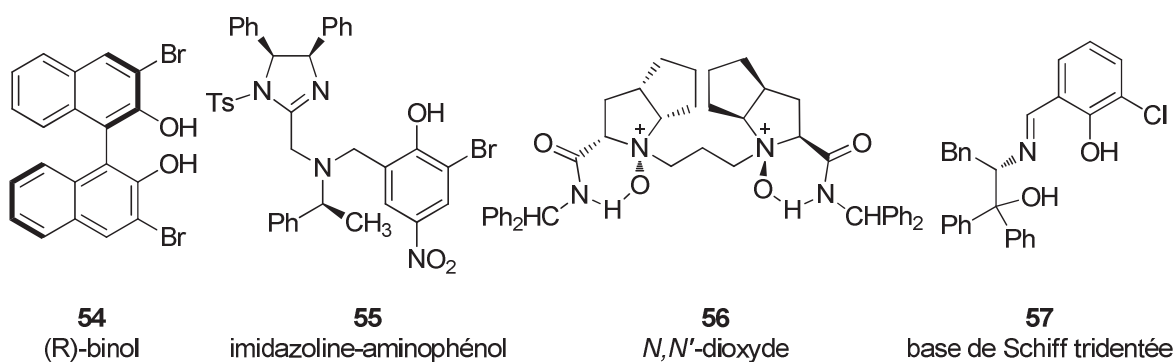
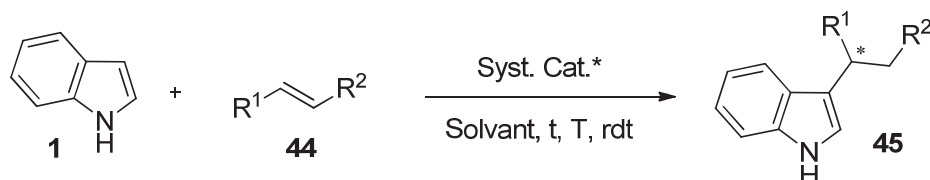


Figure I-12

De nos jours, certaines molécules organiques peuvent catalyser cette réaction. **L'organocatalyse** est en effet un outil puissant pour les transformations asymétriques : nous nous restreindrons donc aux alkylations de Friedel-Crafts organocatalysées de l'indole sur des oléfines comportant des groupements électroattracteurs. Une revue très récente publiée par Marcia de Figueiredo reprend les principaux exemples de la littérature de ces dix dernières années.⁹⁶ Le Tableau I-11 présente les exemples de la littérature sur des oléfines électrodéficientes disubstituées.



Entrée	R ¹	R ²	Syst. Cat.* (mol%)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	ee (%)	réf.
1	Me	CHO	imidazolidinone.TFA 61 (20)	CH ₂ Cl ₂ / <i>i</i> -PrOH	22	-60	72	91	⁹⁷
2	Ph	COCH ₂ H ₅	alkaloïde cinchona (30) 62 + TFA (60)	CH ₂ Cl ₂ / <i>i</i> -PrOH	3	0	91	85	⁹⁸
3	Ph	COMe	Sel d'alkaloïde cinchona 64 (20)+ Boc-D-Phg-OH (40)	toluène	24	70	90	88	⁹⁹
4	Ph	CHO	diphénylprolinol silyl éther 66 (20) + Et ₃ N (50)	MTBE	36	-20	78	96	¹⁰⁰
5	Ph	NO ₂	acide phosphorique 67 (10)	benzène/ DCE	48	-35	76	91	¹⁰¹
6	Ar	CO ₂ Me	acide phosphorique 68 (10)	toluène	0,5	t.a.	84	81	¹⁰²
7	Ph	COCO ₂ Me	<i>N</i> -triflylphosphoramides 69 (5)	CH ₂ Cl ₂	15	-75	62	94	¹⁰³
8	Ph	NO ₂	thiourée 70 (20)	CH ₂ Cl ₂	72	-24	78	85	^{9, 104}
9	Ph	COMe	diamine 71 (20) + TFA (20)	CHCl ₃	48	0	86	94	¹⁰⁵
10	Me	CHO	CaSH 72 (20) + TFA (20)	toluène	20	-40	60	78	¹⁰⁶

Tableau I-11

Les sels d'imidazolinones benzylés **61** conçus par le groupe de MacMillan sont reconnus pour être des entités efficaces dans les transformations asymétriques donnant de très bons rendements ainsi qu'une très bonne sélectivité. L'alkylation de l'indole est effectuée à basse température avec 20 mol% de catalyseur sur un large choix d'aldéhyde (Tableau I-11, entrée 1). Ce processus a été appliqué pour la synthèse totale de produits naturels et de composés biologiquement actifs comme par exemple l'inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2)⁹⁷ (Schéma I-17). Ce catalyseur a également été utilisé par Xiao et ses collaborateurs¹⁰⁷ dans une version intramoléculaire afin de créer des hétérocycliques tricycliques.

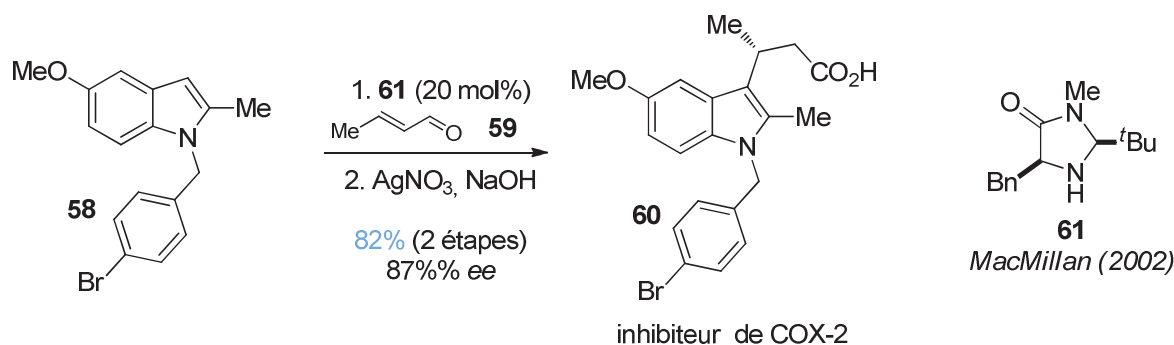


Schéma I-17 : fin de synthèse totale de l'inhibiteur de COX-2

Les groupes de Chen ⁹⁸ et Melchiorre ¹⁰⁸ ont publié de manière indépendante l'addition d'indoles sur des cétones α,β -insaturées *via* une amine chirale primaire dérivée d'alkaloïde de cinchonines naturels (**62** ou **63**). La cétone réagit avec l'amine primaire pour conduire à une imine. Cette copule chirale oriente la réaction. La fonction carbonyle est libérée par traitement aqueux en fin de réaction. L'ajout d'un co-catalyseur acide tel que l'acide triflique ou la *N*-Boc-D-phénylglycine permet d'élargir l'éventail de substrats et conduit à des rendements modestes à excellents. (16-99%), avec une bonne énantiosélectivité (47-87%). Le groupe de Melchiorre a montré récemment que l'activation du catalyseur sous forme de sel d'iminium généré *in situ* par la combinaison de l'alkaloïde **64** et du contre-ion chiral *N*-Boc-D-phénylglycine **65** permet d'augmenter sensiblement les rendements ainsi que les excès énantiomériques. On parle alors de catalyse asymétrique dirigée par le contre-anion ⁹⁹ (Figure I-13) (Tableau I-11, entrées 2-3).

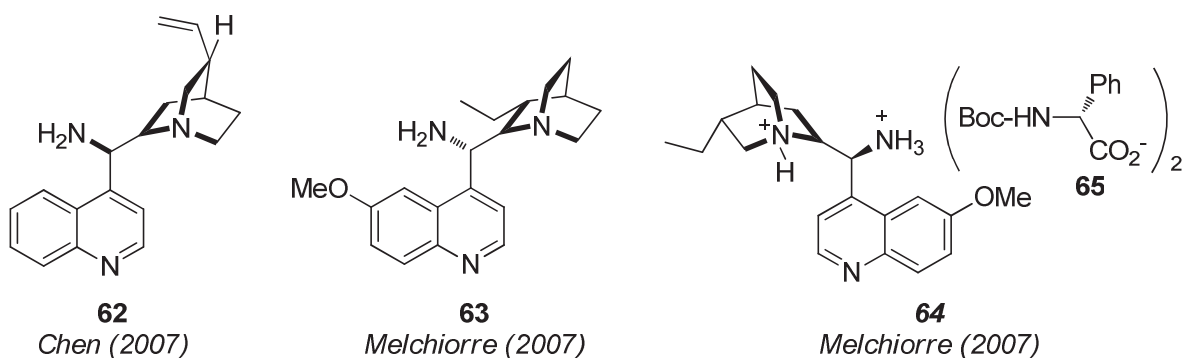


Figure I-13 : alkaloïdes utilisés par Chen et Melchiorre

Au lieu d'ajouter un acide comme co-catalyseur, l'idée de Wang et coll. a été d'utiliser un catalyseur bifonctionnel comportant deux bases de Lewis : une amine chirale (l'éther silylé diphenylpropinol **66**) activant l'énone par l'intermédiaire d'un iminium induisant la chiralité de la réaction et la triéthylamine agissant sur le nucléophile par déprotonation ou par liaison hydrogène comme le montre le Schéma I-18 ¹⁰⁰ (Tableau I-8, entrée 4).

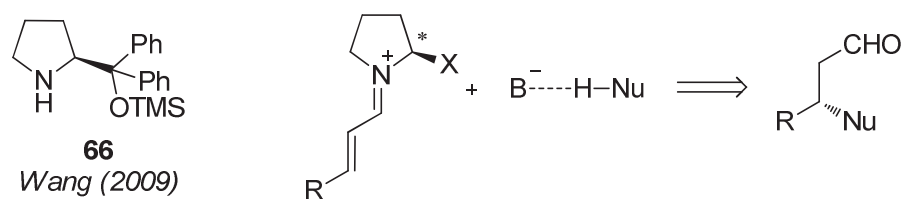


Schéma I-18 : catalyseur bifonctionnelisé

L'activation d'un électrophile par un acide de Brønsted a été décrite pour les additions conjuguées en version racémique dans le paragraphe 2.1.2. Les groupes d'Akiyama **67**,¹⁰¹ d'Enders **68**¹⁰² et de Rueping **69**¹⁰³ ont indépendamment élaboré des exemples de catalyseurs chiraux comportant des protons acides. Ces acides phosphoniques (**67**) ou phosphoramides (**68** et **69**) chiraux (Figure I-14) très performants sont également utilisés dans des réactions de réduction, de Mannich, d'hydrocyanation ou d'addition 1,2. Ils permettent d'isoler les produits d'addition avec de bons rendements et excès énantiomériques (Tableau I-8, entrées 5-7).

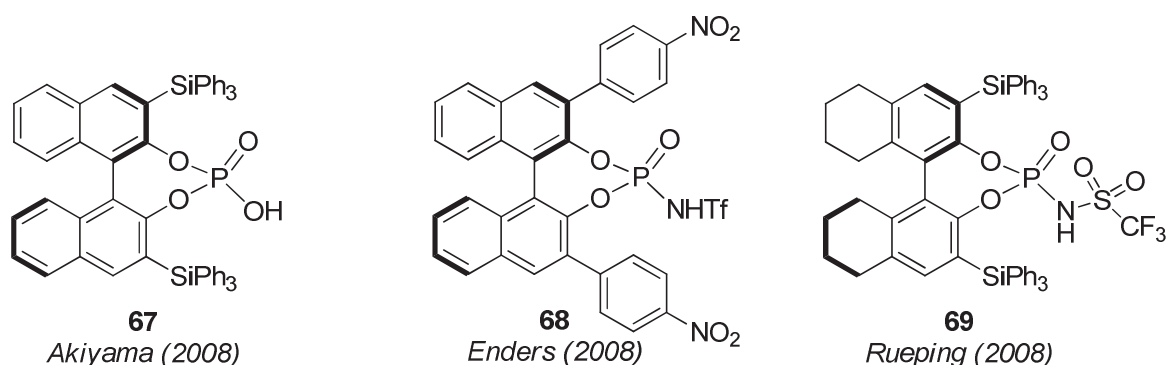


Figure I-14 : acides de Brønsted chiraux

Dans la littérature, les alkylations de Friedel-Crafts d'indole sur des alcènes comportant des groupements électroattracteurs peuvent aussi être réalisées en présence d'autres catalyseurs chiraux de type thiourée **70**,^{9, 104} diamine **71**,^{20, 105} et hydrazine sulfonyle **72**¹⁰⁶ (Tableau I-8, entrées 8-10) (Figure I-15).

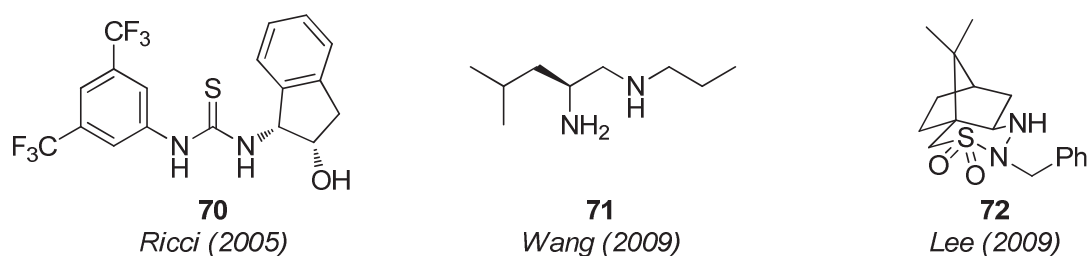


Figure I-15 : autres ligands chiraux

D'après les exemples de la littérature présentés précédemment, les auteurs ont généralement remarqué l'absence de traces de produits issus de la N-alkylation de l'indole. Cette réaction est pourtant en compétition avec la C₃-addition. La section suivante montrera qu'il est possible d'orienter vers l'aza-addition avec des substrats particuliers.

2.2 Aza-addition

Comme nous l'avons mentionné dans la section 1.2, la réactivité de l'indole est majoritairement dirigée dans la position C₃ à cause de la valeur élevée du pK_a de l'indole (20,95⁸ dans le DMSO). En effet, l'addition vers la position N₁ n'est pas très exploitée à cause de la faible nucléophilie de l'atome d'azote. Pour orienter la réaction vers une N-alkylation, ce sont les conditions de la réaction ainsi que la nature des substituants sur l'indole qui favoriseront l'addition dans une position par rapport à l'autre. D'après la littérature, il semble indispensable d'employer une base forte ou de renforcer la régiosélectivité par les effets électroattracteurs de substituants situés dans les positions 2, 3 et 5. Le contrôle de la régiosélectivité de la réaction semble aussi dépendre selon Nunomoto du contre-ion métallique associé.¹⁰⁹ En effet, les sels de potassium induisent la N-alkylation (**19**) alors que ceux de sodium, de lithium et surtout ceux de magnésium sont généralement favorables à la C₃-alkylation (**74**)¹¹⁰ (Schéma I-19).

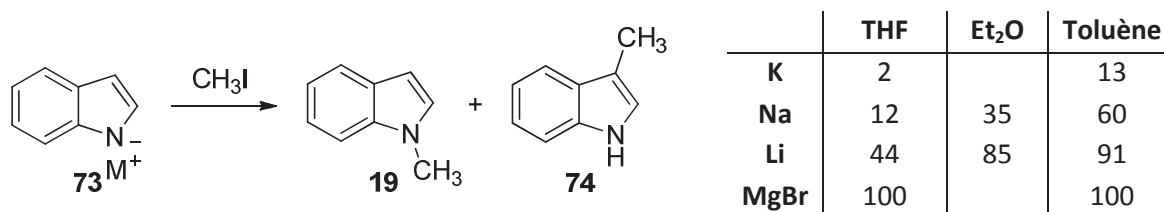


Schéma I-19 : effets du cation et du solvant sur la réaction du sel d'indole sur l'iodure de méthyle, pourcentage de C₃-alkylation obtenue par le calcul : $[3/(2+3)] \times 100$

Néanmoins, les équipes de Krawczyk⁷⁰ et de Couthon-Gourvès⁷¹ orientent la direction de l'alkylation sur des accepteurs de Michael de type phosphonates vinyliques suivant les conditions opératoires ou les substituants de l'indole.

En effet, Krawczyk et coll. n'utilisent pas d'additif particulier et effectuent les réactions uniquement dans le dichlorométhane. La N-alkylation (**78**) est induite par la simple présence du groupement nitrile en position 5 de l'indole **76** (Schéma I-20) (Tableau I-12, entrée 1).

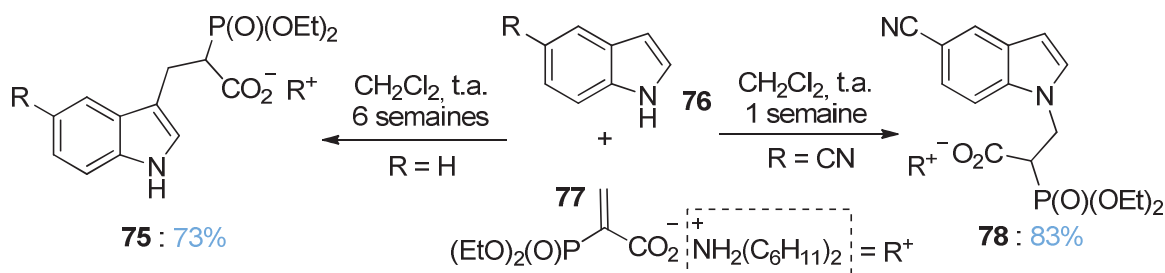


Schéma I-20 : régiosélectivité de la réaction par la méthode de Krawczyk

En revanche, la méthodologie de Couthon-Gourvès et coll.⁷¹ utilise des conditions très acides pour orienter la réaction en C₃ (**43**) alors que des conditions basiques orientent vers une N-alkylation (**79**) (Schéma I-21) (Tableau I-9, entrée 2).

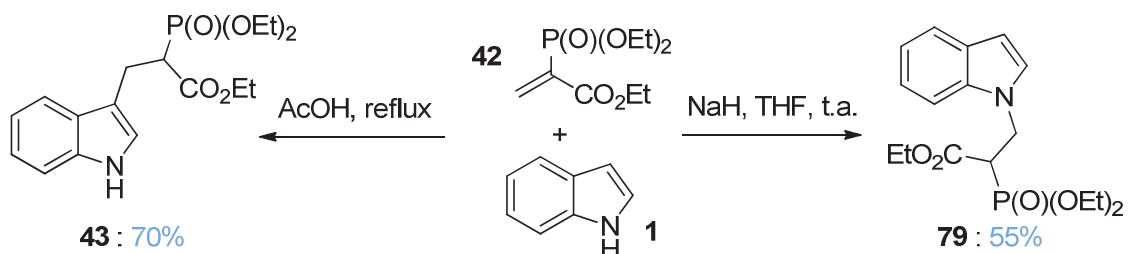


Schéma I-21 : régiosélectivité de la réaction par la méthode Couthon-Gourvès

Deux publications simultanées de Wang¹¹¹ et d'Enders¹¹² ont démontré que la présence d'une fonction aldéhyde en C₂ permettait d'orienter la réaction vers une aza-addition. En effet, la réaction entre le dérivé indolique **80** et le cinnamaldéhyde **81** en présence de la proline **66** décrite par Wang (Schéma I-18) a conduit à une réaction tandem de N-alkylation suivie d'une condensation aldolique pour obtenir le tricyclic **82** de manière hautement énantiosélective (Schéma I-22).

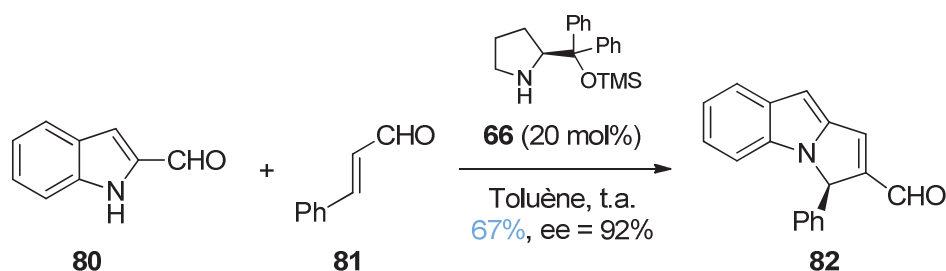


Schéma I-22 : réaction tandem aza-addition / cyclisation

Wu et ses collaborateurs⁵⁸ ont également illustré la régiosélectivité de la réaction en utilisant un acide de Lewis ou une base (Schéma I-23) (Tableau I-12, entrées 3 et 4). Très récemment, ils

viennent de développer une version de la réaction en un seul pot. Nous en reparlerons dans le chapitre II section 5.2.6 consacré aux réactions multicomposants utilisant le motif indole.¹¹³

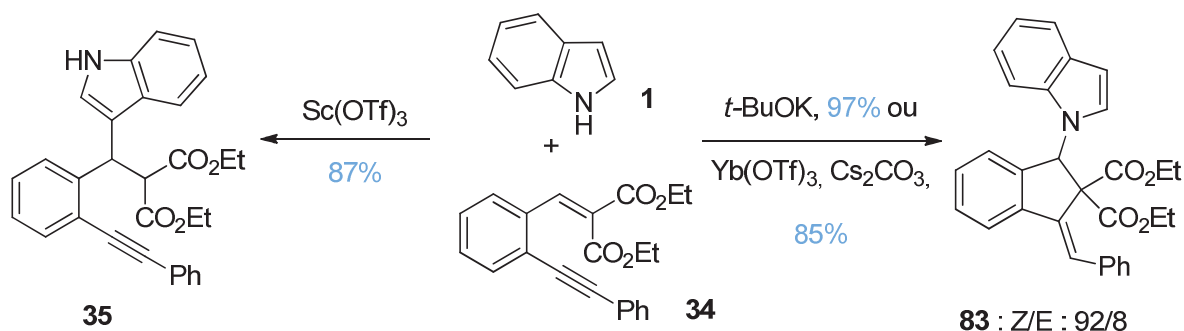
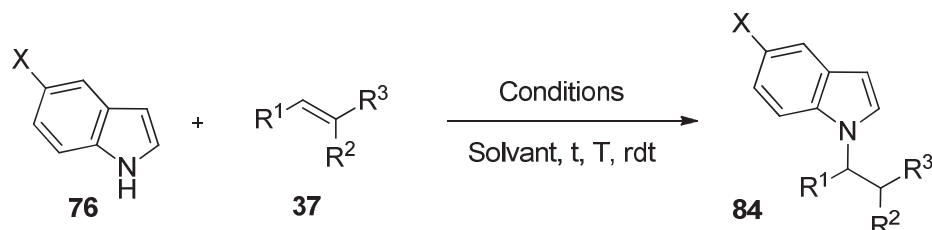


Schéma I-23 : régiosélectivité de la réaction par la méthode de Wu

Le Tableau I-12 est consacré aux principaux exemples d'aza-addition recensés dans la littérature. Il en existe très peu en comparaison des C₃ additions. D'autres conditions basiques ont été employées pour réaliser cette réaction comme par exemple l'utilisation de K₂CO₃,¹¹⁴ de KOH,¹¹⁵ ou de DBU¹¹⁶ (Tableau I-12, entrées 5-7).



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Conditions (éq)	Solvant	t (h)	T (°C)	rdt (%)	réf.
1 (X= CN)	H	PO(OEt) ₂	CO ₂ NH ₂ Ph ₂	-	CH ₂ Cl ₂	1 sem.	t.a.	83	70
2 (X=H)	H	PO(OEt) ₂	CO ₂ Et	NaH (NC)	THF	NC	t.a.	60	71
3 (X=H)	Ar	CO ₂ Et	CO ₂ Et	<i>t</i> -BuOK (1)	CH ₃ CN	9	t.a.	97	58
4 (X=H)	Ar	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Cs ₂ CO ₃ (1) / Yb(OTf) ₃ (0,1)	CH ₃ CN	48	60	85	58
5 (X=H)	CH ₂ N(Bn)COind	H	CO ₂ Et	K ₂ CO ₃ (0,1)	DMSO	30 min	t.a.	76	114
6 (X=H)	H	Ar	CO ₂ Et	KOH (1,2)	DMF	4	0°C	50	115
7 (X=H)	H	H	CO ₂ Me	DBU (0,5)	CH ₃ CN	14	50	99	116

Tableau I-12

Nous venons de montrer au travers de ce chapitre la diversité de méthodes existantes, pour réaliser une alkylation dans les positions C₃ et aza de l'indole sur une oléfine activée. Il est donc possible d'effectuer les réactions en milieu acide, basique ou neutre. Actuellement, les travaux sont axés sur les versions énantiosélectives de ces réactions.

Chapitre II

*Développement d'une nouvelle réaction
multicomposants conduisant à des dérivés indoliques*

Objectifs du chapitre II

L'objectif du chapitre II est de développer une réaction à trois partenaires comportant une halogéno énamine, un alcyne vrai et une oléfine diactivée, pour ainsi conduire à des cycles à 5 ou 6 chaînons polyfonctionnalisés (Schéma II-24).

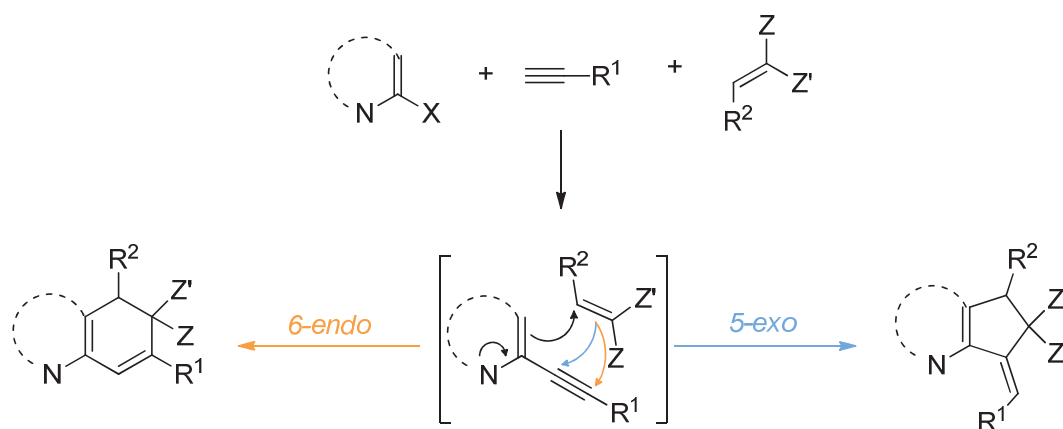


Schéma II-24

Avant de présenter le développement d'une nouvelle réaction multicomposants (MCR), nous allons présenter une bref historique de ce type de réaction puis nous décrirons celles mises au point au laboratoire

1 Historique des réactions multicomposants

Actuellement, un des défis de la chimie académique et industrielle est de créer rapidement des collections de molécules (appelées également chimiothèques) pour pouvoir tester leurs propriétés biologiques. De nouvelles stratégies se sont donc développées pour accélérer le processus de synthèse des molécules et accéder à une grande diversité moléculaire. Les réactions multicomposants répondent parfaitement aux critères exigés par la chimie combinatoire puisqu'il est possible de synthétiser de nouvelles molécules hautement fonctionnalisées en un seul pot.

Les réactions multicomposants (MCR) ¹¹⁷ sont définies comme des processus permettant de combiner en une seule opération synthétique au moins trois réactifs qui participent à la structure du produit final (Figure II-16). Ces réactions sont très efficaces et permettent d'accéder rapidement à des molécules polyfonctionnalisées en un seul pot. Elles constituent une nouvelle voie de synthèse organique, rapide, à partir de produits de départ majoritairement commerciaux ou facilement accessibles, mettant en jeu des réactions simples et des procédés sans risques pour l'environnement.

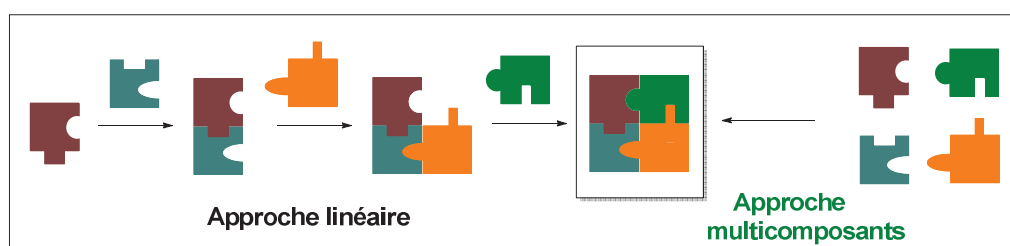


Figure II-16 : principes des réactions multicomposants ¹¹⁸

Historiquement, la première MCR a été réalisée par Strecker en 1850 par la synthèse d' α -aminonitrile à partir de la condensation de l'acide cyanhydrique et d'ammoniaque sur une cétone. Cet intermédiaire peut être hydrolysé et conduire à un α -aminoacide (Schéma II-25).

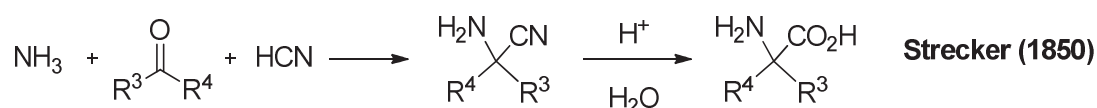


Schéma II-25

En 1882, la synthèse de dihydropyridines décrite par Hantzsch est réalisée entre deux molécules de β -cétoester et un aldéhyde dans l'ammoniaque. Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli a travaillé sur la synthèse de dihydropyrimidine par une réaction entre un aldéhyde, une urée et un β -cétoester (Schéma II-26).

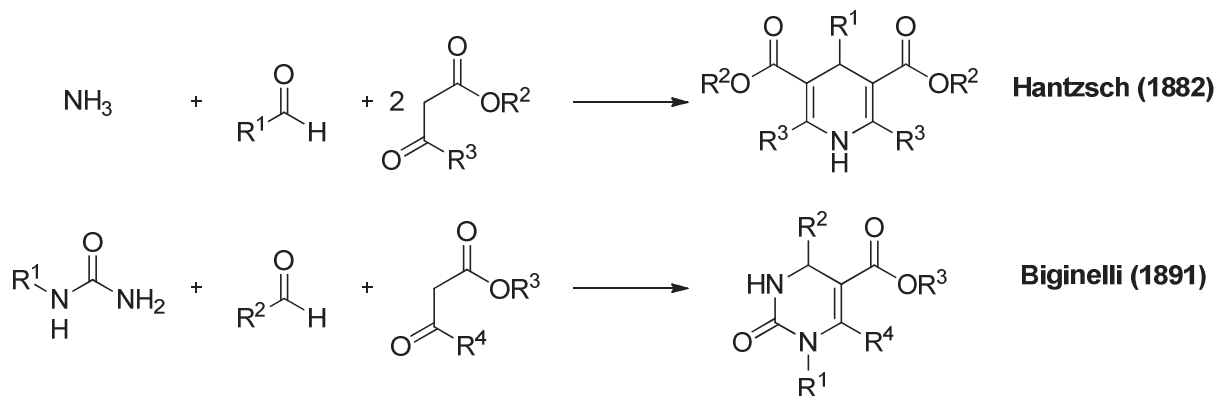


Schéma II-26

La réaction de Mannich, datant de 1912, est quant à elle, une réaction à trois composants entre une amine et un composé carbonylé énolisable et un aldéhyde conduisant à des composés β -aminocarbonylés (Schéma II-27).

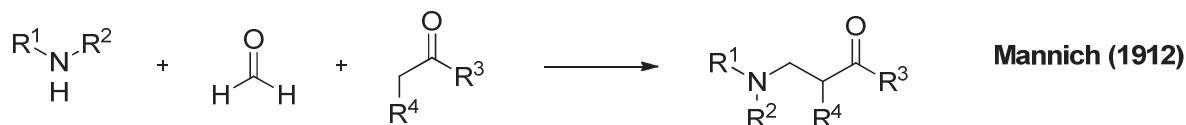


Schéma II-27

En 1921, Passerini fait intervenir une cétone ou un aldéhyde électrophile avec un acide carboxylique et un isonitrile pour conduire à la formation d'amides α -hydroxylés en une seule étape. La chimie des isonitriles s'est développée plus tardivement. C'est seulement en 1959, qu'Ugi a diversifié la MCR à quatre composants qui met en jeu un acide carboxylique, une amine, un aldéhyde et un isonitrile pour former des α -amidoamides (Schéma II-28).

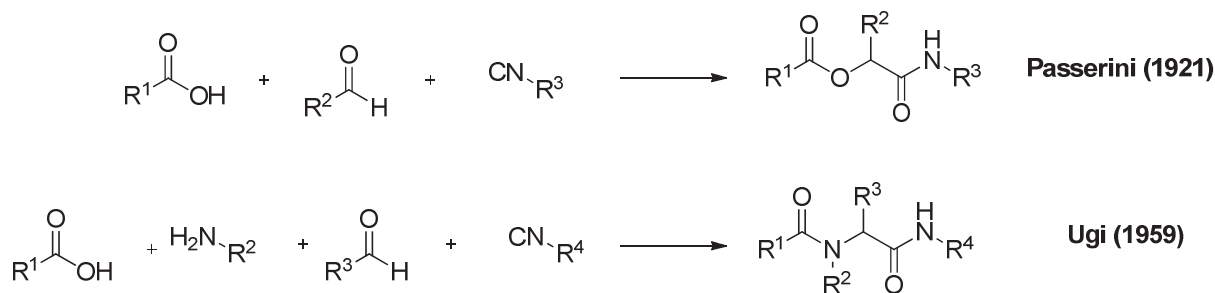


Schéma II-28

Suite à ces travaux précurseurs, il y a eu peu d'intérêt pour ce type de réaction durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle. Mais à la fin de celui-ci, la demande en molécules nouvelles pour la découverte de candidats médicaments étant très importante, cette chimie a connu un renouveau et

de nombreuses MCR sont apparues dans la littérature. Cet essor a entraîné le développement de versions asymétriques, radicalaires, catalysées par des métaux ou pour la synthèse totale de produits naturels.

De manière générale les réactions multicomposants reposent sur la réactivité des intermédiaires résultants de la condensation de deux composants aisément accessibles. On peut alors définir deux classes de réactions suivant la stabilité des intermédiaires :

- lorsque les intermédiaires réactionnels ne sont pas isolables, les différents réactifs doivent être présents simultanément lors de la réaction ;
- lorsque les intermédiaires peuvent être isolés, les réactions sont dites intégrées. Deux cas de figure se présentent :
 - l'ajout des composants est simultané ;
 - l'ajout d'un composant est différé : la réaction est dite séquentielle.

Il faut garder à l'esprit que la mise au point d'une telle réaction reste un défi car il ne faut pas seulement considérer la réactivité des produits de départ mais également celle de tous les intermédiaires générés *in situ*, et surtout leur compatibilité entre eux.

2 Antécédents du laboratoire concernant les réactions multicomposants

Notre équipe a également participé au développement de nouvelles réactions multicomposants. L'origine de ces réactions est la découverte, à la fin des années 80, ¹¹⁹⁻¹²¹ d'une réaction de cyclofonctionnalisation palladocatalysée de type Wacker permettant d'accéder en une seule étape à des dérivés cyclopentaniques en créant deux liaisons carbone-carbone simultanément (Schéma II-29).

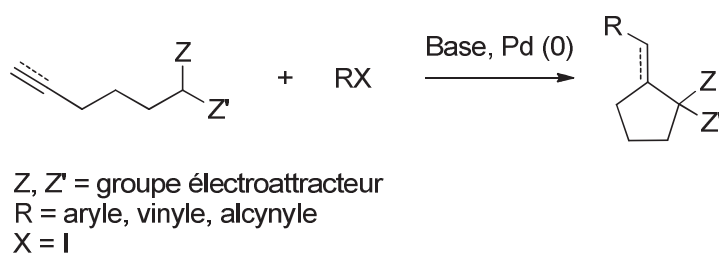


Schéma II-29 : réaction de type Wacker

La réaction débute par la formation d'un complexe organopalladié obtenu par addition oxydante de la liaison carbone-halogène d'un halogénure arylique ou vinylique sur le palladium (0). L'espèce qui en résulte vient ensuite activer l'insaturation du substrat, le rendant ainsi sensible à une attaque nucléophile intramoléculaire en *trans*. Une élimination réductrice finale permet de libérer le produit de cyclisation tout en régénérant le palladium zérovalent (Schéma II-30).

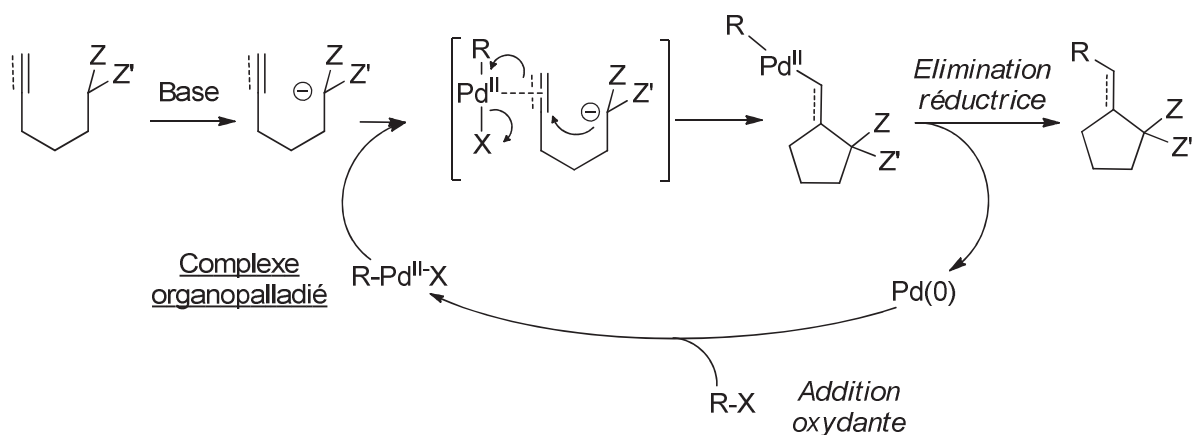


Schéma II-30 : mécanisme de la réaction

Par une simple décomposition structurelle du substrat de départ bifonctionnel en deux fragments, cette méthodologie a pu être étendue au développement de nouvelles réactions multicomposants. En effet, l'addition d'un nucléophile oxygéné ou azoté sur un accepteur de Michael

a permis de générer *in situ* le nucléophile carboné de type malonate autorisant l'accès rapide à divers hétérocycles polysubstitués (tétrahydrofuranes ou pyrrolidines)¹²² (Schéma II-31).

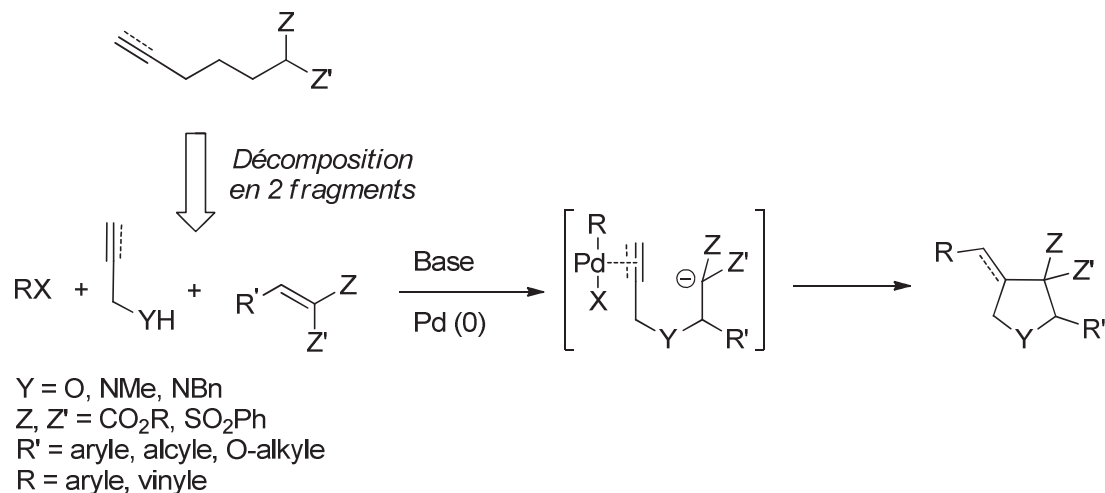


Schéma II-31 : nouvelle MCR par décomposition structurelle

Ces méthodologies ont fait l'objet de plusieurs publications¹²¹ au sein du laboratoire. La première réaction datant de 1997 a mis en jeu trois composés de départ commerciaux ou faciles d'accès : un alcool allylique, un accepteur de Michael et un halogénure d'aryle.¹²³ En s'appuyant sur cette méthode, notre équipe a ensuite développé trois autres MCR permettant l'accès à des benzylidène-tétrahydrofuranes,^{124, 125} ou -pyrrolidines,¹²⁶ et à des pyrrolidines polyfonctionnalisées¹²² (Figure II-17).

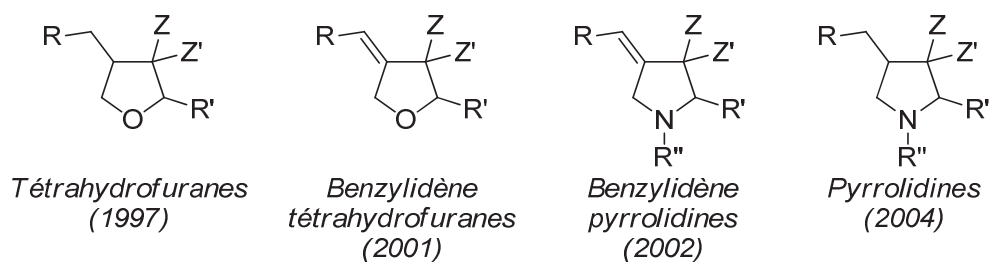
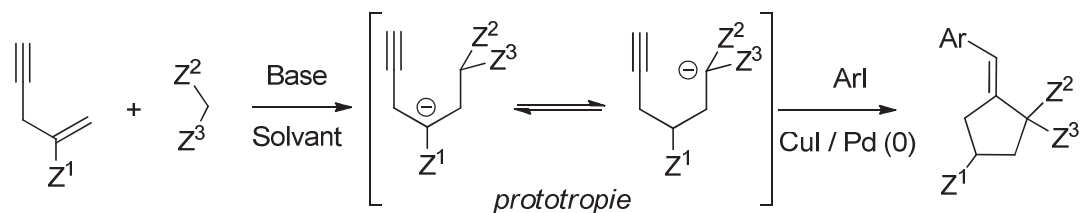


Figure II-17 : hétérocycles synthétisés au sein de l'équipe via une MCR

Plus récemment, notre équipe a également élaboré une réaction co-catalysée par du cuivre et du palladium mettant en jeu un ényne activé, un nucléophile stabilisé et un iodure aryle pour conduire à des dérivés cyclopentaniques hautement fonctionnalisés¹²⁷ (Schéma II-32).

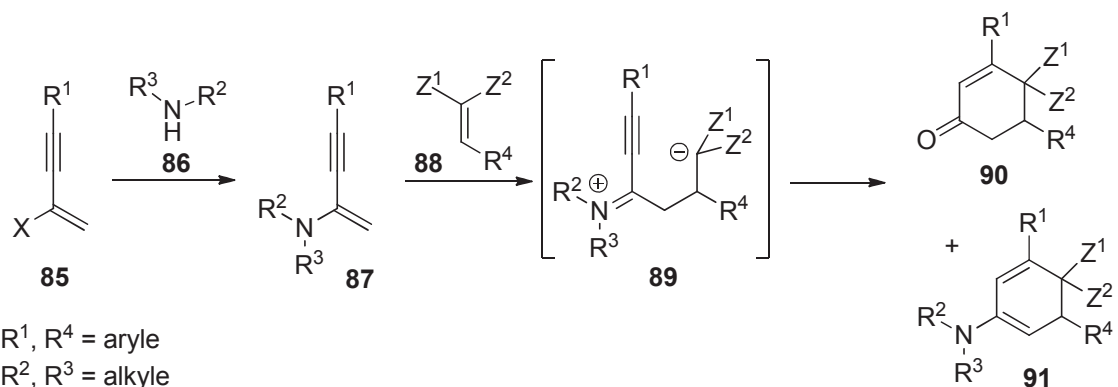


Z^1, Z^2, Z^3 = substituants électroattracteurs

Ar = aryle

Schéma II-32 : réaction à 3 composants palladocatalysée

Dans la continuité des travaux effectués dans notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une nouvelle réaction à deux ou trois composants catalysée par les métaux de transition utilisant une addition d'énamine sur un accepteur de Michael qui devrait être suivie d'une cyclisation (Schéma II-33).



R^1, R^4 = aryle

R^2, R^3 = alkyle

Z^1, Z^2 = substituants électroaccepteurs

X = halogène

Schéma II-33 : réaction à 2 ou 3 composants envisagée, catalysée par les métaux de transition

Utilisation d'une énamine comme nucléophile

L'objectif de notre projet est de combiner trois réactions en une seule opération : le couplage palladocatalysé d'une amine **86** sur un halogénoényne **85**, l'addition 1,4 de l'énamine **87** résultante sur un accepteur de Michael **88**, puis la cyclisation de l'intermédiaire linéaire **89** formé. Cette cyclisation offrirait également la possibilité d'obtenir directement des énamines cycliques (**91** ou **93**) dans le cas où le groupement iminium ne serait pas délibérément hydrolysé, mais traité par une base (Schéma II-34).

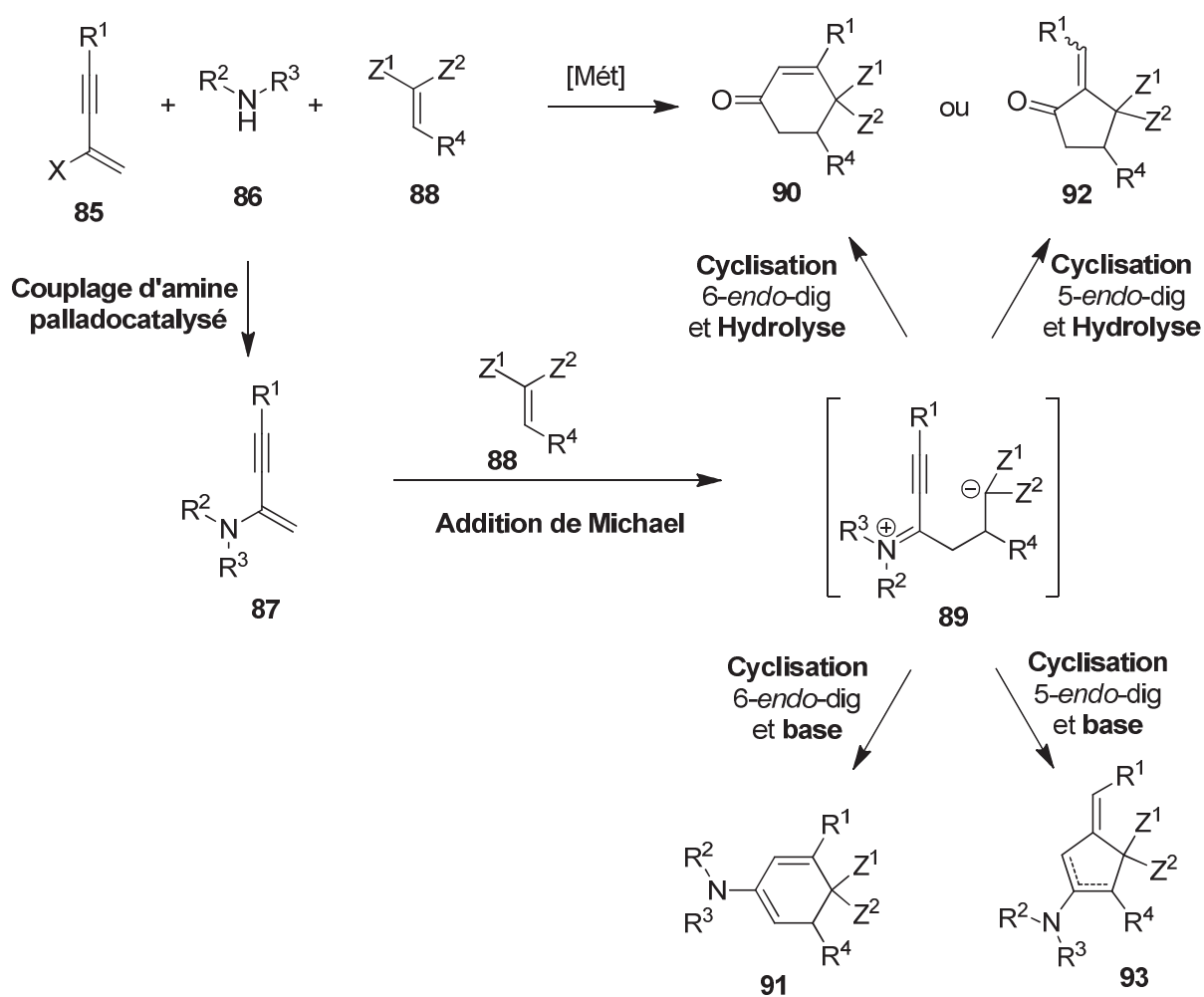


Schéma II-34

3 Etude bibliographique des synthèses d'énamines

Depuis de nombreuses années, les énamines sont fréquemment utilisées comme intermédiaires en synthèse organique et de nombreuses méthodes traditionnelles sont décrites pour les préparer.

128-130

3.1 Méthodes générales de préparations d'énamines

La réaction classique pour obtenir une énamine est la condensation d'une amine secondaire avec un composé carbonylé en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted (Voie **a**, Schéma II-35). Cependant, cette approche générale peut avoir quelques limitations : une faible tolérance des groupements fonctionnels et un manque de chimio- et stéréosélectivité. D'autres méthodes ont par conséquent été développées. L'amination des systèmes insaturés peut être effectuée selon des réactions d'hydroamination des alcynes et d'amination oxydante d'alcènes (Voie **b**, Schéma II-35). De plus, les énamines peuvent être obtenues par hydroformylation catalysée par le rhodium à partir d'oléfines et d'amines¹³⁰ (Voie **c**, Schéma II-35).

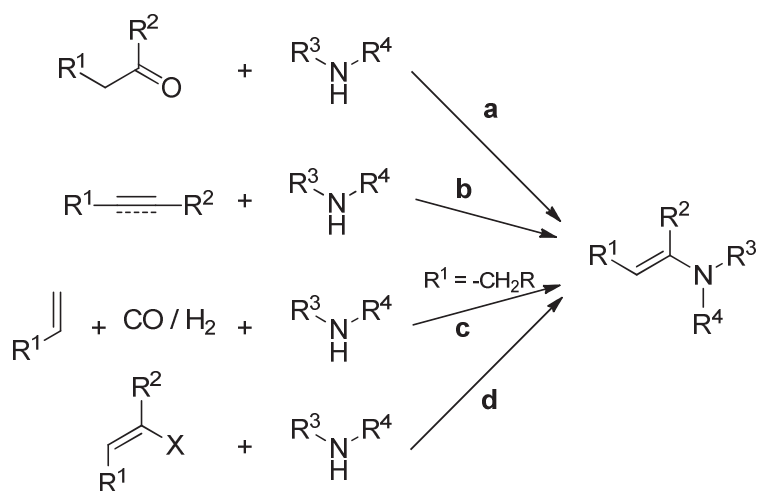


Schéma II-35 : méthodes générales de préparations d'énamines¹³⁰

Récemment, une nouvelle approche a été élaborée, simultanément et indépendamment, par les équipes de Buchwald^{131, 132} et d'Hartwig.^{132, 133} Ils ont en effet développé une méthodologie plus douce capable d'effectuer des couplages d'amines sur des halogénures vinyliques, catalysés par un complexe de cuivre ou de palladium¹³⁴ (Voie **d**, Schéma II-35). Les rappels bibliographiques de cette transformation feront l'objet de la section suivante.

3.2 Synthèses d'énamines par couplage croisé catalysé par le palladium.

3.2.1 Amination des halogénures ou des pseudo-halogénures d'aryles

Actuellement, le couplage croisé d'un halogénure d'aryle avec une amine, appelé couplage de Buchwald-Hartwig, se révèle être une méthode performante pour créer une liaison carbone-azote en synthèse organique.^{132, 135, 136} Les équipes de Buchwald et Hartwig ont décrit de nombreuses méthodes permettant d'utiliser un large éventail de substrats et de systèmes catalytiques^{137, 138} (Schéma II-36).

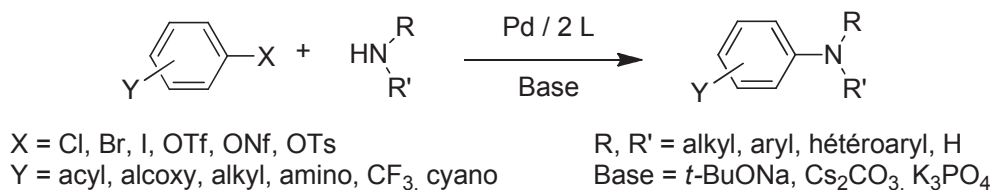


Schéma II-36 : couplage de Buchwald-Hartwig

Les étapes du mécanisme ont été très étudiées, spécialement avec les catalyseurs de première génération (PdCl₂(P(*o*-Tol)₃)₂).¹³⁹ Suite à l'addition oxydante d'un halogénure arylique sur un atome de palladium zérovalent **A**, le complexe **B** coordonne l'amine puis une déprotonation conduit au complexe **C**. L'amine est ensuite libérée après élimination réductrice ce qui régénère simultanément le catalyseur **A** (Schéma II-37).

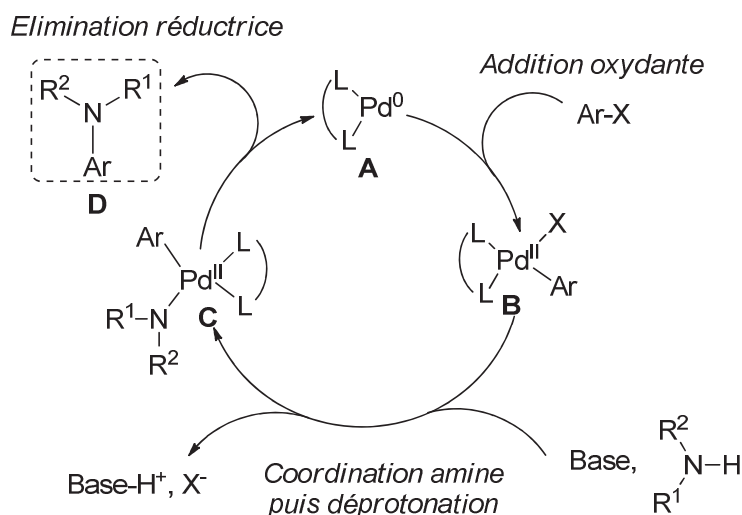


Schéma II-37 : cycle catalytique du couplage de Buchwald-Hartwig

Le principal enjeu dans le développement d'un système catalytique efficace a donc été la sélection d'un ligand coordonnant le centre métallique de manière appropriée. Bien que Buchwald et Hartwig aient initialement reporté l'utilisation de P(*o*-Tol)₃ comme ligand,¹⁴⁰ celui-ci a été

rapidement supplanté par différentes diphosphines de deuxième génération telles que le Binap, le XantPhos ou le dppf (Figure II-18).

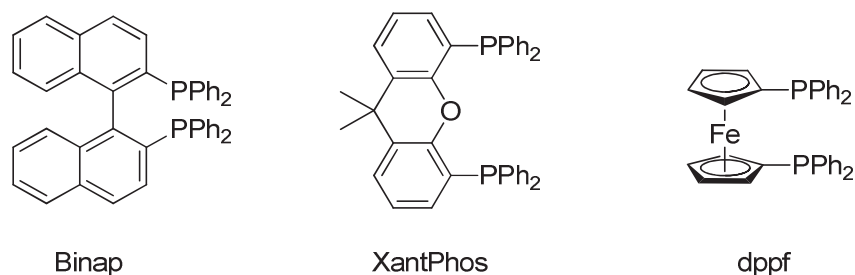


Figure II-18 : ligands de seconde génération

Parmi toutes les combinaisons possibles, le système Pd(0)/Binap est aujourd'hui le système catalytique le plus utilisé pour l'amination des bromures d'aryles.¹⁴¹

Les chlorures arylliques bénéficiant souvent d'une meilleure stabilité et d'un accès plus simple, mais souffrent néanmoins d'une moins bonne réactivité que leurs homologues iodés et bromés. Celle-ci est principalement dûe au fait que l'addition oxydante de la liaison carbone-chlore sur le métal est beaucoup plus lente.¹⁴²

Pour compenser ce défaut de réactivité, des ligands ont donc été développés, en privilégiant deux critères principaux : d'une part, leur richesse en électrons, pour accroître la densité électronique autour du métal, et donc faciliter l'étape d'addition oxydante, et d'autre part, leur encombrement stérique, afin de favoriser l'étape d'élimination réductrice.

Des phosphines répondant à ces critères ont été mises au point, comme la *t*-Bu₃P et la famille des ligands biaryliques qui a fait l'objet très récemment d'une revue par Buchwald comprenant par exemple la DavePhos et la X-Phos.¹³⁶ Des ligands plus originaux tels que des imidazoliums, dérivés de carbènes *N*-hétérocycliques **94**¹⁴³ ou le proazaphosphatrane **95**¹⁴⁴ ont également été employés avec succès pour ces réactions (Figure II-19).

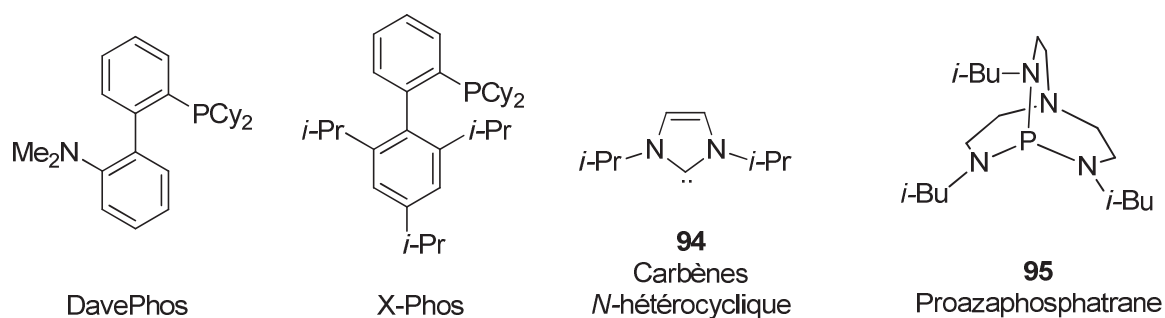


Figure II-19

3.2.2 Amination des halogénures vinyliques

Bien que les halogénures vinyliques soient connus pour être des substrats appropriés pour des réactions de couplages croisés ¹⁴⁵ tels que les couplages de Heck, Suzuki ou Sonogashira, ce n'est qu'en 2002 qu'ils ont été utilisés dans des réactions palladocatalysées pour former des liaisons carbone-azote. Voskoboynikov et coll. ont décrit le couplage croisé entre des azoles **96** (pyrroles, indoles, carbazoles et leurs dérivés) et des phénothiazines avec un bromure vinylique **97** catalysé par un complexe palladium-phosphine conduisant aux *N*-vinylozoles **98** avec des rendements allant de 30 à 99% ¹⁴⁶ (Schéma II-38).

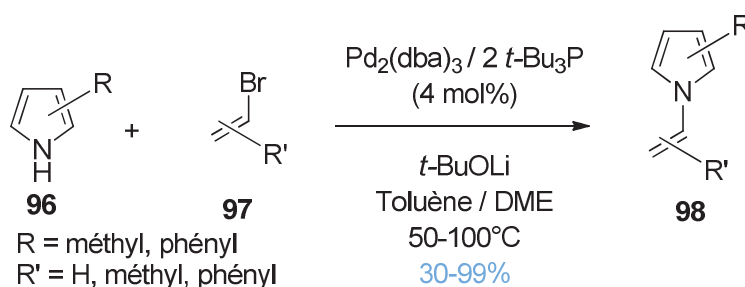


Schéma II-38 : vinylation de pyrroles substitués

Le groupe de Willis, a également développé en 2002, une synthèse d'énamines à partir de triflates vinyliques (Schéma II-39). ¹⁴⁷

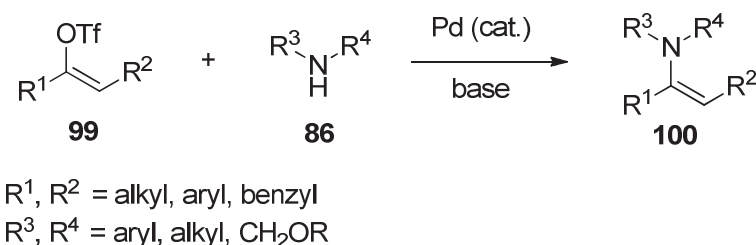


Schéma II-39 : amination de Willis

Quelques mois plus tard, Barluenga publia le premier couplage croisé d'un bromure vinylique et d'une amine secondaire non aromatique pour former une énamine ^{148, 149} (Schéma II-40).

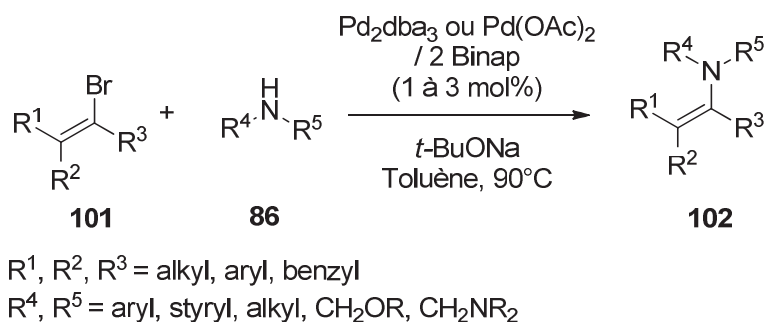


Schéma II-40 : amination de bromures d'alcènes

Une optimisation du système catalytique avec la morpholine **103** comme substrat et l' α -bromostyrène montre que l'utilisation de Pd(0)-Binap en présence de *t*-BuONa est le meilleur système catalytique pour cette transformation. La réaction de couplage peut être effectuée avec des bromures disubstitués, des bromures géminaux et même trisubstitués **101**. Un grand avantage de la réaction est qu'aucune purification n'est nécessaire, aspect non négligeable étant donné que les énamines sont des composés très sensibles à l'eau. De plus, il est possible de synthétiser des énamines instables (terminales et isomérisables). Dans ce cas, la charge de catalyseur doit être augmentée, afin que le temps de réaction soit réduit.

Cependant, le couplage croisé des amines primaires dans les mêmes conditions donne des imines après tautomérie. Plusieurs combinaisons Pd-ligand sont capables de catalyser cette transformation. Les combinaisons Pd(0)/Binap et Pd(0)/DavePhos comptent parmi les plus efficaces pour cet objectif.

Il a été démontré que l'addition oxydante est beaucoup plus rapide avec le bromostyrène par rapport à un bromure aryle. De plus, la forte réactivité du bromostyrène conduit exclusivement à la formation de l'énamine. En se basant sur ces observations, Barluenga a pu utiliser des chlorures vinyliques bien qu'ils soient moins réactifs que les bromures.

Le couplage de l' α -chlorostyrène **104** avec la morpholine **103** a ainsi été étudié, et dans ce cas le meilleur système est le Pd₂dba₃ (2 mol%) - DavePhos (4 mol%) à 90°C¹⁵⁰ (Schéma II-41).

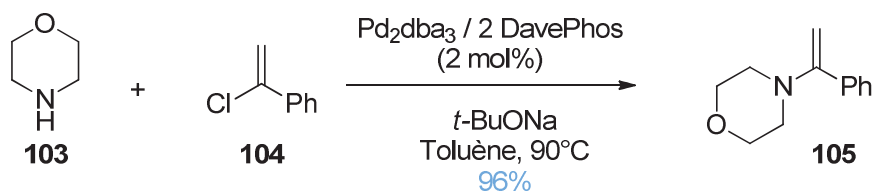


Schéma II-41 : amination de chlorures vinyliques

Très récemment, une nouvelle réaction mettant en jeu une énamine a été développée par l'équipe de Willis.¹⁵¹ Elle consiste à préparer *in situ* une énamine par une réaction palladocatalysée entre un bromure vinylique **106** et la pyrrolidine **107** puis de faire réagir celle-ci avec un accepteur de Michael doublement activé pour conduire, après hydrolyse, à une cétone linéaire **109** (Schéma II-42).

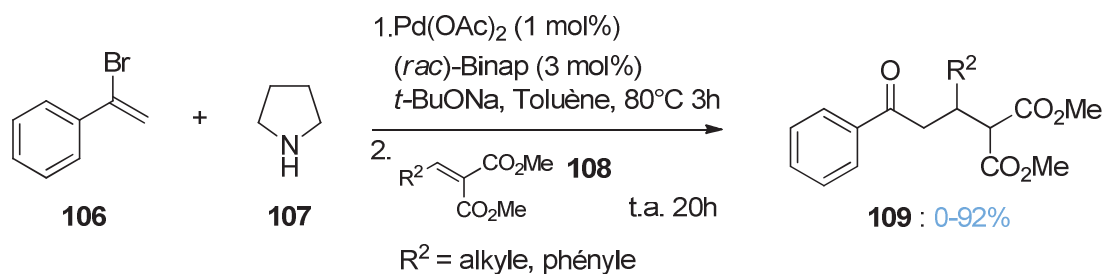


Schéma II-42 : réaction d'amination et d'addition de Michael selon Willis

En nous inspirant de ces travaux, nous avons choisi d'étudier la réactivité d'un halogénoényne dans des conditions similaires afin d'obtenir des composés cycliques hautement fonctionnalisés.

4 Etude d'une nouvelle réaction multicomposants à partir de chlorure vinylique

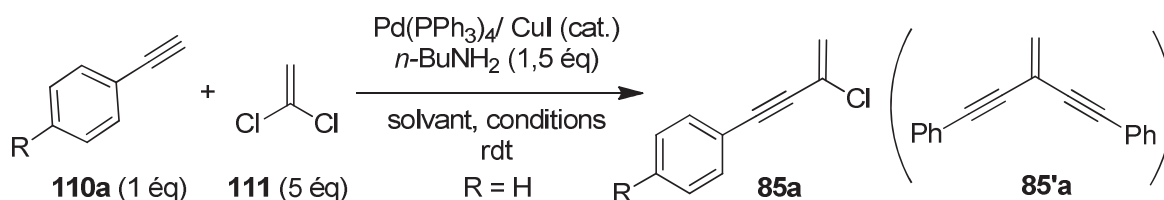
Avant d'optimiser la réaction à trois partenaires entraînant un grand nombre de paramètres réactionnels à prendre en compte, nous avons préféré tester chaque étape séparément.

Ainsi, après avoir synthétisé les halogénoéynes nécessaires à la réaction, nous avons testé le couplage de la morpholine sur ces derniers. Nous avons ensuite évalué la réactivité des énamines obtenues lors des étapes d'addition de Michael et de cyclisation. Pour finir, la combinaison de ces réactions en un seul processus a été réalisée.

Ce projet a été conduit à la suite des travaux de Laetitia Boissarie (stage de Master 2, 2007, UCB Lyon1).

4.1 Synthèse des halogénoéynes

Les halogénoéynes **85a** ont été synthétisés par couplage de Sonogashira entre des dérivés du phénylacétylène *para*-substitués **110** et le dichloroéthylène **111**. Deux types de conditions ont été utilisés : d'une part celles mises au point par Linstrumelle¹⁵² (Tableau II-13, entrée 1), d'autre part celles issues d'une optimisation que nous avons réalisée (Tableau II-13, entrée 5).



Entrée	Solvant	Conditions	Rdt (isolé)
1 ^a	Benzène	Therm. : 50°C, 16h	65%
2 ^b	Toluène	Therm. : 50°C, 18h	37%
3 ^b	Toluène (dégazé)	Therm. : 50°C, 18h	62%
4 ^b	Toluène (dégazé)	μo : 60°C, 20 min	70%
5 ^b	Toluène (dégazé)	μo : 80°C, 5 min	70%
6 ^c	Toluène (dégazé)	μo : 80°C, 5 min	65%

Tableau II-13 : optimisation du couplage de Sonogashira
(Pd/Cu : ^a : 2,5 mol% ; ^b : 3 mol% ; ^c : 1,5 mol%)

Dans un premier temps, nous avons souhaité remplacer le benzène par le toluène mais nous avons observé une chute du rendement (37%) par rapport celui initial (65%). A cause de la formation importante du produit résultant de l'homocouplage du phénylacétylène, nous avons dégazé au

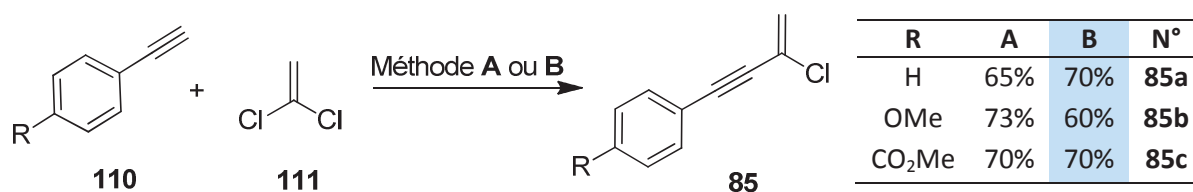
préalable le solvant dans un tube de Schlenk. Le rendement s'en est alors senti (62%) et nous n'avons observé le produit secondaire **85'a** qu'à l'état de traces (Tableau II-13, entrées 2 et 3).

Pour réduire le temps de la réaction, nous avons choisi de l'étudier sous irradiation micro-ondes, ce qui à notre connaissance n'a jamais été réalisé en présence de dichloroéthylène. Il s'est avéré que cette réaction a très bien fonctionné dans ces conditions, donnant de bons rendements (70%) en chauffant à 60°C pendant 20 minutes ou à 80°C pendant 5 minutes (Tableau II-13, entrées 4 et 5).

Il est également possible de diviser par deux les quantités catalytiques de palladium et de cuivre sans altérer le rendement (65%) (Tableau II-13, entrée 6).

Dans ces conditions, nous n'avons observé que des traces de produits d'homocouplage du phénylacétylène et de produit de dicouplage **85'a**, même à l'échelle de plusieurs grammes.

Nous avons appliqué ces deux types de conditions : **A** (Lintrumelle) et **B** (optimisée) à deux autres alcynes de départ. Nous avons obtenu des rendements satisfaisants quels que soient les effets électroniques de ces derniers, et comparables selon les deux méthodes (Schéma II-43).



A : Pd(Ph₃)₄ 2,5 mol%, CuI 2,5 mol%, *n*-BuNH₂, Benzène, therm. : 50°C, 16h

B : Pd(Ph₃)₄ 3 mol%, CuI 3 mol%, *n*-BuNH₂, Toluène (dégazé), μ o : 80°C, 5 min

Schéma II-43 : récapitulatif des exemples

4.2 Amination palladocatalysée sur l'ényne

Le chlorure vinylique **85a** a été mis en jeu dans une réaction de couplage croisé catalysée par du palladium avec la morpholine **103** afin d'obtenir l'énamine correspondante **87a** (Schéma II-44).

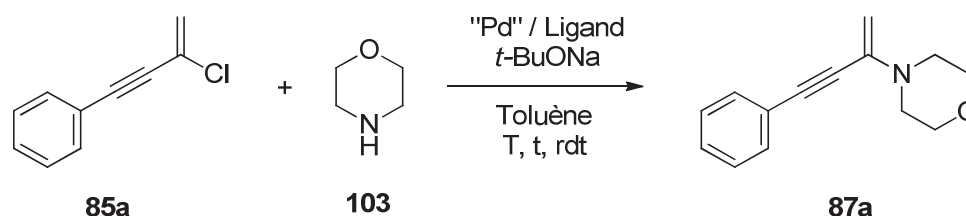


Schéma II-44 : amination du chloroényne **85a**

En nous basant sur les résultats de Barluenga,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ nous avons testé plusieurs sources de palladium et de ligand. (Tableau II-14) La meilleure combinaison s'est avérée être Pd₂(dba)₃ 2 mol% / DavePhos 4 mol% dans le toluène. (Tableau II-14, entrée 5) D'autres solvants de réaction comme l'acétonitrile, le DME et le THF ont été testés, mais sans succès.

Entrée	Source de Pd (mol%)	Ligand(mol%)	t (h)	T (°C)	Rdt ^a
1	Pd(OAc) ₂ (1)	Rac-Binap (3)	8	Therm.: 90°C	- ^b
2	Pd(OAc) ₂ (1)	DavePhos (3)	8	Therm.: 90°C	15%
3	Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃ (2)	DavePhos (3)	24	Therm.: 90°C	- ^c
4	Pd ₂ (dba) ₃ (2)	DavePhos (3)	3	Therm.: 90°C	40%
5	Pd ₂ (dba) ₃ (2)	DavePhos (4)	3	Therm.: 90°C	72%
6	Pd ₂ (dba) ₃ (2)	DavePhos (4)	3	Therm.: 90°C Tube de Schlenk	96%
7	Pd ₂ (dba) ₃ (2)	DavePhos (4)	13 min	μo : 120°C	95%

Tableau II-14 : optimisation de l'amination palladocatalysée
(^a : rendements après filtration, ^b : dégradation, ^c : pas de réaction)

Nous avons constaté que la réaction souffrait d'une mauvaise reproductibilité, avec des rendements allant de 30% à 72% lorsque la réaction n'était pas réalisée en tube de Schlenk. Lorsque cette technique est utilisée, le rendement est considérablement amélioré et devient constant (96%). Le système catalytique semble donc être très sensible aux traces d'oxygène dans le milieu (Tableau II-14, entrée 6).

Pour réduire le temps de réaction, nous avons souhaité réaliser la réaction sous irradiation micro-ondes après avoir dégazé le solvant au préalable en tube de Schlenk. Nous avons ainsi obtenu un rendement de 95% du produit **87a** (Tableau II-14, entrée 7). La réaction peut aussi être effectuée en présence de pyrrolidine dans ces mêmes conditions avec un rendement de 72% (**87d**).

La réaction a ensuite été appliquée aux analogues du 1-(3-chlorobut-3-ynyl)benzène **85** afin d'obtenir les énamines **87** correspondantes (Schéma II-45).

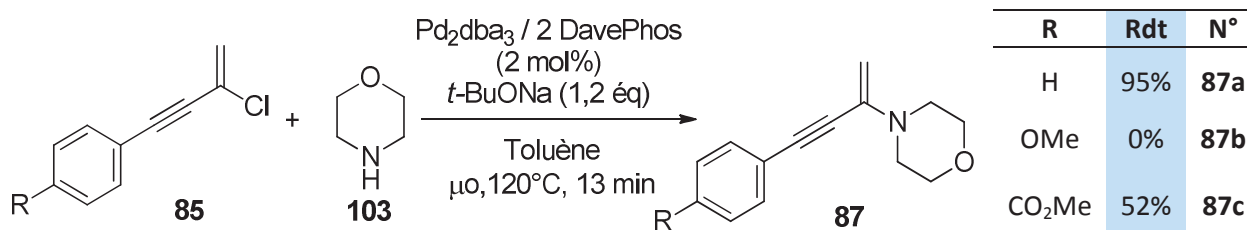


Schéma II-45 : résultats de l'amination de l'ényne **1**

Au vu de ces résultats, il semblerait que ces conditions réactionnelles ne soient pas adéquates pour des chloroénynes comportant un substituant donneur en *para*.

Du fait de leur très grande fragilité, les énamines sont seulement filtrées rapidement sur celite et utilisées telles quelles pour l'étape suivante.

4.3 Addition de l'énamine sur un accepteur de Michael.

4.3.1 Résultats antérieurs du laboratoire (L. Boissarie)

En s'appuyant sur les travaux de Willis et coll.,¹⁵¹ qui ont réalisé en un seul pot une amination puis une addition 1,4 sur un accepteur de Michael, notre équipe a testé la réactivité de l'énamine **87a** sur le 2-benzylidènemalonate de diméthyle **112a**. Après plusieurs tentatives, aucun produit d'addition n'a été observé, et seuls des produits de dégradation sont obtenus. (Schéma II-46).

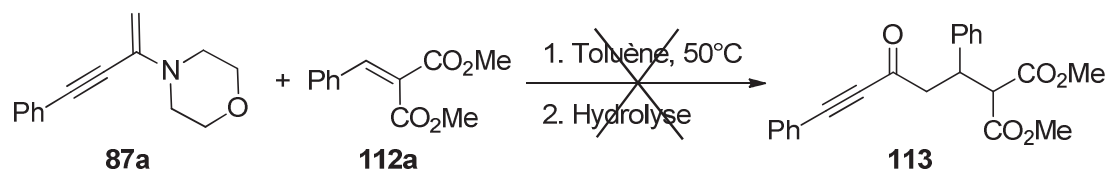


Schéma II-46 : tentative d'addition par la méthode de Willis

Devant cet échec, l'étude s'est orientée vers le (*E*)-2-cyano-3-phénylacrylate d'éthyle **114** qui est un accepteur de Michael plus réactif. Dans les mêmes conditions que précédemment, cette fois-ci, le produit d'addition et de cyclisation a été obtenu avec un rendement de 10%, accompagné de nombreux produits de dégradation. Ce produit cyclique proviendrait de l'addition de l'énolate, généré *in situ*, sur la triple liaison. Cette addition doit être favorisée par les répulsions stériques intramoléculaires qui poussent la molécule linéaire de départ vers une conformation pseudocyclique. En effet, le produit cyclohexanique devrait être favorisé par rapport à celui résultant d'une cyclisation 5-*exo*-dig du fait de la contrainte stérique induite par les substituants (Schéma II-47).

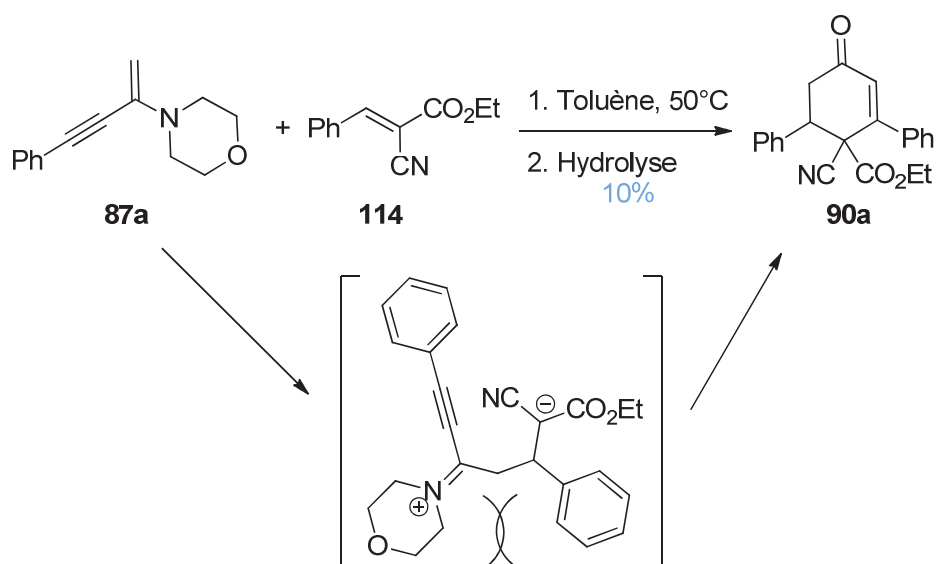


Schéma II-47 : obtention d'un produit cyclique

La structure du produit **90a** obtenu a pu être confirmée par comparaison avec les données spectrales d'un composé de structure voisine (**90b**¹⁵³) décrit dans la littérature. On peut noter que le déplacement chimique des protons vinyliques de **90a** et **90b** sont très proches. La même remarque peut être faite pour les nombres d'onde de la fonction cétone en infra-rouge de **90a** et de **90b** (Figure II-20).

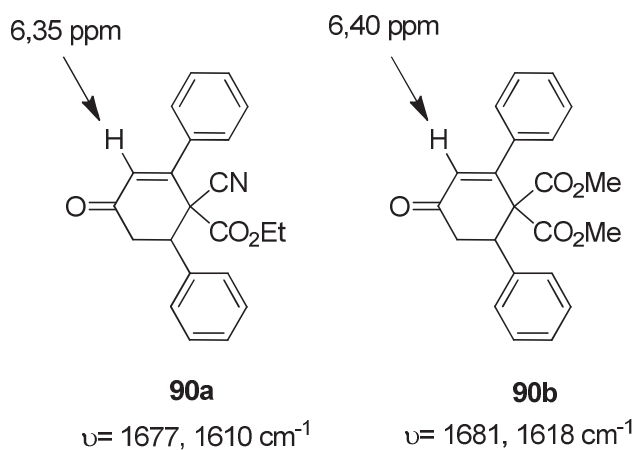


Figure II-20 : comparaison avec la littérature

4.3.2 Tentatives d'amélioration du rendement de la réaction de cyclisation

Par le passé, les travaux du laboratoire avaient montré que les meilleures conditions permettant d'obtenir **90c** nécessitaient l'emploi de 20 mol% de $\text{CuI}(\text{PPh}_3)_3$ en présence d'1,1 équivalent de méthanol dans le toluène à 60°C (Schéma II-48).

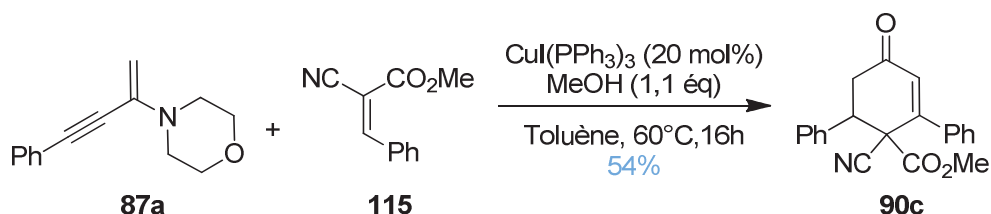


Schéma II-48 : résultat antérieur de l'addition-cyclisation

C'est en se basant sur le savoir-faire de notre équipe en matière de cyclisations métallo-catalysées (voir 6.4.5.1, p 103), qu'un sel de cuivre et du méthanol avaient été ajoutés afin d'observer l'effet sur le rendement de la réaction. Le méthanol sert à la protonolyse de l'intermédiaire vinyl-cuivre formé au cours de la réaction (Schéma II-49).

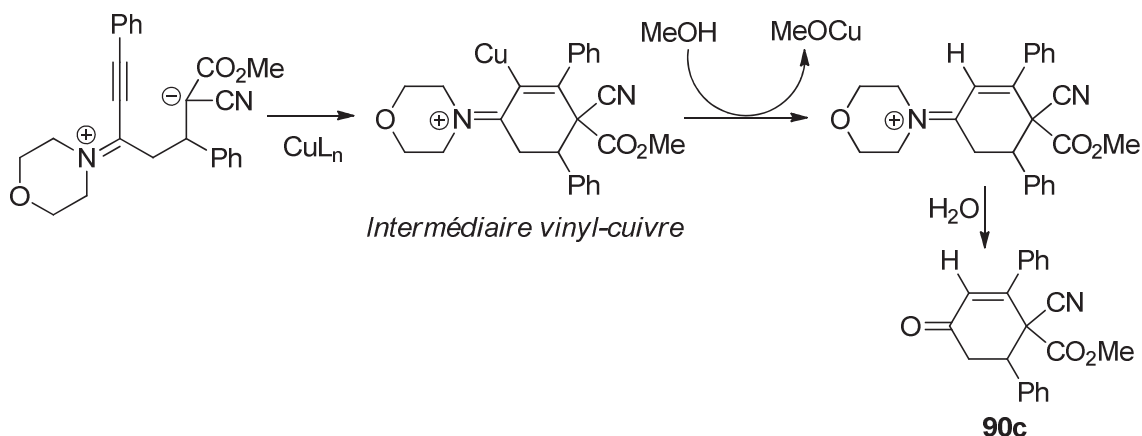


Schéma II-49 : cyclisation catalysée par le cuivre

Suite à ces résultats préliminaires, et dans le cadre de cette thèse, nous avons poursuivi l'étude en faisant varier différents paramètres pour améliorer le rendement de cette réaction. Quelles que soient les conditions utilisées (ajout de 2 équivalents d'énamine, changement de solvant, nature du ligand du complexe de cuivre, essais avec d'autres acides de Lewis), nous n'avons jamais pu améliorer le rendement de cette réaction (Tableau II-15).

Entrée	87a (éq)	115 (éq)	Conditions (éq)	Solvant	t (h)	T (°C)	Rdt ^a
1	1	1,3	CuI(PPh ₃) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	39%
2	2	1	CuI(PPh ₃) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	49%
3	2	1	CuI(PPh ₃) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	Toluène ^b	16h	t.a.	33%
4	2	1	CuI(PPh ₃) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	CH ₂ Cl ₂	16h	t.a.	19%
5	2	1	CuI(PPh ₃) ₃ (0,2) / <i>t</i> -BuOH (1,1)	CH ₂ Cl ₂	16h	t.a.	12%
6	2	1	CuI(PPh ₃) ₃ (0,5) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	18%
7	2	1	CuI(Pfuryl) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	19%
8	2	1	CuI(AsPh ₃) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	37%
9	2	1	AuCl ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	25%
10	2	1	Bi(OTf) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	17%
11	2	1	Sc(OTf) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	30%
12	2	1	Yb(OTf) ₃ (0,2) / MeOH (1,1)	THF	16h	t.a.	32%

Tableau II-15 : test de conditions expérimentales sur la réaction tandem
(^a : produit isolé ; ^b : toluène dégazé)

4.3.3 Formation de composés cycliques par une réaction à 3 partenaires

L'étude de la réaction à trois partenaires avait également été entreprise antérieurement dans notre équipe.

Afin d'assurer une plus grande propreté du milieu réactionnel, les réactifs avaient été ajoutés séquentiellement, de telle sorte que ceux nécessaires à l'étape de cyclisation ne soient ajoutés qu'une fois l'étape de couplage terminée (suivi par CCM). Soulignons que dans ce cas, le méthanol n'est pas rajouté dans le milieu réactionnel lors de la deuxième étape, car le couplage de la première étape entraîne la formation de *tertio*-butanol lui-même capable de protoner le vinyl-cuivre intermédiaire. Dans ces conditions, les meilleurs résultats sont présentés dans le Schéma II-50 montrant la présence d'un mélange de deux produits, dont le composé **91a** résultant de la déprotonation de l'iminium intermédiaire par le *t*-BuO⁻ généré *in situ*.

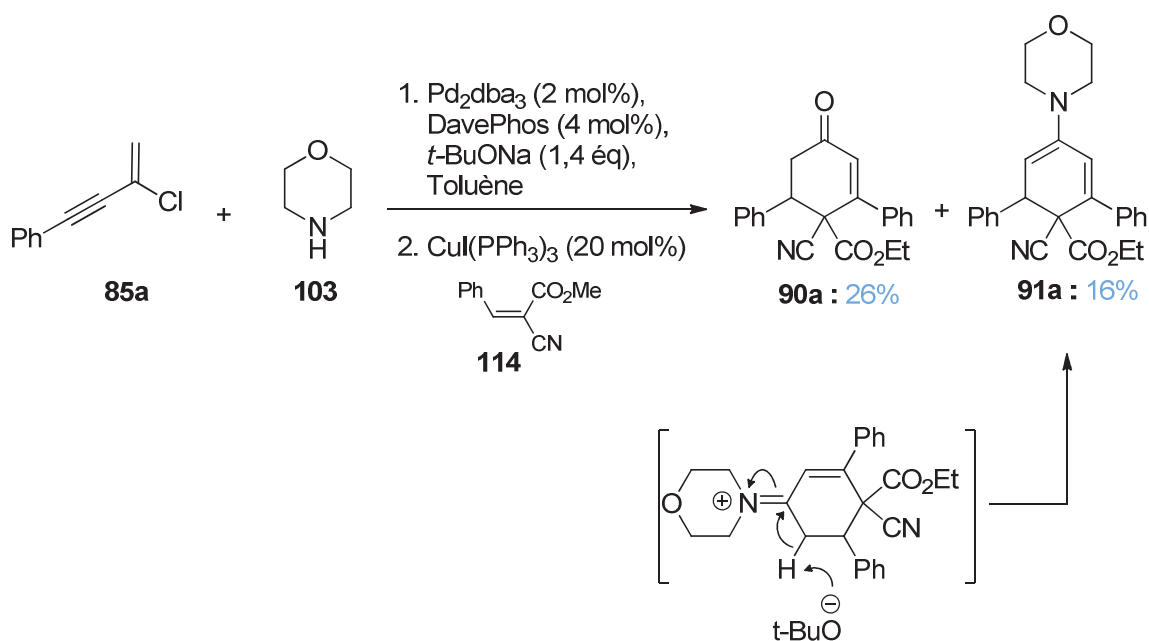


Schéma II-50 : résultats de la réaction multicomposants

Pour notre part, un seul essai de la version multicomposants sous irradiation micro-ondes a été effectué. Il nous a également conduit à un mélange de composé **90a** et **91a** dans un rapport 5 : 1, mais là encore avec un rendement relativement faible.

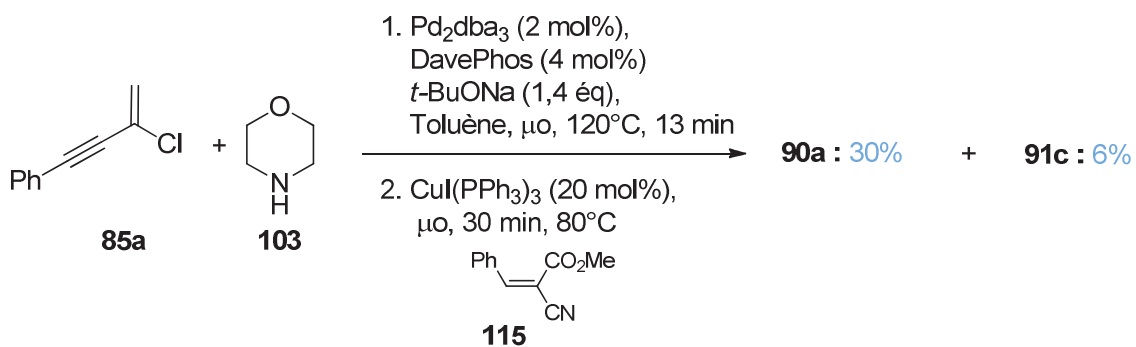


Schéma II-51 : résultat de la réaction multicomposants sous irradiation micro-ondes

4.4 **Conclusion et perspective**

Cette section consistait en l'étude d'une réaction tandem reposant sur une addition de Michael et une cyclisation cuprocatalysée, en utilisant un aminoényne et un accepteur de Michael. Le meilleur rendement en produit de cyclisation de la réaction en deux étapes est de 54%. La réaction multicomposants conduit au mélange de deux composés à hauteur de 42%.

Nous avons ensuite réalisé un grand nombre d'essais pour tenter d'améliorer le rendement de l'étape d'addition, mais aucune condition n'a permis d'y parvenir, probablement en raison de l'instabilité de l'énamine dans le milieu réactionnel. De plus, nous avons remarqué que l'amination des chloroénynes substitués en *para* était délicate, voire impossible. La difficulté d'orienter totalement la cyclisation vers une cétone ou une énamine cyclique est également une entrave à cette synthèse.

Devant les difficultés rencontrées, nous avons souhaité reprendre l'étude à partir d'une énamine plus stable, l'indole, qui peut en effet être considéré comme un système aromatique comportant une fonction énamine.

Utilisation de l'indole comme nucléophile

L'objectif de cette étude est de mettre en place une réaction multicomposants à partir d'une énamine stable, l'indole. L'autre intérêt de ce motif hétérocyclique est sa présence dans de nombreuses substances naturelles et des composés possédant des propriétés biologiques variées.

Cette méthode consisterait à combiner 3 composants en un seul pot mais de manière séquentielle pour accéder rapidement à deux familles de composés : les cyclopent[*b*]indoles et les pyrrolo[1,2-*a*]indoles par une simple inversion de l'ordre des réactions (Schéma II-52).

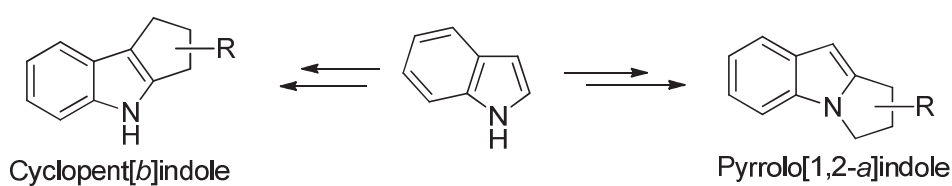


Schéma II-52

5 Aperçu bibliographique de l'indole dans des réactions multicomposants

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions multicomposants sont aujourd'hui devenues un outil important pour accéder, facilement et rapidement, à de nouvelles molécules, souvent hétérocycliques et hautement fonctionnalisées.

Bien que la fonctionnalisation du noyau indole soit fréquemment employée dans la synthèse de molécules biologiquement actives, les dérivés de l'indole sont peu utilisés comme partenaire dans des MCR. Dans cette partie, nous détaillerons un bref aperçu de la littérature décrivant les synthèses de systèmes hétérocycliques impliquant des dérivés indoliques comme partenaires d'une réaction multicomposants.

Ce paragraphe sera décomposé en deux parties : l'une montrant les cas où le système indolique intervient dans la réaction, l'autre montrant les cas où il est seulement spectateur.

5.1 Cas où le système indolique intervient dans la réaction

5.1.1 Réactions à partir de dérivés de la gramine

Les dérivés de la gramine sont préparés à partir d'un électrophile issu d'une réaction de Mannich mettant en jeu une amine, un aldéhyde, et un dérivé indolique comme nucléophile. En raison de leur instabilité, elles sont utilisées comme intermédiaire pour la synthèse de molécules plus complexes telles que les β -carbolines, carbazoles ou les alcaloïdes indoliques.¹⁵⁴

Le groupe de Levy a élaboré une MCR exploitant l'instabilité thermique du dérivé de la gramine **119** pour générer *in situ* l'indole 2,3-quinodiméthane **121** qui est ensuite engagé dans une réaction de Diels-Alder pour conduire au composé **122** avec rendement de 74%. Cette synthèse a nécessité un mélange équimolaire de 2-indolylacétate **116**, de benzaldéhyde **117** et de *N*-méthylmaléimide **118**¹⁵⁵ (Schéma II-53).

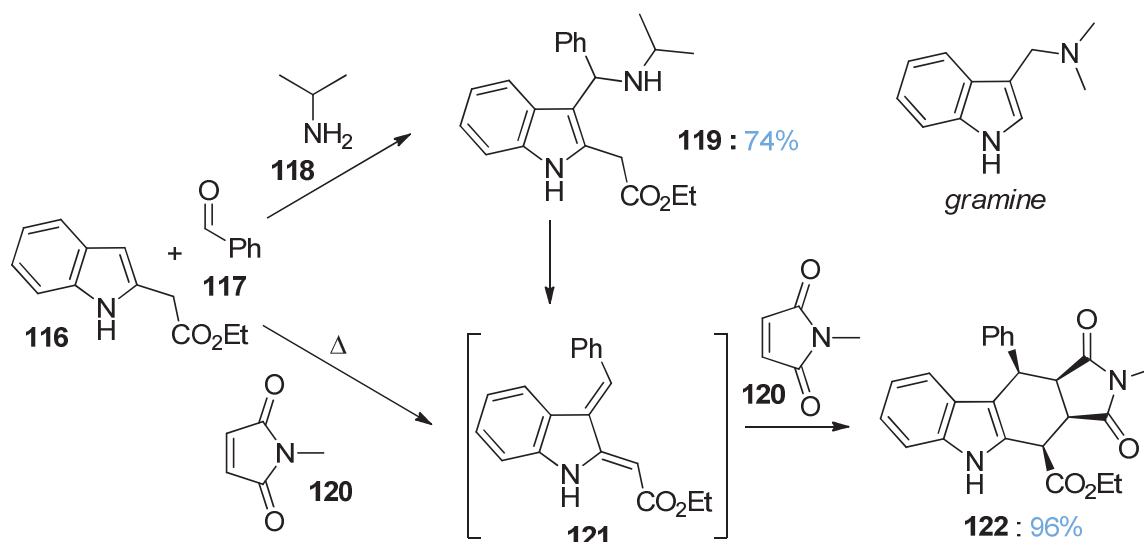


Schéma II-53 : synthèse du 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole 122

Markó *et al.* ont développé un procédé hautement chimio- et diastéréosélectif qui permet de contrôler quatre centres chiraux en une étape. Dans un même pot, l'addition de l'acroléine **59** sur la gramine substituée **123** en présence de 5 mol% de DBU conduit à un β -aminoaldéhyde **124** instable, qui est ensuite engagé avec **125**, en présence de *t*-BuOK pour donner l'intermédiaire **126**. L'ajout d'une quantité catalytique de *t*-BuOK dans le milieu entraîne une polycyclisation anionique séquentielle pour enfin donner le composé tétracyclique **127**¹⁵⁶ (Schéma II-54).

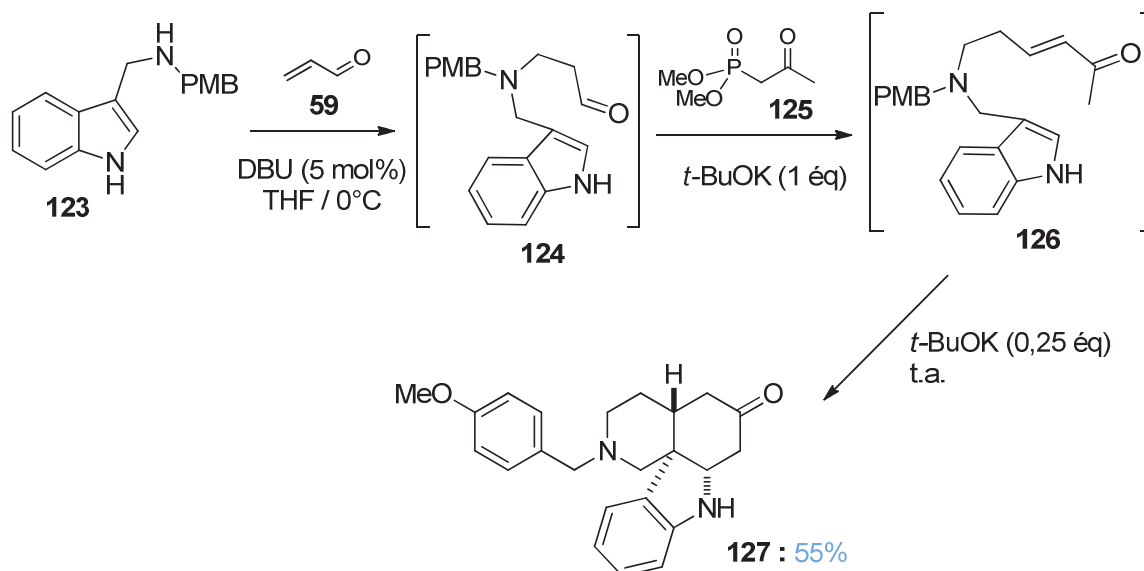


Schéma II-54 : synthèse du composé tétracyclique 127

5.1.2 Réaction sous haute pression

Le groupe de Chataigner a élaboré une méthode sous haute pression permettant d'effectuer des cycloadditions [4+2]/[3+2] en une étape avec des hétérocycles appauvris en électrons par un groupement nitro.¹⁵⁷ Le 3-nitroindole **128** est effectivement engagé en présence d'un éther d'énol **129** et d'un acrylate **130** sous haute pression, pendant 24h, à température ambiante, pour conduire au nitroacétale **131** avec de bons rendements et une bonne sélectivité (Schéma II-55).

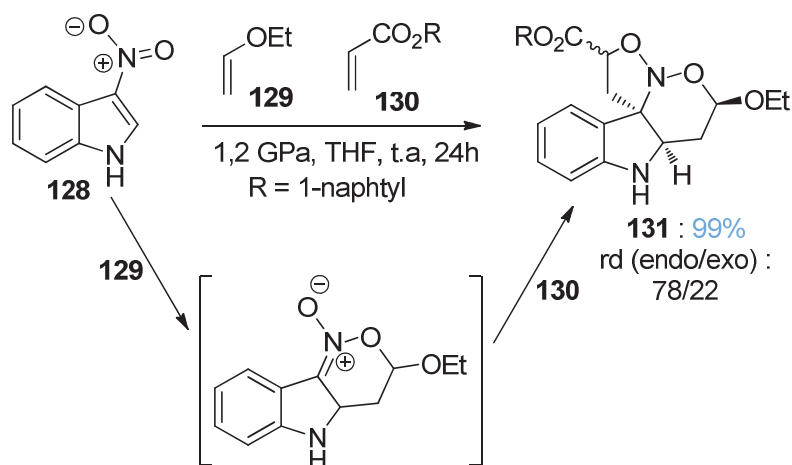


Schéma II-55 : réaction sous haute pression

5.2 Cas où le système indolique est spectateur

5.2.1 Réaction à partir de l'acide de Meldrum **132**

Yonemitsu et ses collaborateurs ont développé, en 1978, une réaction multicomposants mettant en jeu un acide de Meldrum **132**, l'indole **1** et différents aldéhydes.¹⁵⁸ Cette méthode a notamment été reprise par l'équipe de Laronze pour la synthèse du composé (+)-**136** précurseur d'analogues de tryptophane possédant des activités pharmacologiques et antitumorales.¹⁵⁹ L'addition de l'indole sur l'adduit issu de la condensation de l'acide de Meldrum **132** et d'un aldéhyde chiral **133**, conduit au produit **134** avec un excellent rendement (75%). Le traitement acide de ce dernier a engendré une étape de déprotection puis de cyclisation et a conduit au produit **135** avec un rendement de 83% (Schéma II-56).

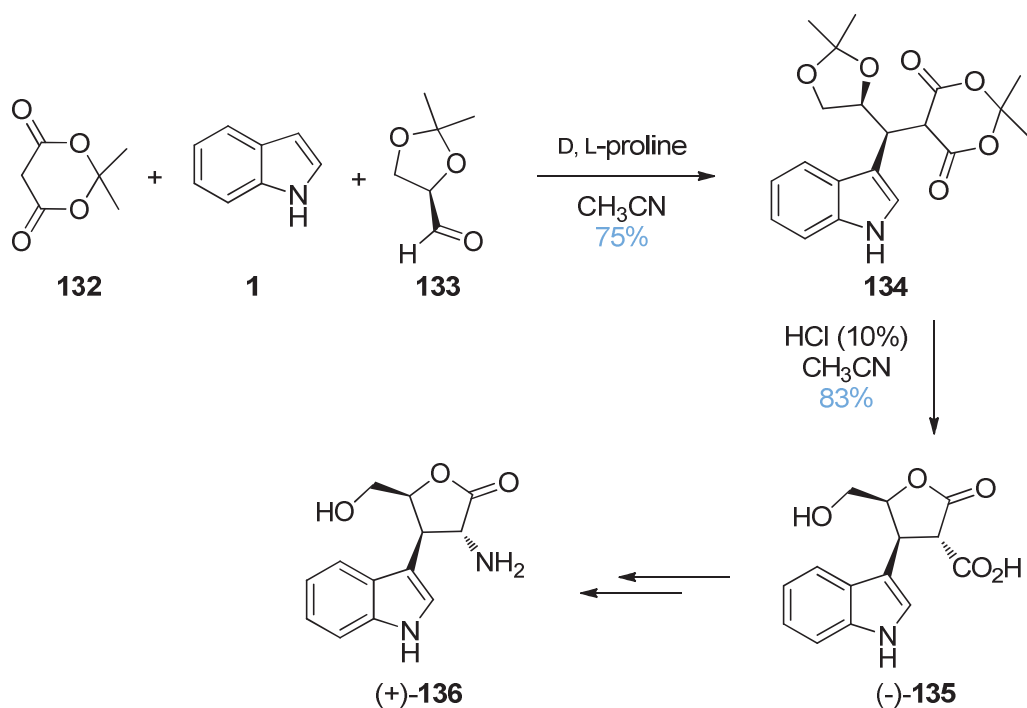


Schéma II-56 : synthèse de dihydrofuran-2-ones

5.2.2 Réaction à partir de 3-cyanoacétyle indole **137**

L'équipe de Ji a mis au point en 2007 une méthode monotope mettant en jeu le dérivé indolique **137**, un aldéhyde aromatique **138** et un isonitrile d'alkyle **139** dans l'éthanol qui permet d'obtenir, en une seule opération, des structures de type 3-(2-furanyl)indole **140** avec de très bons rendements.¹⁶⁰ Selon les auteurs, cette méthodologie, simple et facile à réaliser, passe par l'intermédiaire issu de la condensation de Knoevenagel suivi, soit d'une cycloaddition [1+4], soit d'une addition de type Michael avec l'isonitrile **139** pour conduire au produit cyclisé qui s'isomérisse pour donner **140** (Schéma II-57).

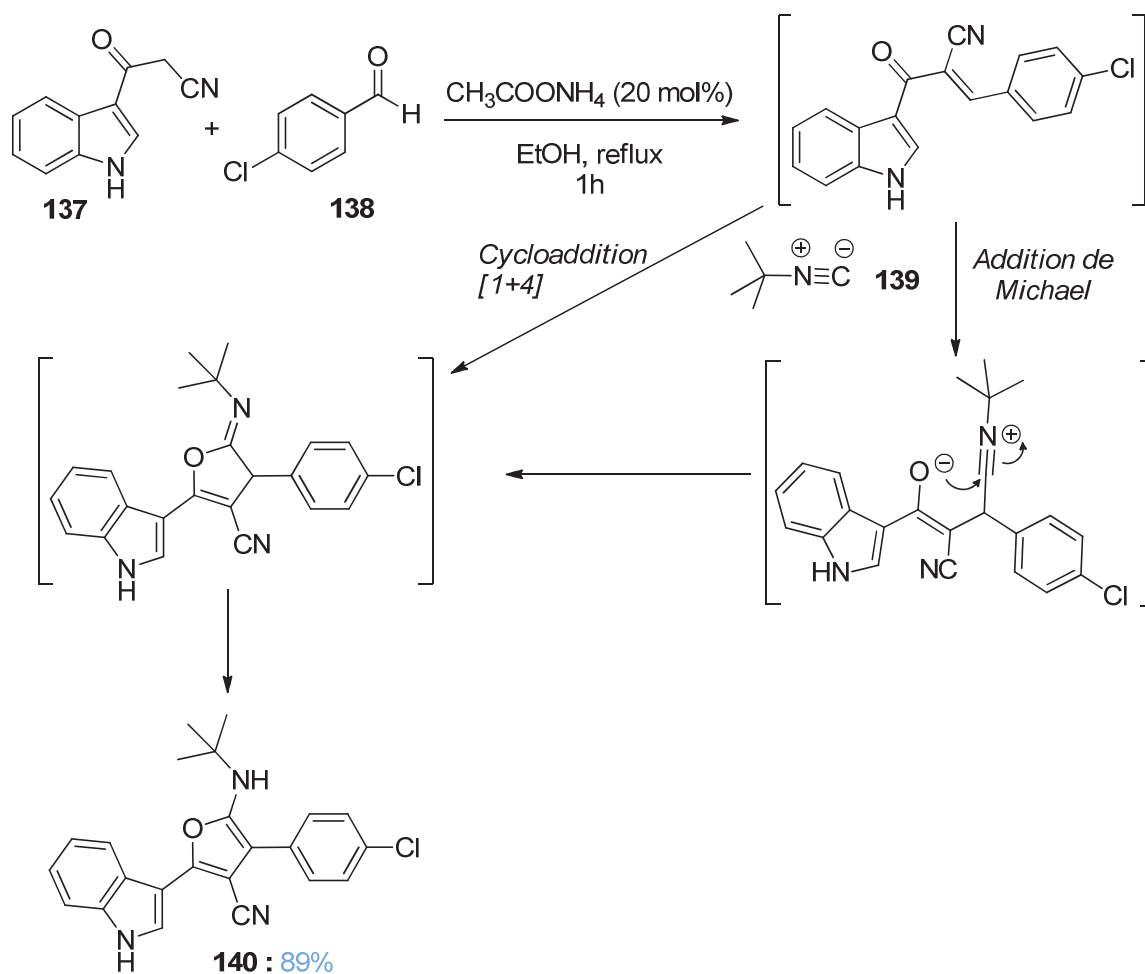


Schéma II-57 : réaction de Ji (2007)

La même équipe a repris ce processus en remplaçant l'isonitrile **139** par la 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5-amine **141** en vue de l'obtention de composés **142** ayant un squelette pyrazolo[3,4-*b*]pyridine possédant des activités biologiques¹⁶¹ (Schéma II-58).

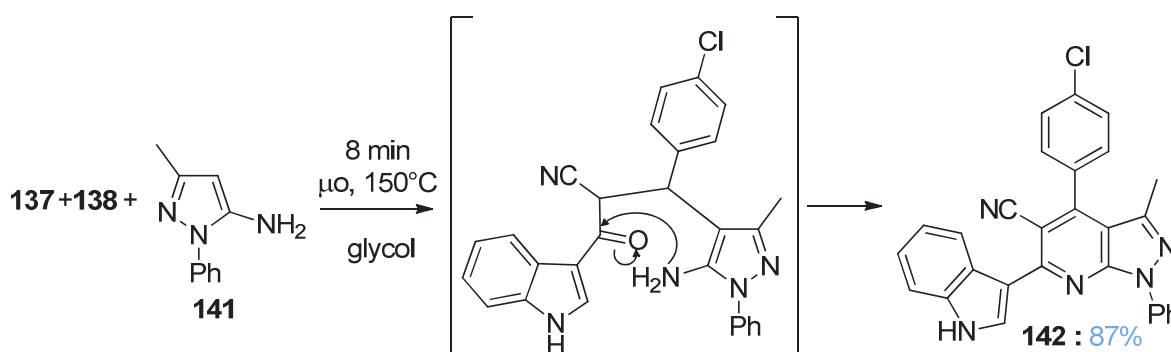
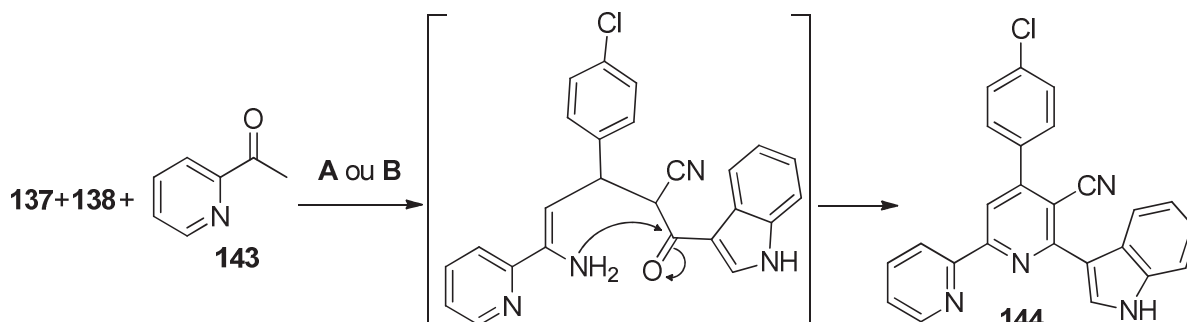


Schéma II-58 : réaction de Ji (2008)

Les équipes de Ji ¹⁶² et de Perumal ¹⁶³ ont publié simultanément une synthèse d'une pyridine tétrasubstituée **144** dans des conditions semblables à partir de la méthodologie de Ji. ¹⁶¹ En effet, l'isonitrile **139** est remplacé cette fois-ci par la 2-acétylpyridine **143**, qui est ensuite transformée en une énamine plus réactive en présence d'acétate d'ammonium (Schéma II-59).



A (Ji) : 1. NH₄OAc, *n*-BuOH, 100°C, 5h ; 2. DDQ ; **95%** (sur 2 étapes)
B (Perumal) : NH₄OAc, μ o, 120°C, 16 min ; **81%**

Schéma II-59 : synthèse de pyridines tétrasubstituées

5.2.3 Réaction en cascade de Ugi puis de Pictet-Spengler

Dömling *et al.* ¹⁶⁴ ont décrit la synthèse de molécules polycycliques en deux étapes : la première est une MCR de type Ugi engageant trois ou quatre composants et la seconde est une cyclisation intramoléculaire appliquant la méthode de Pictet-Spengler. La réaction met en jeu le 3-isonitrile indole **145**, un aldéhyde **146**, un acide carboxylique **147** et une amine primaire **148** pour conduire au composé **149**. Après avoir protégé l'indole, **150** est ensuite dissous dans l'acide formique, puis chauffé à 60°C pendant 2h afin d'obtenir le produit de cyclisation **151** (Schéma II-60). Dömling a également montré qu'il était possible d'effectuer la réaction avec 3 composants, avec l'un des partenaires comportant à la fois un aldéhyde ou une cétone, et un acide carboxylique. ¹⁶⁵

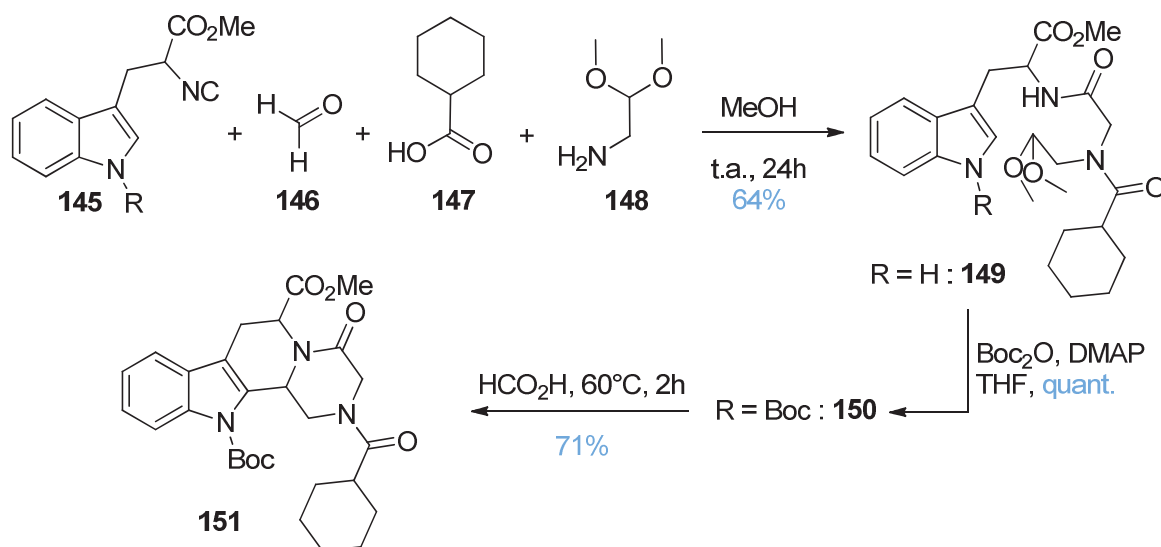


Schéma II-60 : réaction de Dömling (2009)

5.2.4 Réaction à partir d'une isoquinoléine activée

L'équipe de Yadav a développé une réaction multicomposants dans laquelle l'isoquinoléine **152** s'additionne sur l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (DMAD) **153**. L'intermédiaire formé subit ensuite l'attaque de l'indole **1**, à température ambiante, sans catalyseur, permettant d'accéder au composé indolyl-dihydroisoquinoléine **154** avec un rendement de 90%¹⁶⁶ (Schéma II-61).

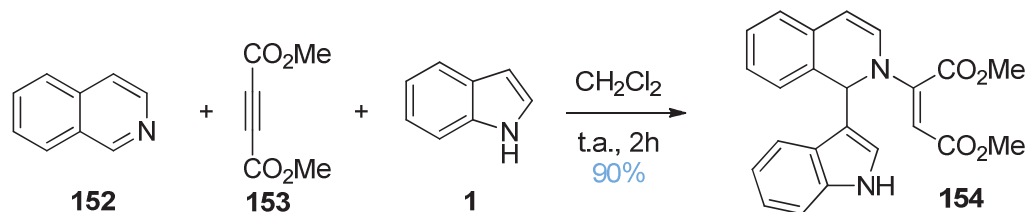


Schéma II-61 : réaction de Yadav (2008)

5.2.5 Réaction organocatalysée

La réaction énantiosélective, développée par Enders,¹⁶⁷ a permis de créer quatre liaisons en une seule opération avec quatre partenaires de départ : l'indole **1**, deux molécules d'acroléine **59** et un nitroalcène **155**. La proline chirale **66** permet de catalyser la réaction en activant 2 molécules d'acroléine **59** sous forme d'iminium (Schéma II-62).

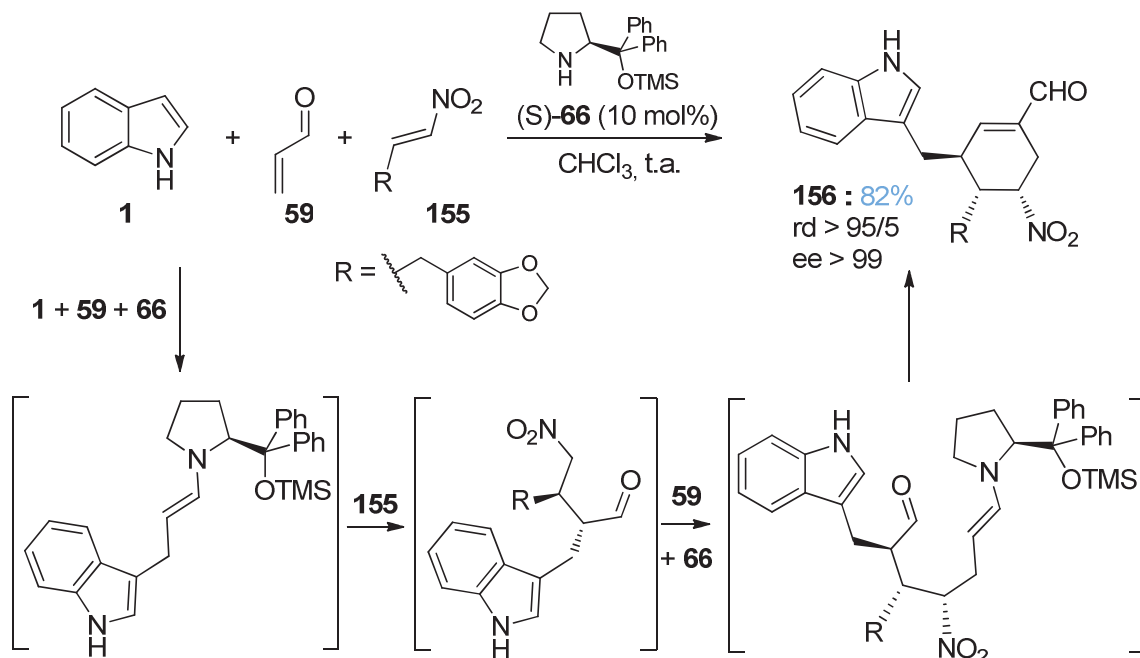


Schéma II-62 : réaction organocatalysée d'Enders (2010)

(Friedel-Crafts/Michael/ Michael/ condensation aldolique)

5.2.6 Réaction de condensation aldolique puis alkylation de Friedel-Crafts

Très récemment, Wu et Peng ont développé une réaction multicomposants séquentielle où ils génèrent *in situ* l'accepteur de Michael par une condensation de Knoevenagel. L'ajout différé de l'indole leur permet d'obtenir les composés de type **159** avec de bons rendements dans la plupart des cas¹¹³ (Schéma II-63).

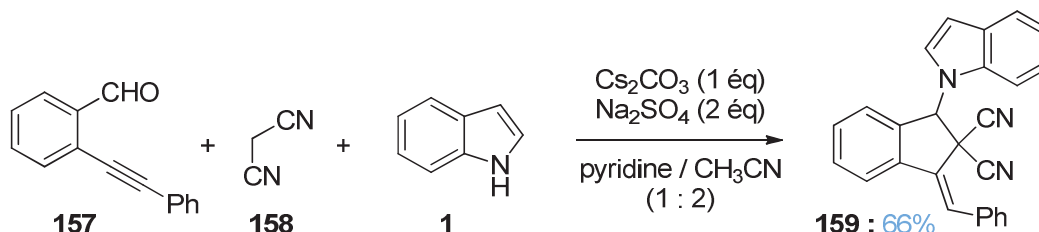


Schéma II-63 : réaction de Wu et Peng (2010)

5.2.7 Réaction en phase solide

Enfin, l'équipe de Bruyan a développé une réaction à 3 partenaires en phase solide. Cette réaction a permis d'alkyler l'indole en position 3 par l'accepteur de Michael **161** synthétisé *in situ*. En effet, un mélange équimolaire d'indole **1**, de benzaldéhyde **117** et d'acide *N,N*-diméthylbarbiturique **160** a été chauffé à 95°C pendant 15 minutes en l'absence de solvant pour conduire après traitement aux produits d'alkylation **162** et **164**. Le produit minoritaire **164** provient de l'addition de l'indole sur le composé intermédiaire **163** issu de l'élimination de l'acide barbiturique **160** du composé **162**¹⁶⁸ (Schéma II-64).

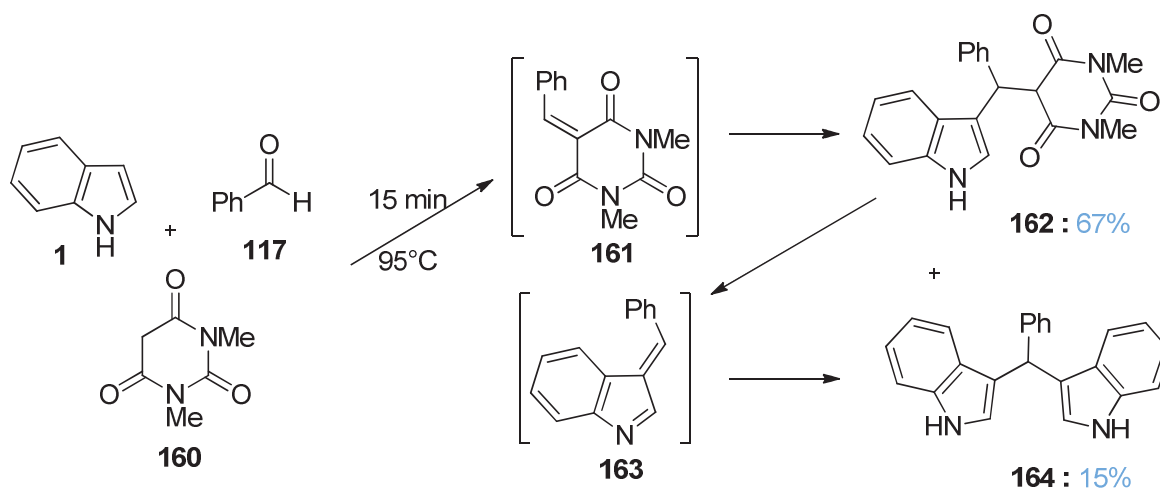


Schéma II-64 : réaction de Bruyan (2007)

Après avoir décrit un aperçu de la littérature concernant les réactions multicomposants ayant un dérivé de l'indole comme partenaire, nous verrons dans la partie suivante comment nous avons développé deux nouvelles réactions à trois composants impliquant notamment le 2-iodoindole.

6 Synthèse sélective de pyrrolo[1,2-*a*]indoles et de cyclopent[*b*]indoles mettant en jeu des réactions multicomposants

Les structures pyrrolo[1,2-*a*]indole et cyclopent[*b*]indole sont présentes dans de nombreux produits naturels et possèdent des activités biologiques variées. Nous allons voir dans les paragraphes suivant par quelle stratégie et par quels moyens nous avons mis en œuvre la construction de ces hétérocycles tricycliques.

6.1 Introduction

L'objectif de notre étude a été de développer deux nouvelles réactions multicomposants à partir du 2-iodoindole, afin d'accéder aux structures cyclopent[*b*]indole et pyrrolo[1,2-*a*]indole (Schéma II-65).

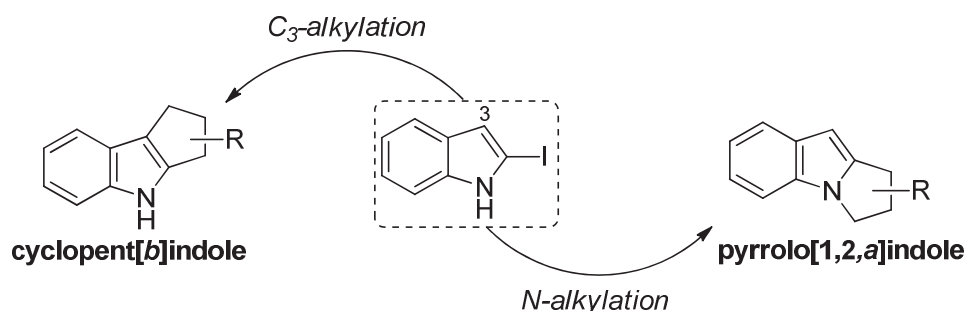


Schéma II-65 : orientation des alkylations

La stratégie envisagée consiste à mettre en place deux réactions multicomposants qui permettrait de combiner en une seule opération synthétique mais de manière séquentielle le 2-iodoindole, un alcyne vrai ainsi qu'un accepteur de Michael trisubstitué dans un ordre prédéterminé (Schéma II-66). Trois types de réactions seraient impliquées : une étape de couplage de type Sonogashira, une addition conjuguée sur une oléfine diactivée et une cyclisation. Par une simple inversion de l'ordre des réactions, nous devrions ainsi créer trois liaisons en un seul pot et accéder aux deux familles de dérivés indoliques.

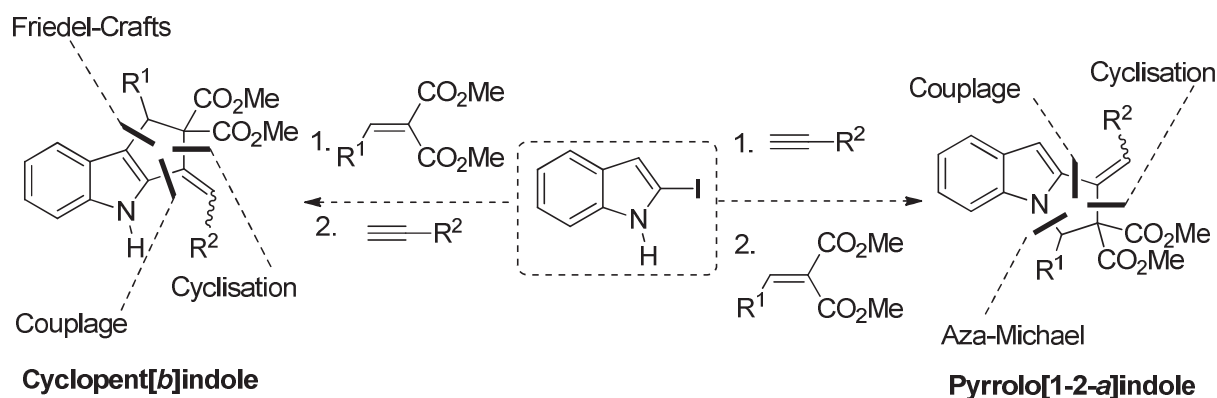


Schéma II-66 : stratégie envisagée

Nous présenterons tout d'abord une courte bibliographie concernant les synthèses de cyclopent[b]indole et pyrrolo[1,2-a]indole.

6.2 Synthèse de cyclopent[b]indole et pyrrolo[1,2-a]indole de la littérature

Ces structures tricycliques (Figure II-21) sont présentes dans de nombreux produits naturels et possèdent des propriétés biologiques intéressantes et variées. Plusieurs méthodes ont été développées dans la littérature pour atteindre ces systèmes tricycliques. Nous présenterons ci-dessous certains de ces travaux ainsi que des exemples de produits naturels.

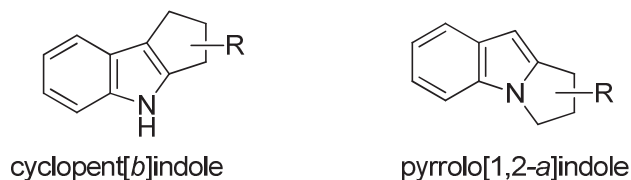


Figure II-21 : structures tricycliques

La structure cyclopent[b]indole est présente dans de nombreux alcaloïdes indoliques telles que les mycotoxines comme la paxilline **165**, les lolitremes, penitremes, janthitremes ainsi que la paspaline.¹⁶⁹ On rencontre également ce motif dans le yuehchukene **166**,¹⁷⁰ un alcaloïde monoterpénique isolé de racines de *Murraya paniculata*, mais également dans un antagoniste du récepteur de la prostaglandine D₂ (PGD₂) communément impliquée dans diverses allergies¹⁷¹ ou dans l'aziridinil quinone **167** un agent antitumoral¹⁷² (Figure II-22).

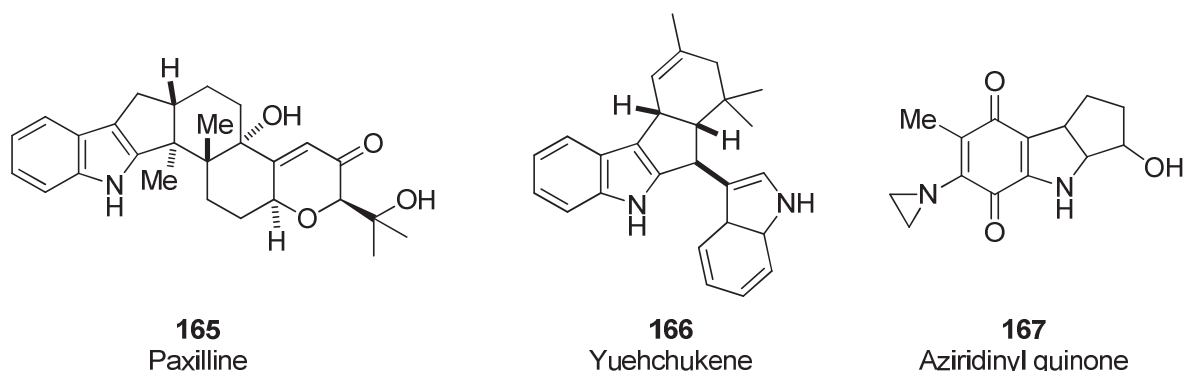


Figure II-22 : exemples de produits actifs de type cyclopent[b]indole

Parmi les synthèses développées dans la littérature,¹⁷³ on peut notamment citer les travaux de Stoltz¹⁷⁴ qui a étudié une réaction de Fujiwara-Moritani palladocatalysée. Une version asymétrique de cette réaction a été développée par la suite par le groupe d'Oestreich en utilisant des ligands composés de pyridine (PyOx) ou de nicotinate (NicOx) et d'un noyau oxazoline apportant la chiralité donnant toutefois des excès énantiomériques moyens (au mieux 55%)^{175, 176} (Schéma II-67).

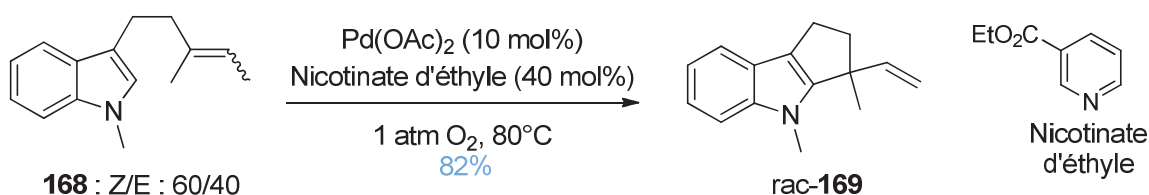


Schéma II-67 : travaux d'Oestreich

Se basant sur des travaux antérieurs de Kerr^{177, 178}, l'équipe d'Ila¹⁷⁹ a réalisé en 2006, une cyclopenta[b]annulation d'indole **1** en présence d'arylcyclopropylcétones **170** (Schéma II-68).

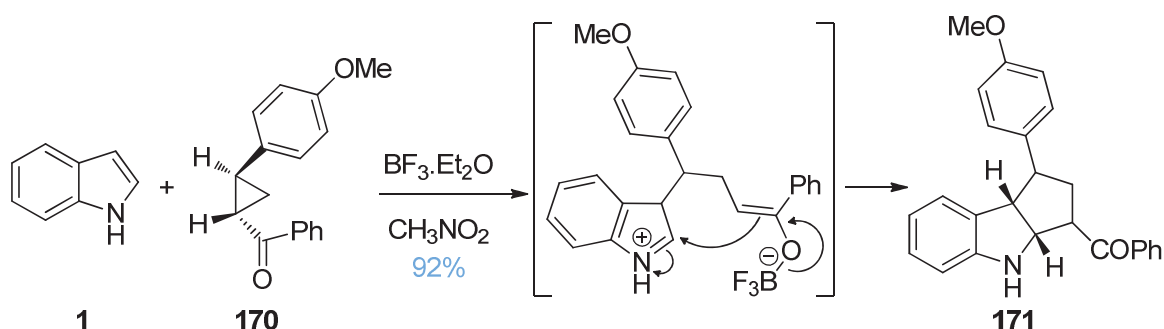


Schéma II-68 : travaux d'Ila

Une autre stratégie a été étudiée par l'équipe de Banwell. Celle-ci consiste en un couplage de type Ullmann entre une iodocyclopenténone **172** et le 2-iodonitrobenzène, suivi d'une réaction de cyclisation après réduction de la fonction nitro par hydrogénation catalytique¹⁸⁰ (Schéma II-69).

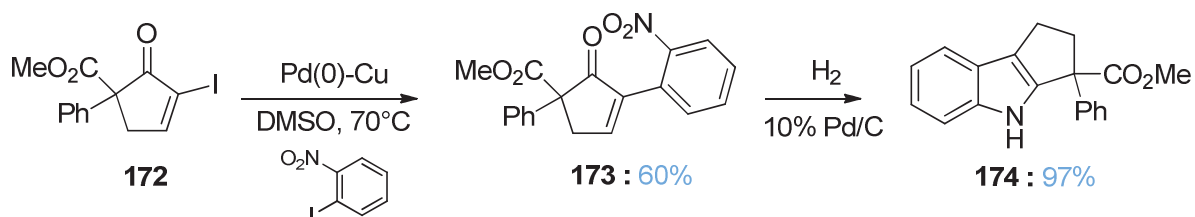


Schéma II-69 : travaux de Banwell

Pour sa part, la structure tricyclique pyrrolo[1,2-*a*]indole est répandue dans de nombreux produits naturels et a entraîné beaucoup d'intérêt du fait des propriétés biologiques importantes qu'elle possède.¹⁸¹⁻¹⁸⁶ Parmi les exemples représentatifs, on peut citer les composés issus de la famille des mitomycins (**175**),¹⁸² qui sont des agents antitumoraux très actifs, la yuremamine **176**, un phytoindole isolé récemment de *Mimosa hostilis* qui possède des propriétés hallucinogènes et psychoactives,^{111, 186} et les flinderoles A-C (**177**) isolés en 2008 qui sont des alcaloïdes bisindoliques actifs contre la malaria¹⁸⁵ (Figure II-23).

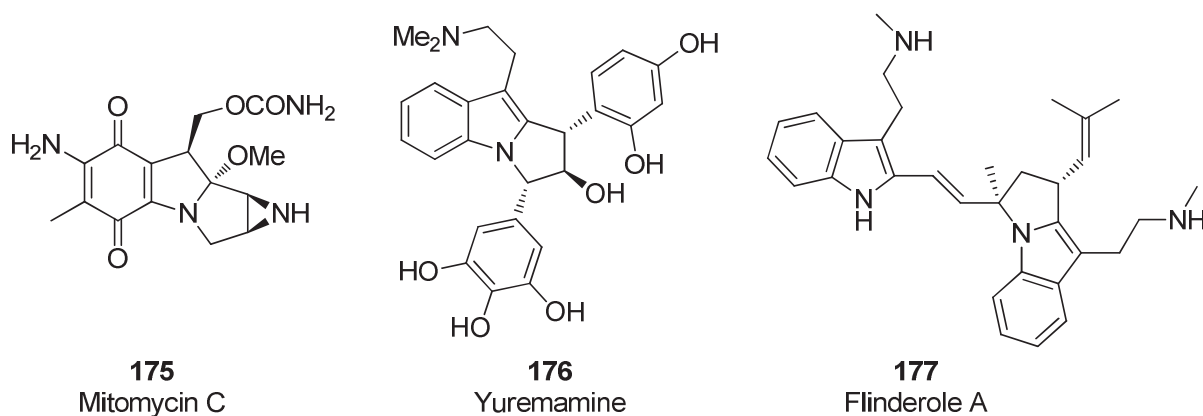


Figure II-23 : exemples de produits naturels de type pyrrolo[1,2-*a*]indole

De nombreuses approches synthétiques vers ce squelette ont été développées, notamment des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires ou de type hétéro-Diels-Alder,^{187, 188} des réactions de cyclisations radicalaires,¹⁸⁹⁻¹⁹² une alkylation intramoléculaire¹⁹³ et d'autres méthodes.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

Ces hétérocycles ont également pu être obtenus par des méthodes impliquant une réaction catalysée par un métal de transition.¹⁹⁷⁻²⁰¹ Par exemple une réaction de type Buchwald-Hartwig

entre une pyrrolidine et un triflate arylique (**178**) a permis d'accéder à la structure **179** avec toutefois un rendement moyen²⁰² (Schéma II-70).

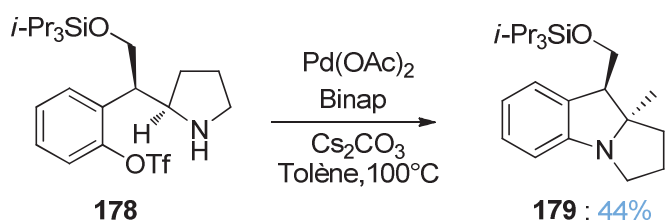


Schéma II-70 : cyclisation par la réaction de Buchwald-Hartwig

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I (p 48), une stratégie basée sur une réaction d'aza-Michael d'un dérivé du 2-carbaldéhydeindole **80** sur une acroléine β -substituée **81** suivie d'une aldolisation intramoléculaire en présence d'un organocatalyseur chiral **66** a permis de synthétiser en une seule étape les dérivés **82** avec de bons rendements et excès énantiomériques^{111, 112} (Schéma II-71).

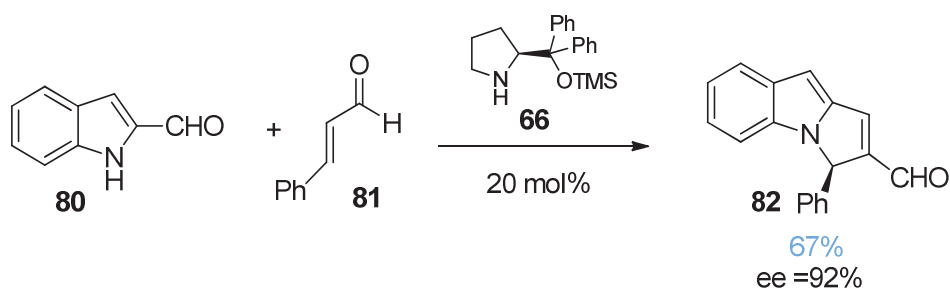


Schéma II-71 : synthèse asymétrique par organocatalyse

Bien que de nombreuses méthodes aient été étudiées afin de former ces systèmes tricycliques, le développement de nouvelles méthodologies en peu d'étapes est nécessaire devant l'intérêt biologique de telles molécules.

Après avoir présenté les différentes méthodes de préparation du 2-iodoindole, nous développerons les deux MCR envisagées dans deux sections distinctes.

6.3 Synthèse du 2-iodoindole

Pour débiter notre étude, nous avons préparé un des trois réactifs de départ commun aux deux stratégies à savoir, le 2-iodoindole. Plusieurs méthodes ont été étudiées pour halogéner la position 2 de l'indole ayant le groupement amino libre ou protégé.

6.3.1 D'après Bergman et Venemalm

Du fait de son caractère nucléophile marqué, comme nous l'avons vu précédemment, la position 3 de l'indole libre est généralement celle qui est préférentiellement substituée. C'est pourquoi Katritzky a mis au point une méthode de substitution du carbone C₂ de l'indole avec divers électrophiles.²⁰³ Bergman et Venemalm ont repris cette méthode pour halogéner cette position.²⁰⁴ Dans un premier temps, le *N*-lithioindole obtenu par addition de *n*-butyllithium sur l'indole, réagit sur une molécule de CO₂ afin de conduire à un indole *N*-protégé par un carboxylate de lithium. Ce groupement *ortho*-directeur permet d'effectuer, dans un deuxième temps, la lithiation afin d'accéder au 2-lithioindole **180** intermédiaire qui est ensuite piégé par un électrophile halogéné permettant l'accès aux 2-halogéno-indoles **181** avec de très bons rendements. Les dérivés iodé, bromé et chloré ont pu être synthétisés à l'échelle de plusieurs grammes (Schéma II-72).

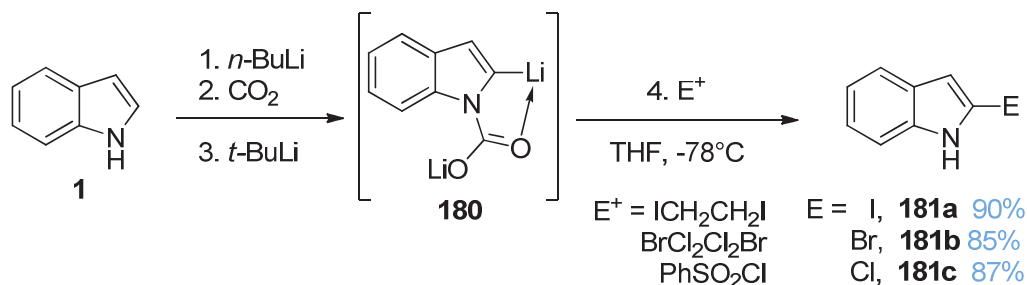
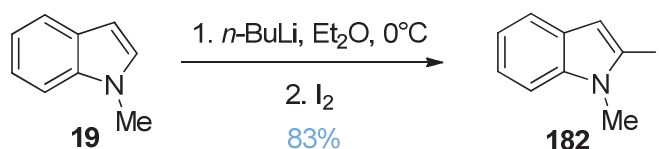


Schéma II-72 : préparation des 2-halogéno-indoles **181**

6.3.2 D'après Bergman et Eklund sur le *N*-méthylindole 19

Nous avons également préparé le 2-iodo-*N*-méthylindole **182** en utilisant la méthode de Bergman et Eklund²⁰⁵ en vue de tester la réactivité de celui-ci lors des réactions de couplages et d'alkylations envisagées. Comme décrit précédemment, le 2-lithio-*N*-méthylindole, résultant de l'addition de *n*-butyllithium sur l'indole, est piégé par de l'iode afin de conduire au produit attendu **182** avec un très bon rendement (Schéma II-73).

Schéma II-73 : halogénéation du *N*-méthylindole **182**

6.3.3 D'après Ketcha sur le 1-(phénylsulfonyl)indole **8**

Nous avons aussi synthétisé les 2-halogéno-*N*-phénylsulfonylindoles **183** afin de tester leur réactivité lorsque l'azote est protégé par un groupe sulfonyle. Pour cela, l'indole a été mis en présence d'hydruure de sodium et de chlorure de phénylsulfonyle dans le THF pour conduire au produit protégé **8** avec un excellent rendement.²⁰⁶ Puis, l'étape d'halogénéation a été effectuée selon la méthode décrite par Ketcha²⁰⁷ employant le LDA comme base et un électrophile adéquat pour donner **183** avec de bons rendements. Il est à noter qu'il est également possible de déprotéger ce dernier en milieu basique pour obtenir les 2-halogénoindoles **181**,²⁰⁸ mais les résultats restent décevants (Schéma II-74).

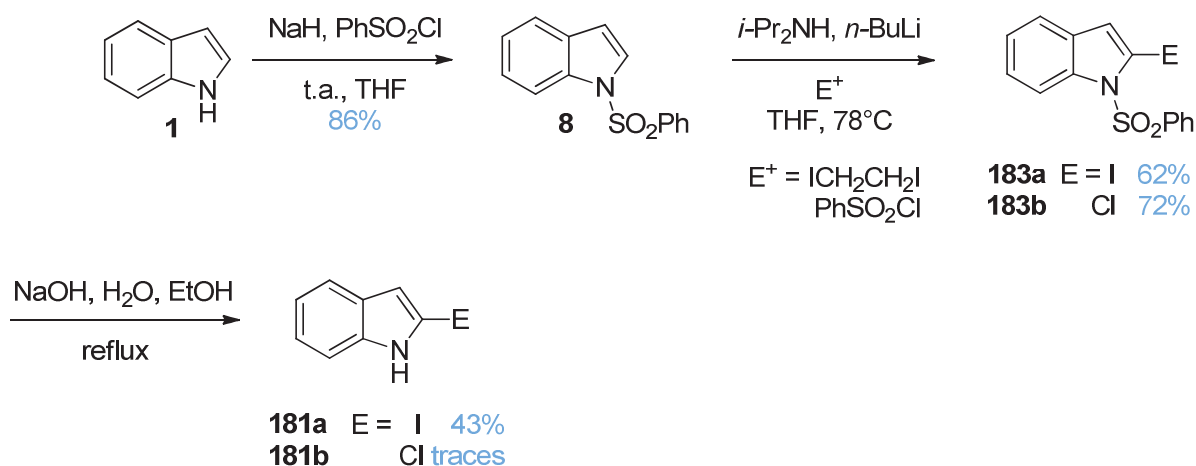


Schéma II-74 : synthèse du 2-iodoindole par un intermédiaire indolique protégé

La synthèse du 2-iodoindole **181a** par cette méthode n'est pas envisageable puisqu'on obtient un faible rendement global autour de 20% en 3 étapes.

6.4 Synthèse de cyclopent[b]indoles

L'objectif de cette étude consistera à développer une réaction multicomposants (notée **C₃-MCR**) comprenant une alkylation de type Friedel-Crafts en C₃, puis une réaction de couplage avec un alcyne vrai sur la position C₂, et enfin une étape de cyclisation devrait nous fournir les cyclopent[b]indoles (Schéma II-75).

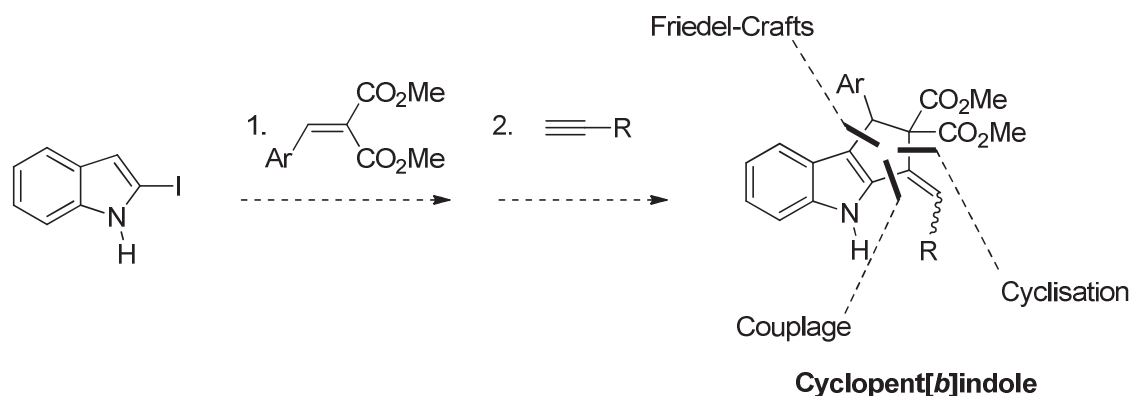


Schéma II-75 : stratégie de synthèse de cyclopent[b]indoles

Pour cela, nous avons tout d'abord étudié la faisabilité de chacune des étapes séparément.

6.4.1 Optimisation de l'alkylation de Friedel-Crafts

En premier lieu, nous avons étudié l'alkylation de Friedel-Crafts du 2-iodoindole **181a** en présence de l'oléfine diactivée **112a**.

Dans le chapitre I, nous avons pu nous rendre compte qu'il existait de nombreuses conditions employées sur l'indole, mais à notre connaissance, il n'existe qu'un seul exemple recensé dans la littérature d'addition conjuguée du 2-iodoindole sur la méthyl vinyl cétone catalysée par le chlorure d'indium (Schéma II-76). En effet, Kobayashi et ses collaborateurs²³ ont employé cette réaction dans les premières étapes de la synthèse totale des (±)-debromoflustramine B **15** et E **16** et (±)-debromoflustramide B **17** (Figure I-8 p 30).

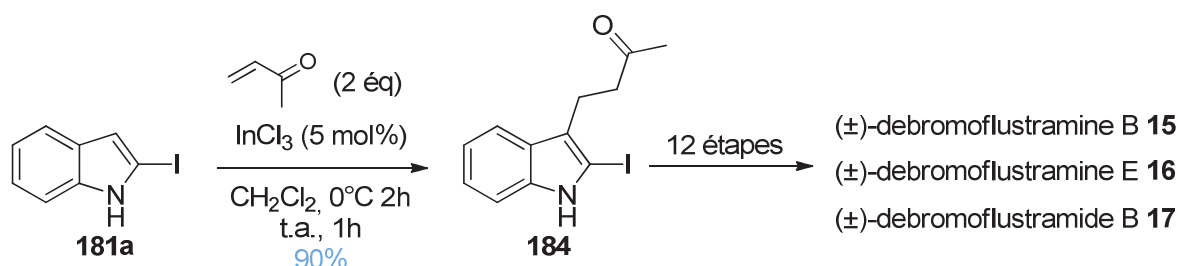
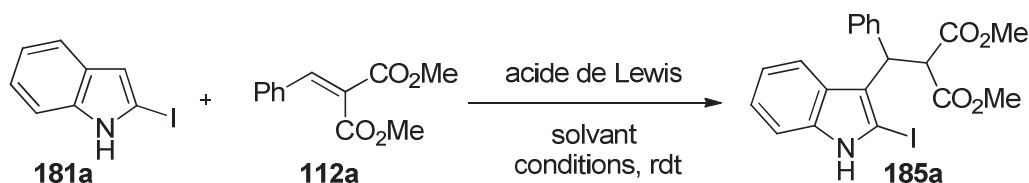


Schéma II-76 : addition du 2-iodoindole **181a** sur la méthyl vinyl cétone

Les effets électroniques donneurs de l'atome d'iode en position 2 doivent probablement renforcer la nucléophilie de la position 3 de l'indole et ainsi favoriser l'alkylation de Friedel-Crafts dans cette même position.

Au vu de ce résultat et des nombreux exemples de la littérature, nous avons choisi de tester diverses conditions d'alkylation du 2-iodoindole **181a** dans la position C₃ sur l'accepteur de Michael **112a**. Le Tableau II-16 récapitule les essais effectués en présence d'acide de Lewis et le Tableau II-17 présente ceux réalisés en milieu basique.

• Alkylation de Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis



Entrée	Acide de Lewis (éq)	Solvant (M)	Conditions	Rdt ^a / Conv.
1	InCl ₃ (0,1)	CH ₂ Cl ₂ (0,4)	t.a., 24h	- / - ^b
2	ZrCl ₄ (0,04)	CH ₂ Cl ₂ (2)	t.a., 24h	- / - ^b
3	In(OTf) ₃ (0,2)	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	- / 7%
4		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	32% /
5	Cu(OTf) ₂ (0,2)	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	t.a., 48h puis 35°C 3j	- / 30%
6		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	68% /
7		Et ₂ O (0,5)	μo, 2h de 50 à 110°C	- / 14%
8		THF (0,8)	50°C, 18h	- / 50%
9		Dioxane (0,8)	50°C, 18h	- / 46%
10		DCE (0,5)	t.a., 2h puis 50°C 18h	- / - ^b
11		DIPE (0,5)	50°C, 18h	- / - ^b
12		EtOH (0,4)	t.a., 48h puis 50°C 6h	42% /
13		DMF (0,5)	t.a., 2h puis 50°C 18h	- / - ^b
14		CH ₃ CN (0,5)	1 semaine	- / - ^b
15	Sc(OTf) ₃ (0,2)	CH ₃ CN (0,5)	t.a., 24h	24% /
16		CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	42% /
17		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	35% /
18	Yb(OTf) ₃ (0,2)	CH ₃ CN (0,5)	t.a., 24h puis 50°C 6h	25% /
19		CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	25% /
20		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	49% /
21	Zn(OTf) ₂ (0,2)	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	- / - ^b
22		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	- / 28%
23	Bi(OTf) ₃ (0,2)	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	- / 17%
24		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	- / Traces
25	Y(OTf) ₃ (0,2)	CH ₂ Cl ₂ (0,5)	50°C, 18h	34% /
26		Et ₂ O (0,5)	50°C, 18h	44% /

Tableau II-16 : alkylation de Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis
(conversion déterminée par RMN ¹H du mélange brut, ^a : produit isolé, ^b : pas de réaction)

En nous appuyant sur les travaux de Kobayashi, nous avons débuté l'étude par l'utilisation du chlorure d'indium (III). Nous avons pu constater que l'emploi de cet acide de Lewis sur l'accepteur de Michael **112a** n'était pas adapté, puisqu'aucune réaction ne s'est produite (les substrats sont récupérés intacts). $ZrCl_4$ s'est également avéré inefficace (Tableau II-16, entrées 1 et 2).

Par contre, les acides de Lewis de type triflate ont permis de montrer la faisabilité de la réaction et ont conduit, la plupart du temps, à des résultats intéressants. Ce sont notamment le cuivre (II) et l'ytterbium (III) qui ont retenu notre attention avec des rendements respectifs de 68 et 49% (Tableau II-16, entrées 6 et 20). Nous avons aussi étudié l'influence du solvant en chauffant la réaction à 50°C dans un tube scellé : l'éther et le dichlorométhane semble être les plus adaptés pour cette réaction (Tableau II-16, entrées 3 à 26). Une irradiation sous micro-ondes n'améliore pas les résultats, seulement 14% de produit attendu s'est formé (Tableau II-16, entrées 7).

Les meilleures conditions ont ensuite été appliquées sur les indoles *N*-substitués par un groupement méthyle (**19**) ou un phénylesulfonyle (**8**). La réaction a permis de former 24% de produit d'addition sur le **182** mais aucune réaction ne s'est produite sur **183a** (Schéma II-77). Devant ces résultats décevants, nous n'avons pas poursuivi l'étude sur ces composés.

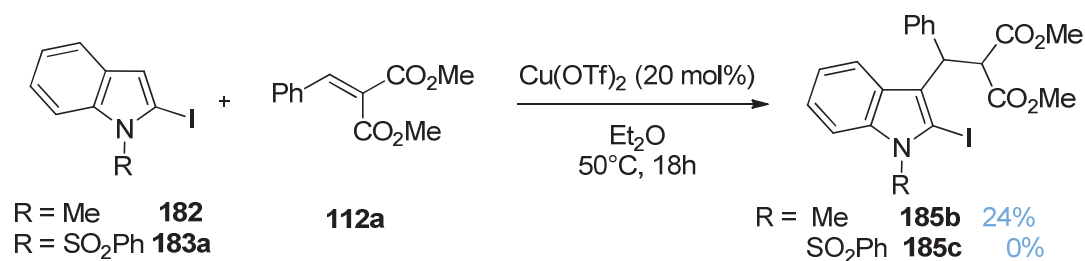
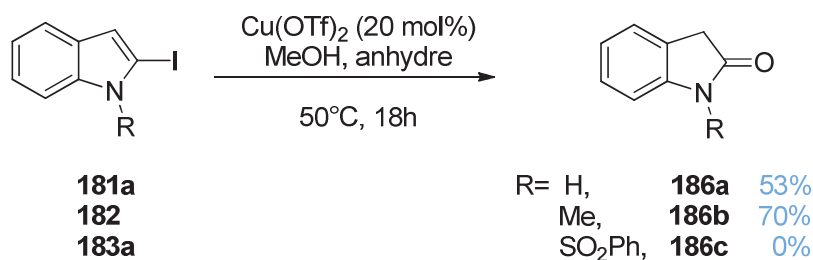


Schéma II-77 : résultats d'addition sur des indoles *N*-substitués (conversions)

Au cours de notre étude, nous avons découvert une réaction inattendue. En effet, lorsque cette réaction est réalisée dans le méthanol en présence de triflate de cuivre (II), nous avons isolé l'oxindole **186** au lieu du produit d'addition. Appliquée au composé *N*-méthylé **182**, l'oxindole est obtenu avec un rendement de 70%. Aucun résultat n'est par contre observé lorsque l'indole est substitué par un groupement protecteur désactivant (SO_2Ph) (**183a**). Afin de voir si la présence d'eau jouait un rôle dans cette réaction, nous avons utilisé du méthanol non distillé, et nous avons remarqué une chute du rendement (37%) (Schéma II-78). Dans la littérature, la formation d'un oxindole à partir d'un 2-bromoindole était déjà connue et généralement réalisée en milieu acide acétique aqueux,²⁰⁹⁻²¹¹ mais à notre connaissance aucun exemple n'avait été observé dans ces conditions.

Schéma II-78 : formation de l'oxindole **186** à partir du 2-iodoindole

Pour notre part, en nous appuyant sur les travaux de Gribble,²¹² qui a préparé le 2-nitroindole en traitant le 2-iodoindole **181a** par AgNO₂, nous postulons le mécanisme suivant. L'attaque de l'indole **182** sur le triflate de cuivre (II) conduirait au dérivé indolique **187** substitué en position 3 par le cuivre, puis l'addition d'une molécule de méthanol sur ce dernier fournirait l'intermédiaire **188**. Après élimination de CuIOTf, l'éther d'énol **189** instable se réarrangerait en oxindole **186b** lors de l'hydrolyse (Schéma II-79).

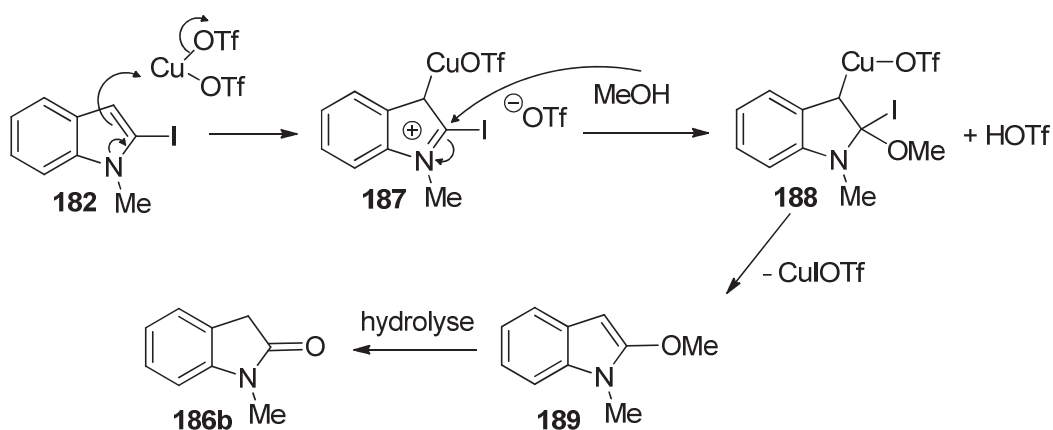
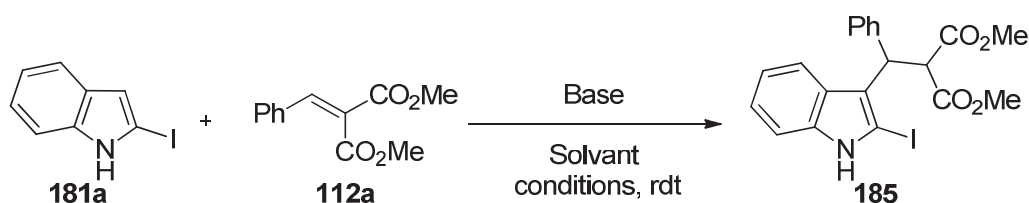


Schéma II-79 : mécanisme proposé de la formation de l'oxindole

- Alkylation de Friedel-Crafts en présence d'une base

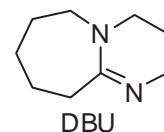
Nous avons voulu tester des conditions basiques pour vérifier le rôle joué par la présence d'un atome d'iode en C₂. Dans notre cas, le seul produit isolé est issu d'une C₃-addition. A notre connaissance, cette C₃-alkylation n'a jamais été observée en milieu basique dans la littérature. Ceci est probablement dû aux effets électroniques donneurs de l'atome d'iode qui renforcent la nucléophilie de la position C₃ (Tableau II-17, entrées 1 à 10).



Entrée	Base (éq), Acide de Lewis	Solvant (M)	Conditions	Rdt ^a
1	NaH (2)	DMF (0,25)	t.a., 18h	traces
2	<i>t</i> -BuOK (1)	CH ₃ CN (0,5)	t.a., 18h	30%
3	DBU (1)	CH ₃ CN (1)	70°C, 16h	60%
4		CH ₃ CN (1)	80°C, 16h	43%
5		CH ₃ CN (1)	70°C, 16h	60%
6	DBU (0,5)	CH ₃ CN (1)	80°C, 16h	57%
7		THF (2)	t.a., 18h	33%
8		Toluène (2)	t.a., 18h	39%
9	Cs ₂ CO ₃ (1,1), Yb(OTf) ₃ (0,1)	THF (0,15)	t.a., 18h	68%
10	Cs ₂ CO ₃ (1,1), Cu(OTf) ₂ (0,1)	THF (0,15)	t.a., 18h	62%

Tableau II-17 : alkylation de Friedel-Crafts en présence d'une base (^a : produit isolé)

Si l'hydrure de sodium ne conduit qu'à des traces de produit, le *tert*-butanolate de potassium et le 1,8-Diazabicycloundec-7-ène (DBU) ont donné des résultats encourageants (Tableau II-17, entrées 1 à 8). C'est en chauffant à 70°C dans l'acétonitrile en présence de DBU que nous avons obtenu le meilleur résultat (60% de produit isolé) (Tableau II-17, entrées 5 et 7). La réaction fonctionne de la même manière en employant une quantité catalytique de DBU.¹¹⁶ En nous appuyant sur les travaux de Wu,⁵⁸ que nous avons détaillés dans le chapitre I (p 37), l'utilisation combinée d'un acide de Lewis et d'une base a permis d'augmenter le rendement de la réaction (Tableau II-17, entrées 9 et 10).

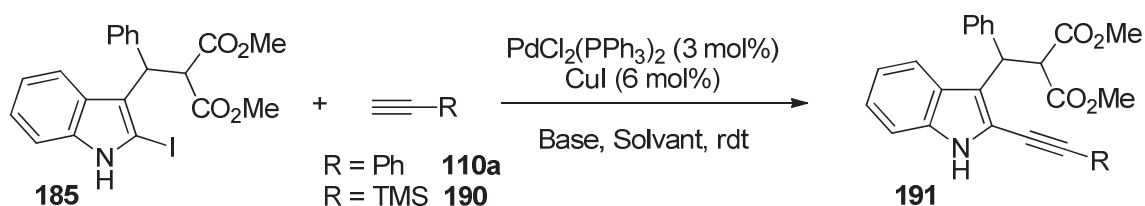


Au cours de cette optimisation, nous avons mis au point plusieurs méthodes capables d'effectuer l'addition conjuguée du 2-iodoindole sur une oléfine diactivée **112a** :

- en milieu acide : Cu(OTf)₂, en milieu basique : le DBU, ou l'association Yb(OTf)₃/ Cs₂CO₃ ;
- choix de solvant : l'éther, l'acétonitrile et le THF.

6.4.2 Couplage de Sonogashira sur 185

La deuxième étape de cette C₃-MCR est l'étape de couplage avec un alcyne vrai. Des couplages de type Sonogashira ayant déjà été réalisés sur le 2-iodoindole,²¹³ nous avons souhaité appliquer ces mêmes conditions à notre substrat **185**.



Entrée	R	Base	Solvant	Rdt ^a / Conv.	N°
1	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂	Toluène	80% /	191a
2	Ph	<i>n</i> -BuNH ₂	Toluène	55% /	191b
3	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂	Et ₂ O	- /50%	191a
4	TMS	DBU	THF	69% /	191a
5	TMS	DBU	CH ₃ CN	23% /	191a
6	Ph	DBU	CH ₃ CN	95% /	191b

Tableau II-18 : optimisation du couplage de Sonogashira sur le produit d'addition **191**
 (conversion déterminée par RMN ¹H du mélange brut, ^a : produit isolé)

Effectivement, le couplage du triméthylsilylacétylène **190** sur **185** en présence d'un complexe Pd (II), de l'iodure de cuivre et de *n*-butylamine dans le toluène conduit à 80% de **191a**. (Tableau II-18, entrée 1). Ces mêmes conditions appliquées au phénylacétylène ont conduit à un rendement de 55% (**191b**) (Tableau II-18, entrée 2).

En vue de la version en un seul pot, nous avons recherché des conditions de couplage en accord avec celles de l'addition. Dans l'éther éthylique, la réaction n'a conduit qu'à 50% de conversion en présence de *n*-BuNH₂ (Tableau II-18, entrée 3). Dans le THF, nous avons obtenu le composé **191a** avec un rendement de 69% avec le DBU (Tableau II-18, entrée 4). Par contre, le couplage par le triméthylsilylacétylène **190** réalisé avec cette même base dans CH₃CN n'a donné qu'un rendement de 23% (**191a**) (Tableau II-18, entrée 5). Le meilleur rendement (**95%**) est obtenu en couplant le produit **185** par le phénylacétylène **110a** en présence de DBU dans l'acétonitrile (Tableau II-18, entrée 6).

En fonction du substrat utilisé, deux méthodes sont envisagées pour le couplage de la réaction multicomposants en un seul pot :

- l'une employant la *n*-BuNH₂ dans le toluène (triméthylsilylacétylène **190**) ;
- l'autre utilisant le DBU dans l'acétonitrile (phénylacétylène **110a**).

6.4.3 Réactions multicomposants séquentielles en C₃

Le développement d'une réaction multicomposants nécessite la compatibilité des différents réactifs et solvants des deux réactions mises en jeu.

Les problèmes de reproductibilité de l'addition conjuguée catalysée par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ dans l'éther éthylique et la faible conversion lors de la réaction de couplage dans ce même solvant nous ont conduit à tester une autre méthode.

Dés lors, nous avons choisi de mettre en place deux méthodes monotopes séquentielles dans l'acétonitrile que l'on notera respectivement **A** et **B** (Schéma II-80) :

- dans la méthode **A**, le 2-iodoindole **181a** (1,05 éq) et l'accepteur de Michael **112a** (1 éq) sont chauffés à 70°C pendant 18h dans CH_3CN en présence d'une quantité catalytique de DBU (0,5 éq). Après avoir vérifié par CCM la fin de la réaction, nous avons rajouté 3 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 6 mol% de l'iodure de cuivre, 1,2 équivalent de phénylacétylène **110a** et un équivalent de DBU. Dans ces conditions opératoires nous obtenons 77% du produit attendu ;
- dans la méthode **B**, le 2-iodoindole **181a** (1,05 éq), l'accepteur de Michael **112a** (1 éq), le carbonate de césium (1,1 éq) et le triflate d'ytterbium (III) (20 mol%) sont agités pendant 18h dans l'acétonitrile à température ambiante. De la même façon que précédemment, les réactifs et catalyseurs de l'étape suivante sont rajoutés dans le milieu. Ces conditions ont permis d'obtenir **191b** avec un rendement de 57%.

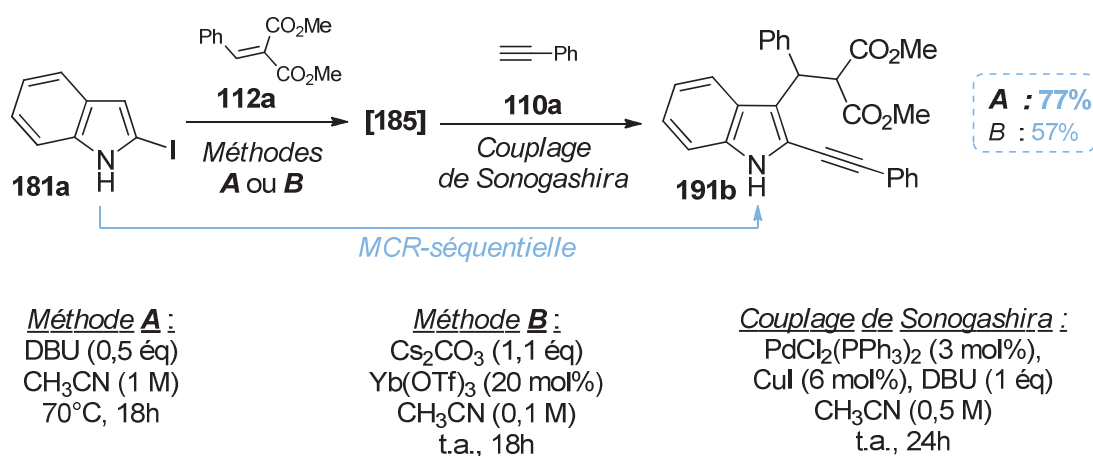


Schéma II-80 : réaction témoin de la C_3 -MCR

D'après ces deux essais, la méthode **A** donne le meilleur résultat. Il est à noter que si tous les réactifs sont introduits en même temps, le seul produit détecté est le produit de couplage **197** et la réaction n'évolue pas.

Nous avons donc conservé cette méthode **A**, n'engageant qu'un seul type de base (DBU), afin de faire varier la nature de l'accepteur de Michael et de l'alcyne vrai.

Comme le montre le Schéma II-81, la méthodologie est **performante** avec des substituants, neutres, donneurs ou accepteurs, sur les groupements aryles de l'accepteur de Michael **112** et de l'acétylénique **110**, et conduit à de très bons rendements allant de **60 à 77%**.

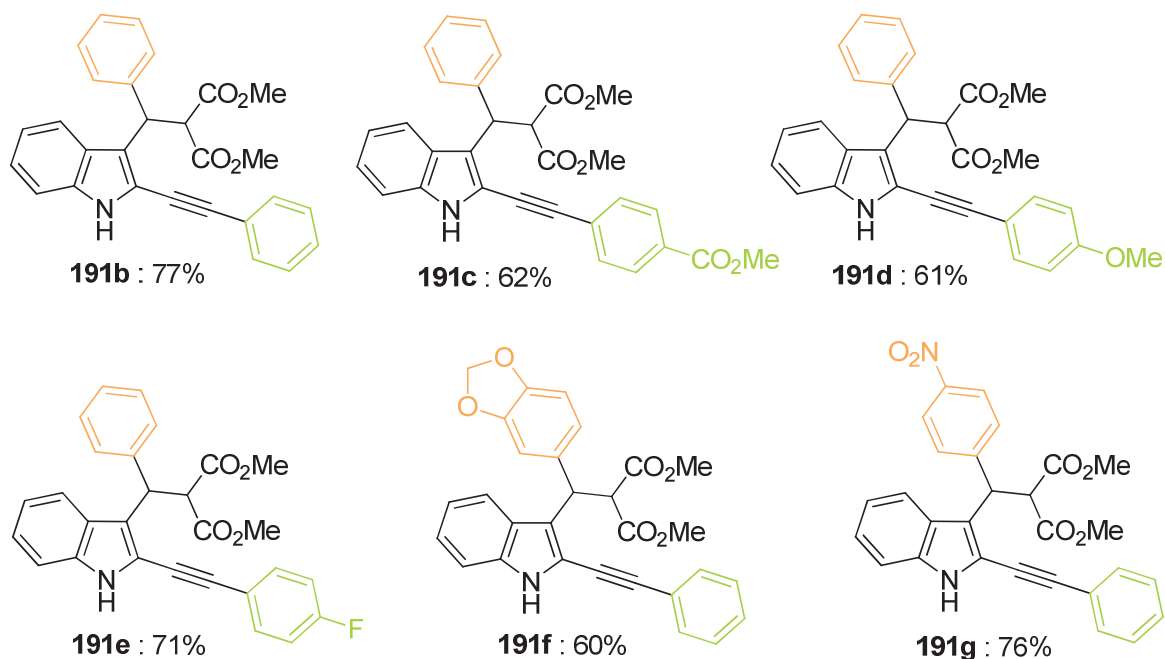
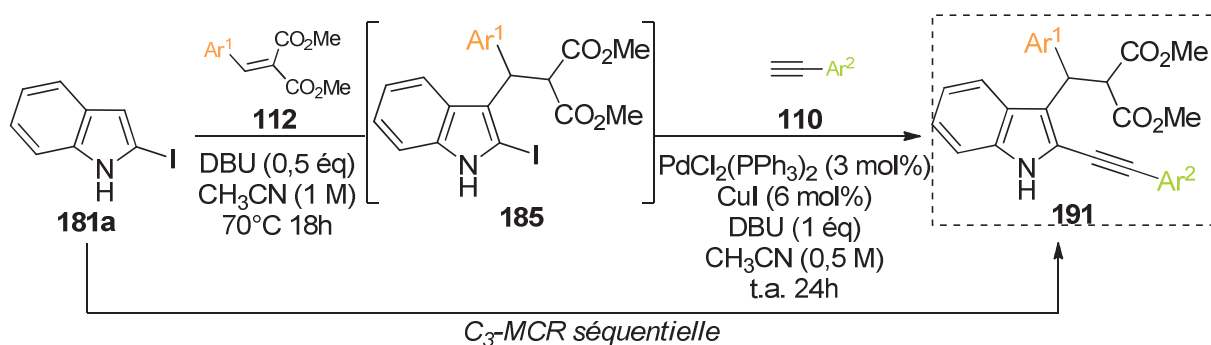


Schéma II-81 : résultats la C₃-MCR

→ Cas du triméthylsilylacétylène **190**

Cette réaction multicomposants peut également être appliquée avec le triméthylsilylacétylène **190** à hauteur de 28%. Dans ce cas, il est donc préférable d'effectuer la réaction en deux étapes qui permet d'obtenir un rendement global sur deux étapes de 54% (Schéma II-82).

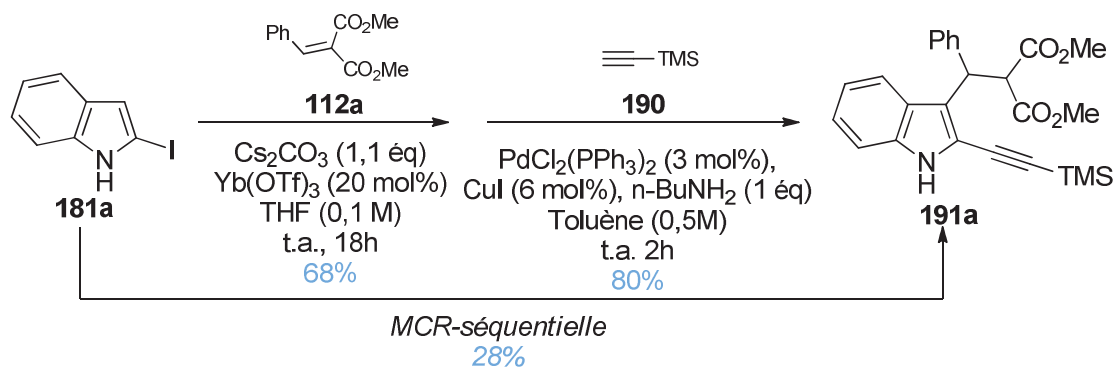


Schéma II-82

→ Cas de l'hexyne **192**

Par contre, aucune réaction de couplage de l'hexyne **192** n'a été possible dans ces conditions de C_3 -MCR. Cependant, le produit a pu être obtenu en deux étapes en inversant l'ordre des étapes, couplage puis C_3 -addition. En effet, l'association $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{Yb}(\text{OTf})_3$ sur le produit couplé par l'hexyne, nous a conduit au produit de C_3 -addition **191h** avec un rendement de 60% (Schéma II-83). L'effet inductif donneur de la chaîne alkyle de la triple liaison doit renforcer la nucléophilie de la position 3 de l'indole.

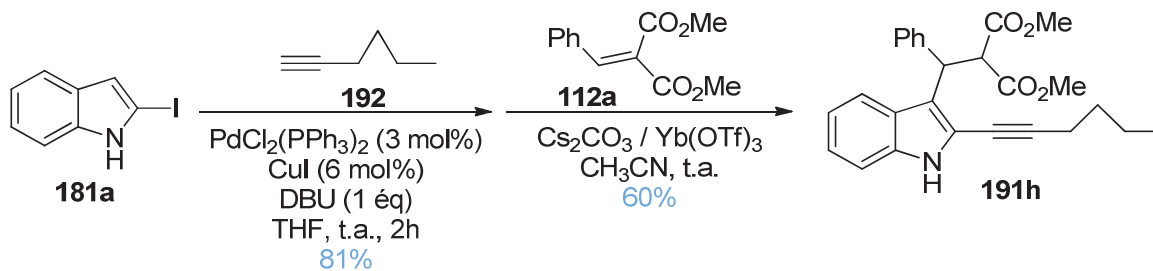


Schéma II-83

6.4.4 Mécanisme proposé pour la réaction de Friedel-Crafts

Comme nous venons de le voir, la réaction de Friedel-Crafts peut être réalisée en présence d'une quantité catalytique de DBU ce qui était inattendu puisque les travaux de Kim ²¹⁴ avait montré que dans ces conditions l'aza-Michael était favorisée. Ceci dénote l'importance de la présence d'un atome d'iode en C₂ qui doit renforcer même en milieu basique la réactivité en C₃.

En nous basant sur les travaux de Zhang ²¹⁵ qui a montré qu'il était possible de réaliser une aldolisation entre la cyclopenténone (pK_a = 25,8 ²¹⁶ dans le DMSO) et un α-céto ester en présence de 25 mol% de DBU (pK_a = 12 (valeur estimée dans le DMSO) ²¹⁷), nous postulons pour notre cas le mécanisme suivant (Schéma II-84) :

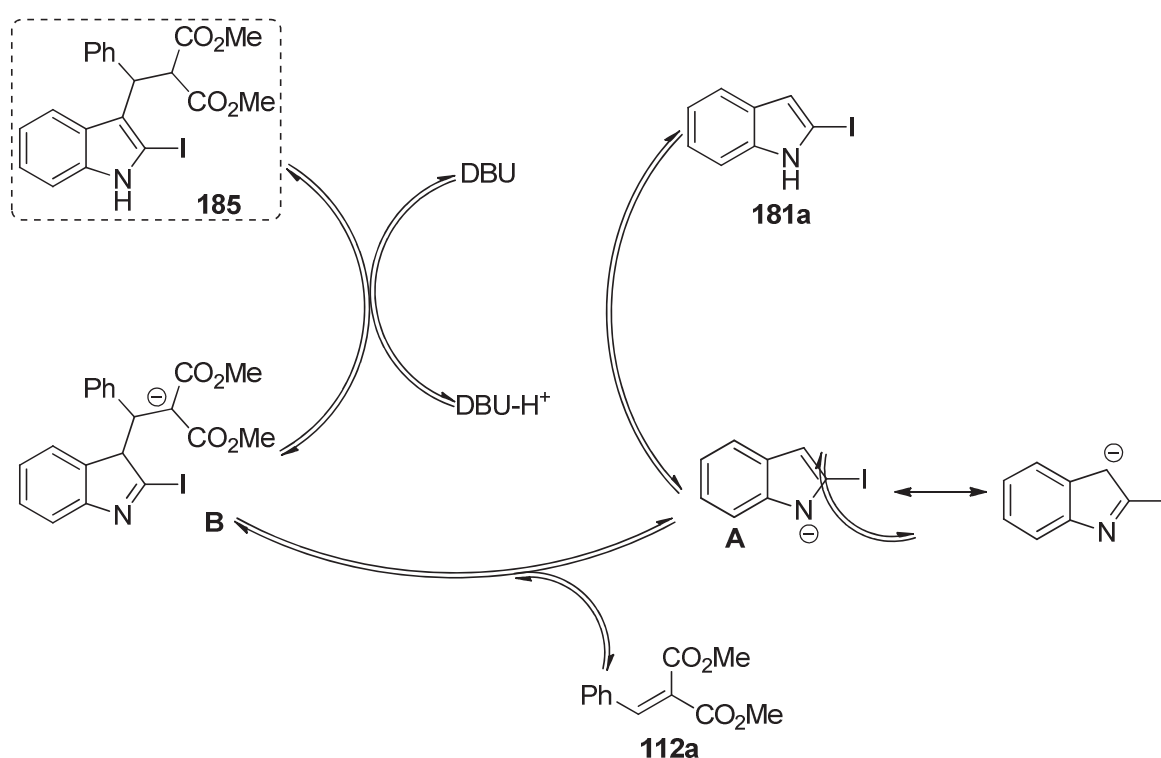


Schéma II-84

Le DBU pourrait déprotoner l'amine du 2-iodoindole (pK_a (indole) = 21 ⁸ dans le DMSO) pour former un intermédiaire anionique stable A, qui réagirait ensuite sur l'accepteur de Michael 112a pour conduire à l'énolate intermédiaire B. Puis un échange de protons entre B et DBU-H⁺ donnerait le produit attendu 185 et ainsi libérerait le DBU qui pourrait être engagé dans un nouveau cycle.

6.4.5 Carbocyclisation

Notre objectif étant d'obtenir des dérivés de la famille des cyclopent[b]indoles et la cyclisation du nucléophile carboné sur la triple liaison n'étant pas spontanée dans ces conditions, nous avons entrepris une étude pour réaliser cette cyclisation.

6.4.5.1 Résultats récents du laboratoire

La réaction de cyclisation d'un composé carbonylé énoisable sur un alcyne terminal, connue sous le nom de réaction Conia-ène,²¹⁸ est une méthodologie qui a été étudiée de façon intensive ces trente dernières années. De nombreuses méthodes catalysées par des métaux ont été développées, mais ces cyclisations sont généralement restreintes à des β -cétocarbonylés ou β -dicétones²¹⁹ (Schéma II-85).

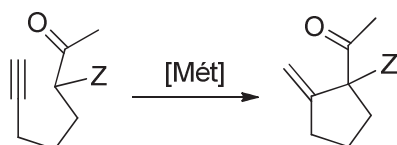


Schéma II-85 : réaction de Conia-ène

Notre équipe a pu étendre cette réaction à d'autres nucléophiles moins énoisables tels que les malonates ou cyanoacétates. Deux méthodes ont ainsi été décrites, l'une catalysée par le palladium (0)²²⁰ et l'autre par l'iodure de cuivre en présence d'une quantité catalytique de base.²²¹ Lorsque la triple liaison est substituée, la réaction nécessite l'emploi d'une quantité stœchiométrique de CuI et une isomérisation partielle de la double liaison exocyclique peut être observée (Schéma II-86).

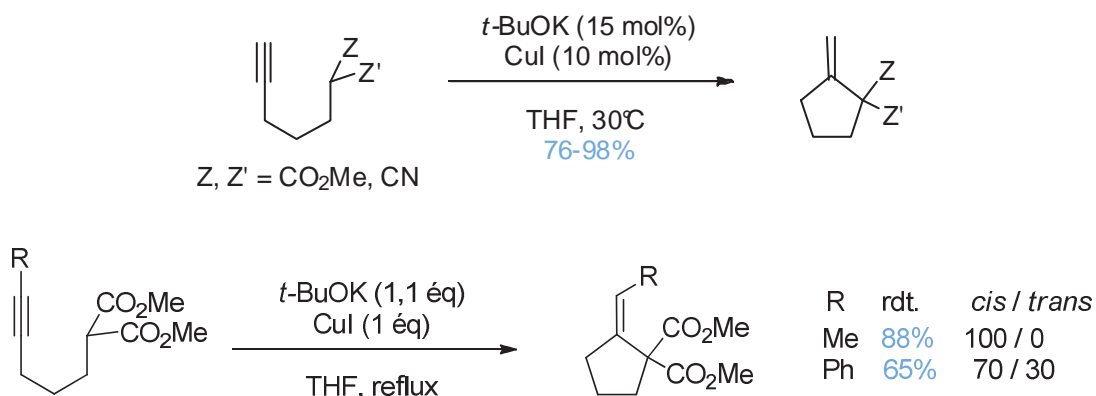


Schéma II-86 : réaction de cyclisation catalysée par CuI

En 2009, cette réaction a été revisitée par notre groupe dans le but de développer une méthode plus générale, dans des conditions neutres, utilisant un complexe cationique de cuivre (I) fonctionnant à la fois avec des substrats fortement ou faiblement énolisables. Le complexe $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ est facilement accessible, très réactif, mais également stable à l'air et soluble dans les solvants organiques couramment utilisés. Ce procédé a permis d'obtenir de très bons résultats en réalisant la réaction sous irradiation micro-onde (Schéma II-87).²²²

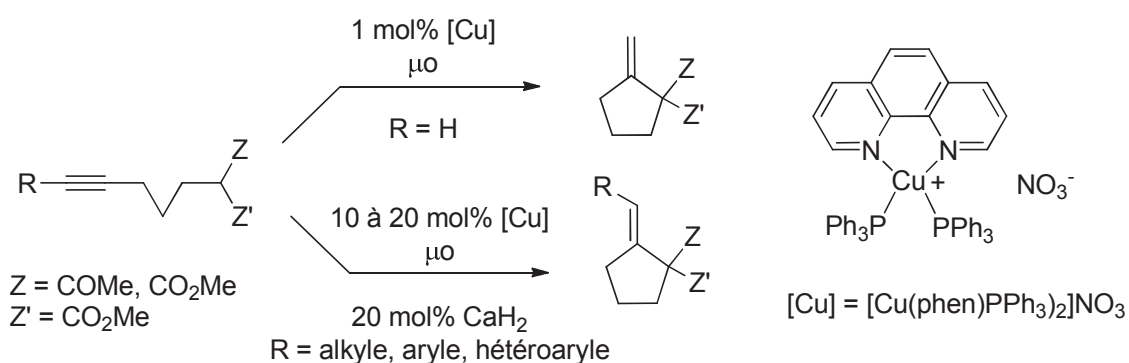


Schéma II-87 : réaction de Conia-ène catalysée par un complexe de cuivre (I)

Lorsque c'est un alcyne vrai qui est engagé, la réaction fonctionne très bien avec une quantité catalytique de complexe de cuivre (1 mol%). Par contre, lorsque la triple liaison est substituée, la cyclisation est moins favorable et nécessite 10 à 20 mol% de cuivre et 20 mol% de CaH_2 , et conduit uniquement à l'isomère E (Schéma II-87). L'effet bénéfique de CaH_2 a déjà été observé par l'équipe de Ma dans une réaction de couplage palladocatalysée.²²³ Nous n'avons toutefois pas d'explications permettant de mieux comprendre son action au sein de la réaction.

L'obtention exclusive de l'isomère E peut s'expliquer par la formation d'un énolate de cuivre intermédiaire qui s'additionne en *cis* sur la triple liaison (Schéma II-88).

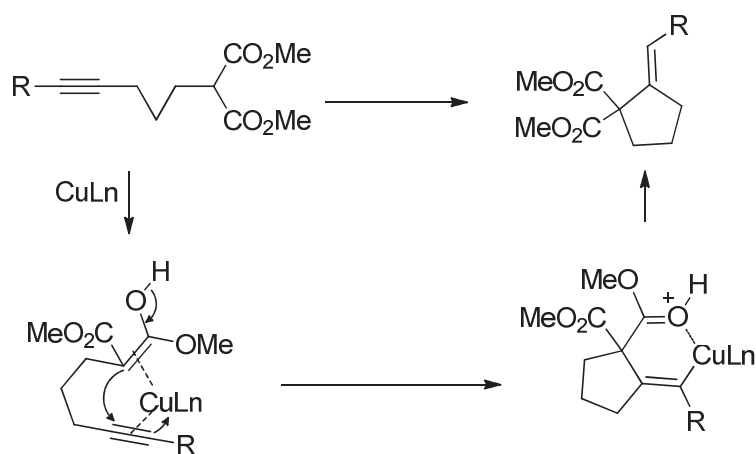


Schéma II-88 : mécanisme postulé

6.4.5.2 Application de la méthode précédente sur le substrat 191a

Dans un premier temps, nous nous sommes appuyés sur les travaux les plus anciens du laboratoire, à savoir l'utilisation du couple *t*-BuOK / CuI. Nous avons réussi à obtenir le produit cyclisé et désilylé à hauteur de 79%. (Schéma II-89) Nous avons toutefois rencontré des problèmes de reproductibilité. En effet, lorsque nous avons réalisé à nouveau cette réaction, nous n'avons plus observé le produit cyclisé attendu, même en présence de quantités stœchiométriques de CuI et de *t*-BuOK, mais uniquement la déprotection de la triple liaison.

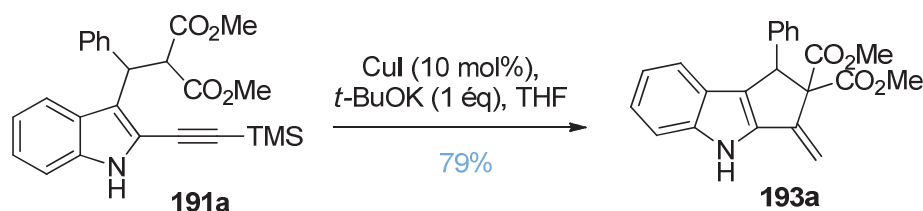


Schéma II-89 : cyclisation du produit ouvert 191a

Devant l'échec de nos tentatives de cyclisation dans ces conditions sur les triples liaisons disubstituées, nous nous sommes tournés vers la méthode récemment élaborée au laboratoire,²²⁴ et nous avons réussi à obtenir **uniquement l'isomère Z** du produit cyclisation (Schéma II-90) avec de très bons rendements à hauteur de **44 à 80%** (Schéma II-91). Par contre, la cyclisation étant moins favorable que précédemment en raison d'un système plus contraint, nous avons dû augmenter la quantité des catalyseurs ([Cu] ou [Cu(phen(PPh₃)₂)]NO₃ et CaH₂).

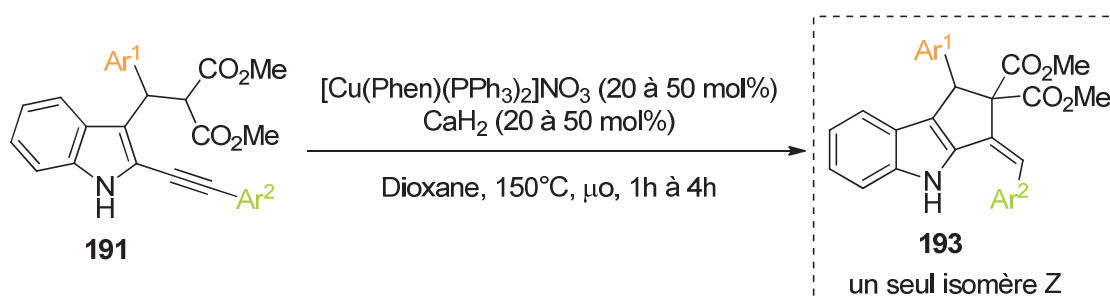


Schéma II-90

Lorsque les substituants aryliques Ar¹ et Ar² possèdent des groupements électroattracteurs (**193c** et **193g**), la cyclisation est plus favorable, ne nécessite que 20 ou 25 mol% de catalyseur et le temps est réduit à 1h. Par contre, pour les groupements aromatiques neutres ou possédant des substituants électrodonneurs, le temps de réaction est allongé jusqu'à 4h et la quantité de catalyseur double. Cet effet électronique donneur est d'autant plus ressenti avec une chaîne alkyle : seulement 44% de produit cyclisé est obtenu en 4h de réaction.

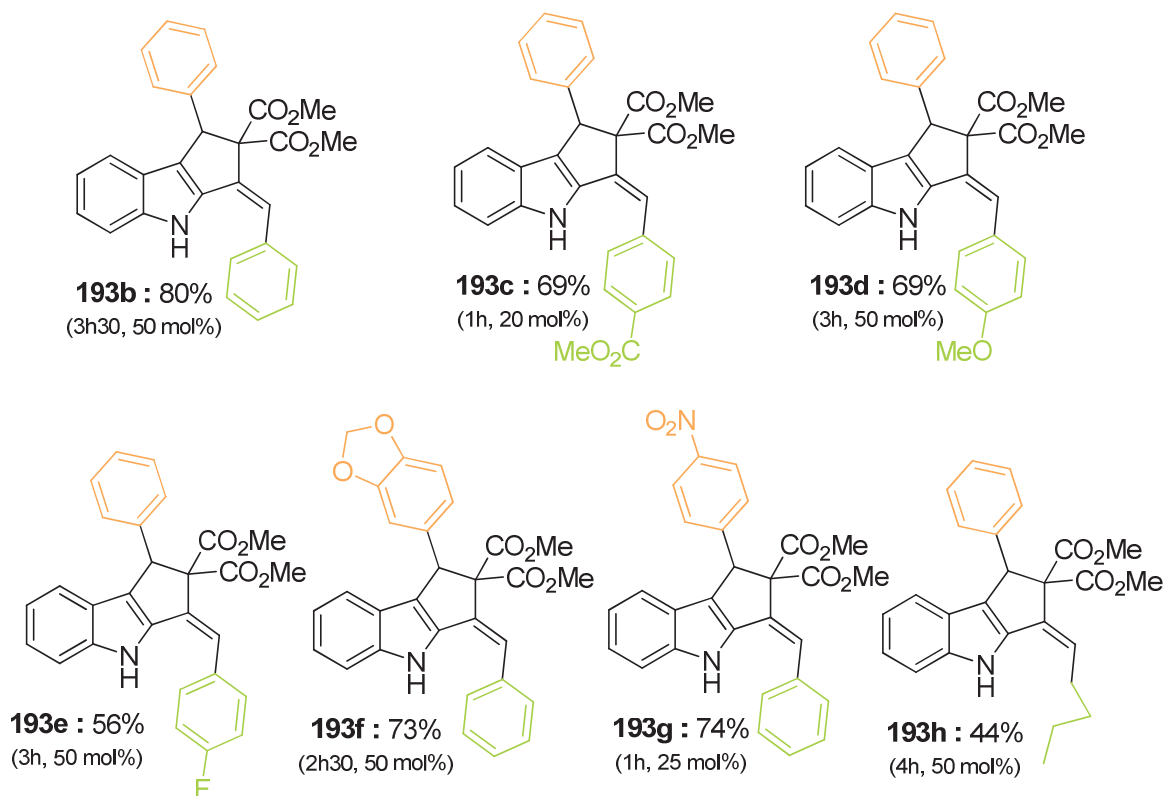


Schéma II-91 : résultats de la cyclisation

(Données entre parenthèses : temps de réaction, quantité catalytique de [Cu] et de CaH_2)

Par contre, en réalisant la réaction en l'absence de CaH_2 , nous n'avons obtenu aucun produit de cyclisation. De plus, en raison de l'instabilité du produit d'addition et de couplage comportant le TMS (**191a**), la cyclisation n'a pas pu être effectuée dans ces conditions.

Nous avons également expérimenté dans un même pot la troisième étape de la réaction multicomposants, mais l'ajout de complexe de cuivre (I), de CaH_2 , de dioxane ou du THF n'a pas permis d'obtenir la moindre trace de cyclisation (Schéma II-92).

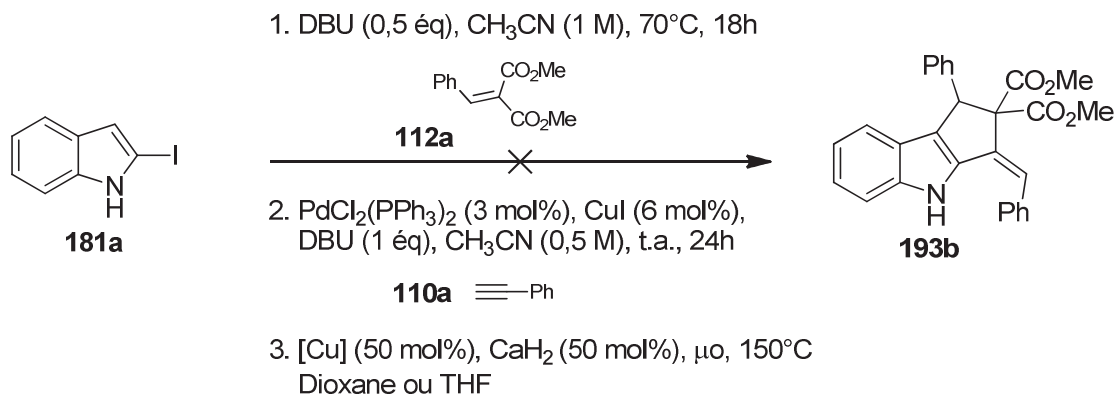


Schéma II-92 : test des trois étapes de la C_3 -MCR en un seul pot

En nous référant aux résultats de cyclisation obtenus par notre équipe, nous avons également envisagé l'obtention de l'isomère Z en raison du passage par l'énoolate de cuivre, intermédiaire du mécanisme proposé (Schéma II-88 p 104).

Pour confirmer cette configuration, le produit tricyclique **193c** a été caractérisé par ses données spectroscopiques. En RMN de ^1H , on note la présence de trois singulets : à 3,09, 3,88 et 3,98 ppm correspondant respectivement aux protons H_{17} , H_{19} et H_{27} puis un singlet élargi caractéristique du NH de l'indole. On note également deux singulets à 5,59 et à 6,85 ppm représentant respectivement les protons H_{10} et H_{21} , qui ont été confirmés par corrélation homonucléaire ^1H - ^1H COSY entre H_{21} et H_{23} et H_{24} (Figure II-24). Ces informations ont pu également être vérifiées par des expériences hétéronucléaires de types ^1H - ^{13}C telles que HSQC et HMBC.

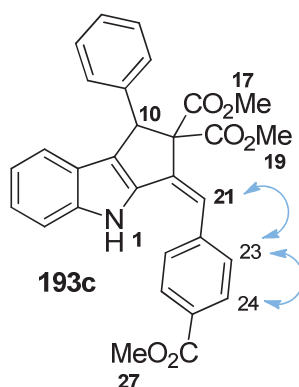


Figure II-24 : Corrélations données par la COSY

Après avoir complètement élucidé le spectre proton de **193c**, nous avons pu analyser les effets NOE entre les protons à longue distance ($<5 \text{ \AA}$). Ces données spectrales en deux dimensions ^1H - ^1H (NOESY) montrent les corrélations entre les protons **N-H et H₂₃**, et **H₂₃ et H₂₄** (Figure II-25 haut) ayant une distance approximative de $1,9 \text{ \AA}$. On constate également la présence d'un couplage entre les protons **H₂₁ et H₁₉**, et **H₁₀ et H₁₉** (Figure II-25 bas). Si l'isomère était E, ces deux corrélations n'auraient pas pu être observées.

Cette nouvelle méthodologie nous a permis de former **deux liaisons carbone-carbone** en un **seul pot** puis un **cycle**.

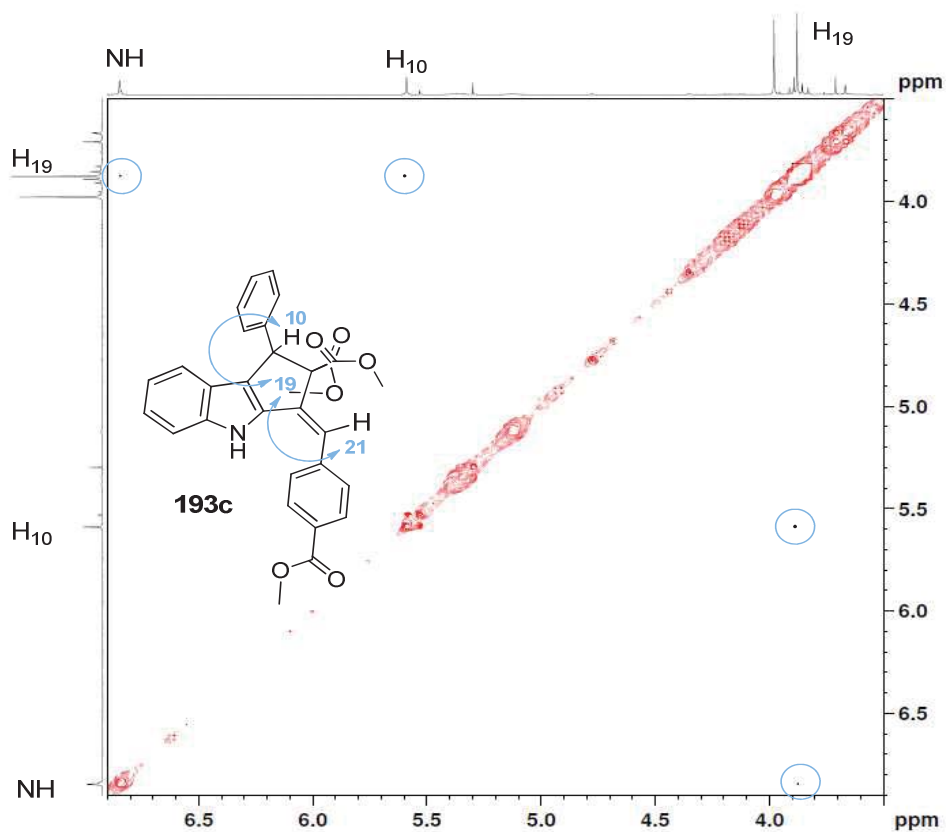
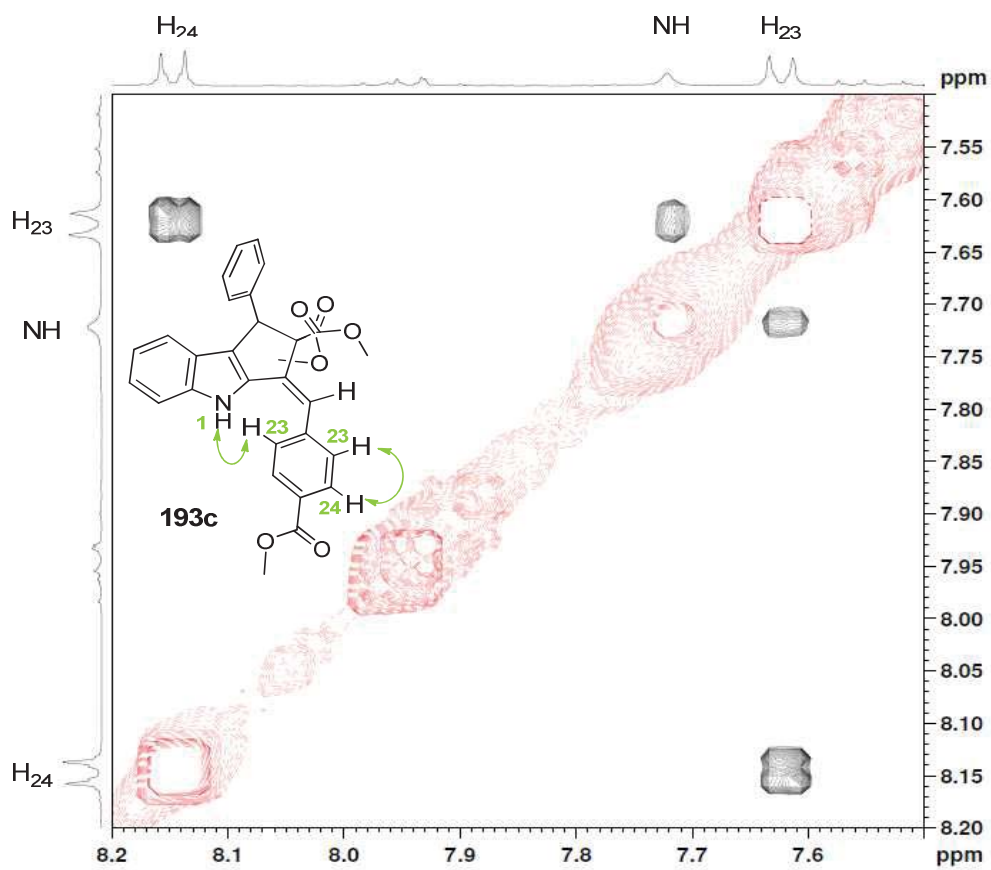


Figure II-25 : spectre NOESY de **193c**

6.5 Synthèse de pyrrolo[1,2-*a*]indoles

Comme nous l'avons vu dans la stratégie initiale, l'idée consiste à orienter la MCR vers le motif pyrrolo[1,2-*a*]indole en inversant seulement l'ordre des réactions de la méthodologie précédente. En effet, cette deuxième réaction multicomposants que l'on nommera **Aza-MCR** sera composée d'une étape de couplage, puis d'une aza-addition et enfin d'une cyclisation. En raison des effets électroniques donneurs de l'atome d'iode en position 2 de l'indole, renforçant la nucléophilie de la position 3, l'aza-addition ne peut pas être effectuée sur le 2-iodoindole. Nous avons effectivement vu, lors de l'étude précédente, que même en milieu basique, l'addition sur le dérivé iodé est favorisée en C₃. Sachant qu'une triple liaison possédant un groupement électroattracteur devrait réduire cet effet électronique comparativement à l'atome d'iode, nous avons donc pensé réaliser la réaction de couplage, lors de la première étape, pour diminuer la nucléophilie de la position 3 de l'indole. Dès lors, l'étude de cette nouvelle réaction multicomposants doit débiter par la mise au point d'une méthode de couplage concordante avec les conditions de l'étape suivante d'addition (Schéma II-93).

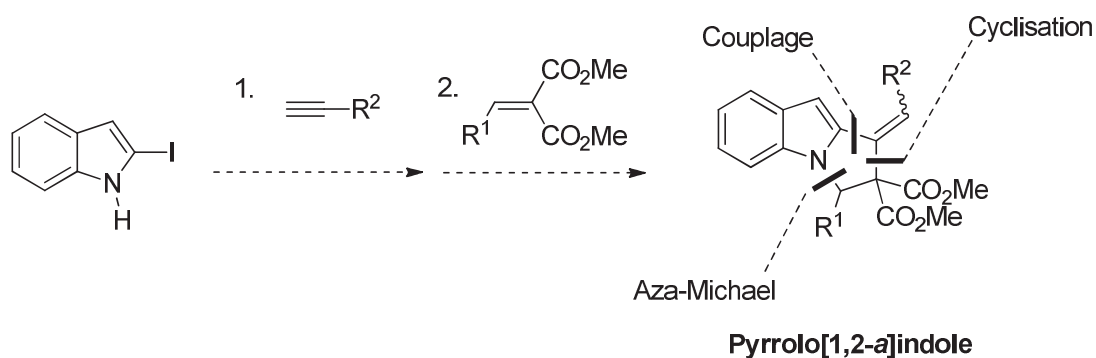


Schéma II-93 : stratégie de synthèse du type pyrrolo[1,2-*a*]indole

6.5.1 Antécédents du laboratoire

Une MCR voisine impliquant une amine propargylique **194**, un accepteur de Michael **39** et un halogénure aryle **195** avait été déjà développée dans notre équipe pour la synthèse de 4-benzylidène-(ou alcénylidène)-pyrrolidines **196**. Cette réaction à trois partenaires est initiée par l'attaque de la propargylamine sur une oléfine diactivée **39** suivie d'une carbopalladation impliquant un aryle halogéné^{122, 126} (Schéma II-94).

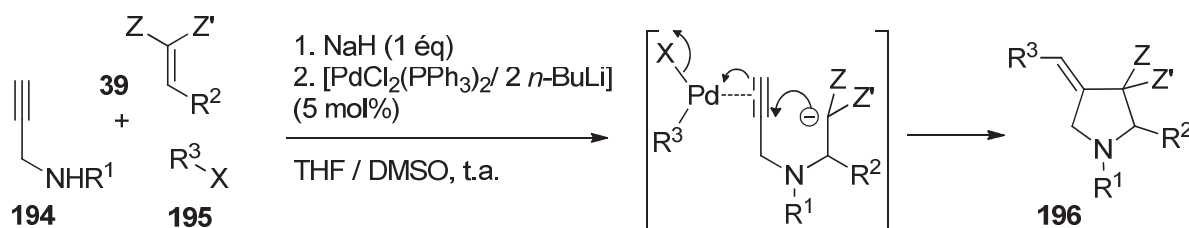
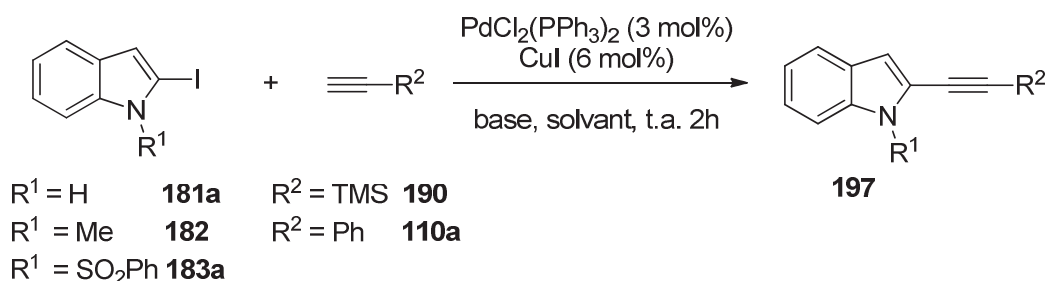


Schéma II-94 : synthèse d'alcénylidène pyrrolidines

6.5.2 Couplage de Sonogashira sur le 2-iodoindole 181a

En s'inspirant des travaux déjà effectués sur ce type de substrat,^{213, 225} nous avons réalisé plusieurs couplages de Sonogashira avec différents types de bases et de solvants comme le présente le Tableau II-19.



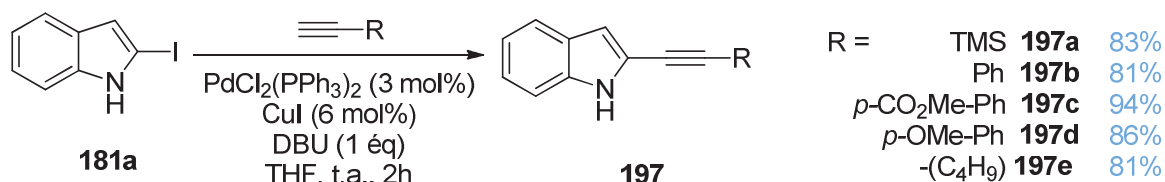
Entrée	R ¹	R ²	Base (ég)	Solvant	Rdt ^a	N°
1	H	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	THF	79%	197a
2	H	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	Toluène	87%	197a
3	H	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	Toluène	51% ^b	197a
4	Me	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	Toluène	59%	197aa
5	SO ₂ Ph	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	Toluène	7%	197ab
6	H	Ph	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	Toluène	76%	197b
7	H	TMS	<i>n</i> -BuNH ₂ (2)	CH ₃ CN	74%	197a
8	H	TMS	DBU (1)	Toluène	74%	197a
9	H	TMS	DBU (1)	THF	83%	197a
10	H	TMS	DBU (1)	CH ₃ CN	38%	197a

Tableau II-19 : essais de plusieurs conditions de couplage de Sonogashira
 (^a : produit isolé, ^b : PdCl₂(PPh₃)₂ 1,5 mol% et CuI 3 mol%)

Tous les couplages ont été réalisés en présence d'un alcyne vrai, du dérivé iodé ainsi que 3 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂ et 6 mol% de CuI et se sont avérés efficaces quelles que soient les conditions. Dans le cas du triméthylsilylacétylène (1,5 équ), le meilleur rendement obtenu a été de 87% en présence de 2 équivalents de *n*-BuNH₂ dans le toluène anhydre. Le rendement chute à 51% en diminuant la quantité de catalyseur (Tableau II-19, entrées 2 et 3). Par contre, le couplage de **190** sur les indoles protégés **182** et **183a** donne des résultats moyens (59%) et mauvais (7%). Avec le phénylacétylène **190**, la réaction fonctionne également très bien (76%) (Tableau II-19, entrée 6).

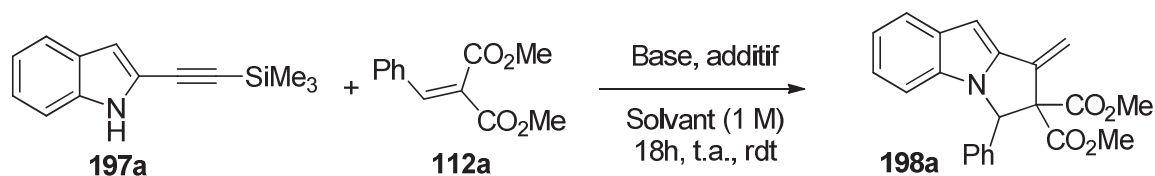
La réaction peut aussi être effectuée en présence d'un équivalent de DBU et conduit à de bons résultats dans le toluène et le THF, mais pas dans l'acétonitrile (Tableau II-19, entrées 8 à 10).

Nous avons appliqué les conditions utilisant un équivalent de DBU dans le THF (Tableau II-19, entrée 9), à divers alcynes. D'excellents rendements sont obtenus (Schéma II-95).

Schéma II-95 : couplage du 2-iodoindole **181a** par plusieurs alcynes vrais

6.5.3 Réaction tandem d'addition conjuguée / cyclisation sur **197**

Comme précédemment, l'étape d'addition a été expérimentée dans un premier temps sur le produit couplé pur **197a**. Nous avons eu la surprise de voir que l'aza-addition de **197a** sur l'accepteur de Michael **112a** nous a permis d'obtenir directement le produit cyclisé et désilylé **198a**. Dès lors, plusieurs types de base et de solvant ont été testés à une concentration de 1 M pendant 18h à température ambiante (Tableau II-20).

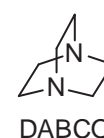


Entrée	Base (éq), additif (mol%)	Solvant	Rdt (isolé)
1	DBU (1,1)	Toluène	51%
2	DBU (1,1)	THF	66%
3	DBU (1,1)	CH ₃ CN	69%
4	DBU (1,1), CuI (10)	CH ₃ CN	41%
5	DABCO (1)	THF	pas de réaction
6	<i>t</i> -BuOK (1), TBAI (10)	THF	88%
7	<i>t</i> -BuOK (0,1), TBAI (10)	THF	pas de réaction
8	Cs ₂ CO ₃ (2), Yb(OTf) ₃ (20)	CH ₃ CN	80%

Tableau II-20 : optimisation de la réaction tandem sur **197a**

D'après les résultats, il existe plusieurs conditions capables de réaliser la réaction tandem désirée. En effet, l'ajout d'1,1 équivalent de DBU dans le toluène, le THF et l'acétonitrile permet de conduire au produit **198a** avec des rendements de moyens à bons (Tableau II-20, entrées 1 à 3).

L'addition de l'iodure de cuivre s'est avérée inutile et inefficace. Le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), n'a pas permis de réaliser la réaction (Tableau II-20, entrées 4 et 5).



En nous appuyant sur les résultats obtenus dans le laboratoire,²²⁶ nous avons utilisé le couple *t*-BuOK/TBAI, ce qui nous a permis d'obtenir un excellent rendement de 88% lorsqu'on utilise un équivalent de *t*-BuOK et 10 mol% de TBAI (Tableau II-20, entrées 6 à 7). La présence de l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI ou *n*-Bu₄NI) permet ici d'exalter la réactivité de l'anion azoté formé, grâce à la formation d'une paire d'ions : Indole⁻ // Bu₄N⁺ plus lâche. Le TBAI est en principe utilisé en quantité catalytique.

Cette réaction est également possible en présence de deux équivalents de carbonate de césium et de 20 mol% de triflate d'ytterbium avec un rendement de 80% (Tableau II-20, entrée 8). Comme détaillé dans le chapitre I, ces conditions ont été employées par l'équipe de Wu⁵⁸ pour réaliser la synthèse du produit **83** par une réaction tandem d'addition-cyclisation (Schéma II-96).

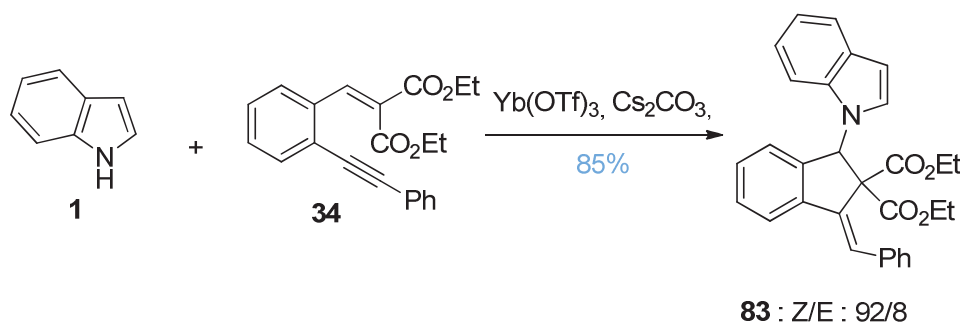


Schéma II-96 : réaction effectuée par l'équipe de Wu

Nous avons ensuite choisi d'appliquer les deux meilleures méthodes d'addition sur le produit couplé par le phénylacétylène **110a** (Tableau II-21). A première vue, la présence d'un équivalent de *t*-BuOK dans le milieu conduit à la dégradation du composé **112a**. Il semblerait en effet que dans ces conditions la cyclisation soit défavorisée, ce qui entraîne une rétro-condensation du produit d'addition (Schéma II-97). En effet, après traitement du milieu réactionnel, on ne détecte plus le composé **112a** mais par contre on observe la formation de malonate de diméthyle et de benzaldéhyde.

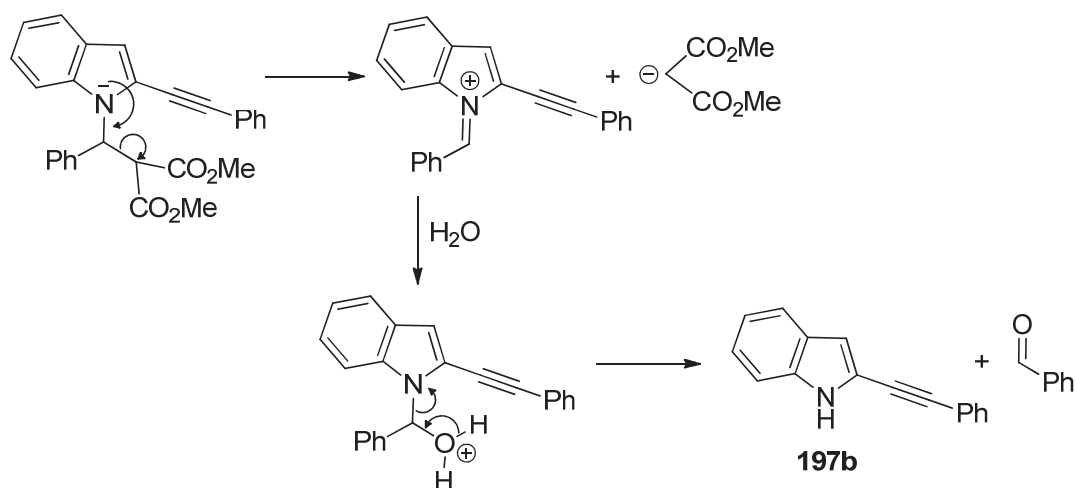
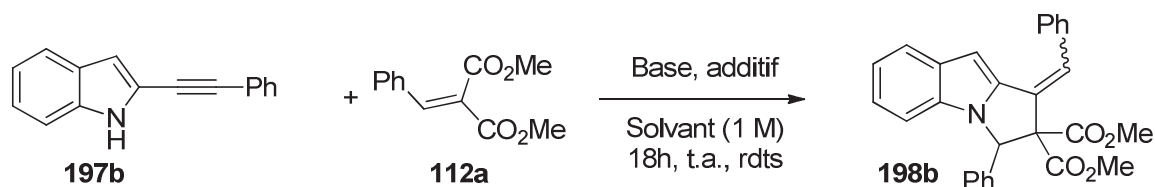


Schéma II-97 : réaction de rétro-condensation du produit intermédiaire d'addition

L'addition de *t*-BuOK en quantité catalytique permet de former le produit attendu mais la conversion est très faible. Comme la cyclisation paraissait moins favorable que précédemment, nous avons ajouté une quantité catalytique de complexe de cuivre ([Cu] = [Cu(phen)(PPh₃)₂]NO₃) pour la favoriser, mais la dégradation du milieu a été également observée dans ce cas (Tableau II-21, entrées 1 à 3). Face à cet échec, nous avons testé le *tert*-butanolate de sodium, mais aucune réaction n'est observée (Tableau II-21, entrée 4).



Entrée	Base (éq), additif (mol%)	Solvant	Résultats
1	<i>t</i> -BuOK (1), TBAI (10)	THF	dégradation
2	<i>t</i> -BuOK (0,5), TBAI (10)	THF	14% formé
3	<i>t</i> -BuOK (0,4 + 0,6), [Cu] (20)	CH ₃ CN	dégradation
4	<i>t</i> -BuONa (0,5)	THF	pas de réaction
5	Cs ₂ CO ₃ (2 éq) / Yb(OTf) ₃ (20)	CH ₃ CN	79% isolé

Tableau II-21 : réaction tandem sur le produit 197b

Finalement, c'est l'utilisation combinée du carbonate de césium et du triflate de cuivre qui a permis d'obtenir **79%** de produit isolé **198b** obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères E / Z dans un rapport allant de 75/25 à 90/10 (Tableau II-21, entrée 5).

Fortuitement, nous avons découvert que l'isomère E s'isomérisait en Z dans CDCl_3 . En effet, si on laisse le composé **198b** en solution dans le tube RMN, nous avons noté une évolution au cours du temps du rapport entre les deux isomères en faveur de l'isomère Z (Figure II-26).

En analysant le spectre RMN du proton du mélange **198b**, nous pouvons constater que les signaux des protons H_3 et H_{10} , de l'isomère E respectivement, à 6,68 et 6,54 ppm diminuent progressivement en faveur de ceux de l'isomère Z à 6,53 et 6,40 ppm.

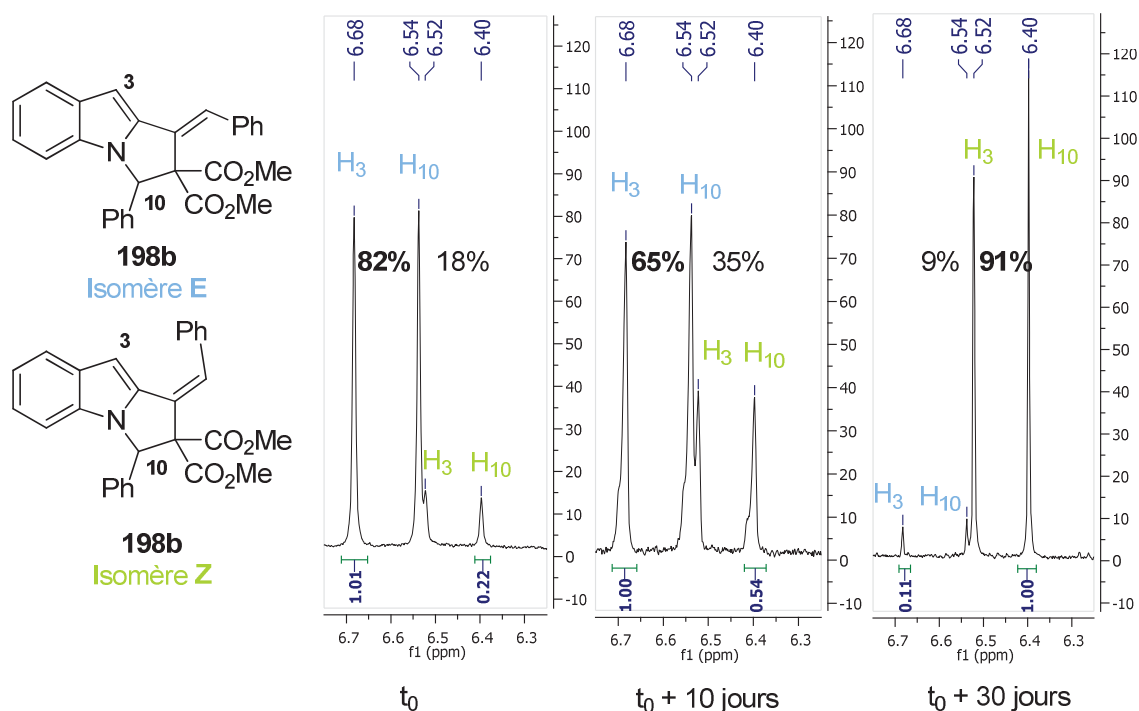


Figure II-26 : suivi par RMN du proton de l'isomérisation

Pour confirmer cette observation, nous avons traité ce mélange par une goutte d'HCl concentré dans CHCl_3 . Effectivement, au bout de 2 heures d'agitation, on observe uniquement l'isomère Z dans le milieu, l'isomère E s'étant complètement isomérisé (Schéma II-98).

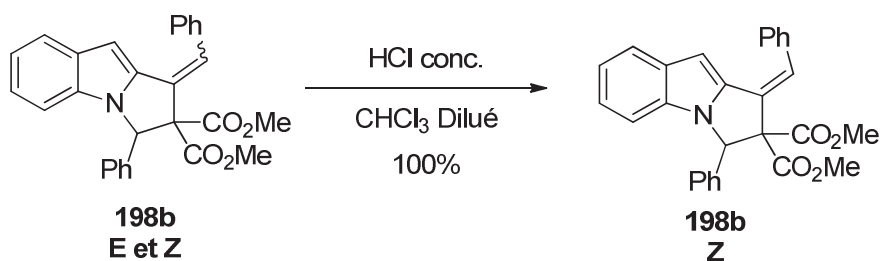


Schéma II-98 : isomérisation de la double liaison

Pour confirmer la configuration de ces deux isomères, le produit tricyclique **198c** a été caractérisé par ses données spectroscopiques. Nous présenterons seulement les déplacements chimiques des protons qui nous permettent de différencier les deux isomères (Figure II-27) :

- l'isomère E est notamment caractérisé, en RMN de ^1H , par deux singulets à 6,57 et à 6,74 ppm correspondant respectivement aux protons H_{10} et H_3 . On note également à 6,90 ppm la présence d'un doublet correspondant au proton H_8 et à 7,44 un singulet représentant H_{21} . Les protons aromatiques H_{23} et H_{24} sont caractérisés par des doublets à 7,54 et 7,98 ppm.

Nous pouvons constater la présence des effets NOE entre les protons : **H_3 , H_5 et H_{21}** (représenté sur la (Figure II-27)), H_{10} et H_8 , H_{23} , H_{21} et H_{24} , nous permettent de confirmer la configuration E ;

- de la même manière que précédemment, en RMN de ^1H , l'isomère Z est notamment caractérisé par deux singulets à 6,42 et à 6,54 ppm correspondant respectivement aux protons H_{10} et H_3 . On note également la présence d'un doublet à 6,84 ppm faisant référence au proton H_8 et d'un singulet dans le massif à 7,00-7,28 ppm représentant le proton H_{21} . Les protons aromatiques H_{23} et H_{24} de cet isomère sont cette fois-ci plus déblindés à 7,77 et 8,14 ppm.

On retrouve la présence des effets NOE suivant : **H_3 , H_5 et H_{23}** (représenté sur la (Figure II-27)) H_{23} , H_3 et H_{24} , H_{23} , H_{24} et H_{21} et H_{10} et H_8 qui nous confirme la forme Z de la double liaison.

Ces informations ont également pu être vérifiées par des expériences hétéronucléaires de types ^1H - ^{13}C telles que HSQC et HMBC.

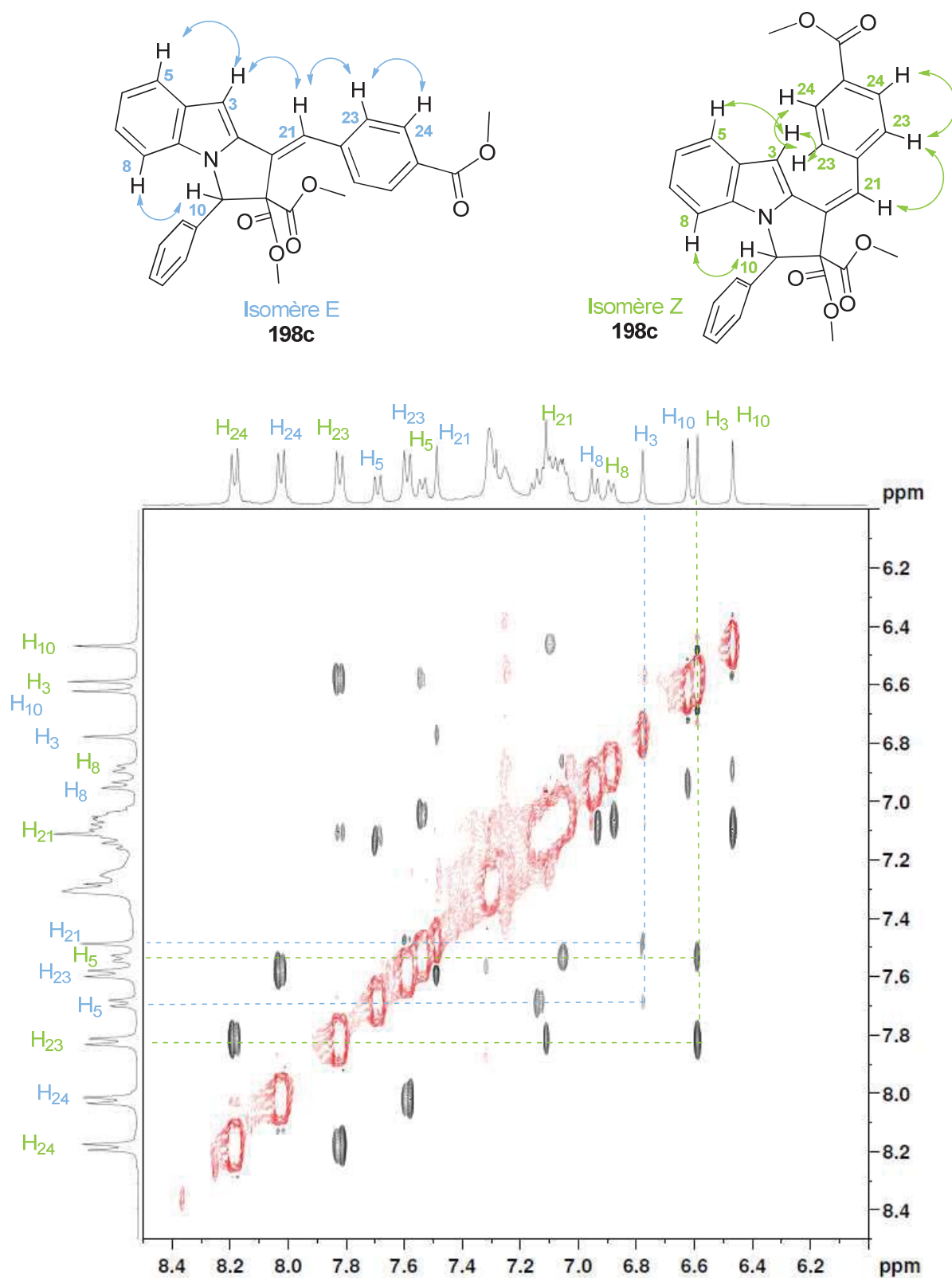


Figure II-27 : Spectre NOESY de 198c

6.5.4 Réaction multicomposants sur la position azotée

L'enjeu a alors été de trouver un processus qui nous permette de réaliser ces deux étapes, jusqu'alors élaborées séparément, en un seul pot et d'accéder aux dérivés de type pyrrolo[1,2-*a*]indole. Cet objectif s'est avéré particulièrement délicat. Il a fallu trouver des conditions de couplage qui soient compatibles avec les conditions d'addition.

Le développement de cette réaction multicomposants sera détaillé sous forme de deux parties : l'une permettant l'accès au produit **198a** et l'autre au produit **198b** (Figure II-28).

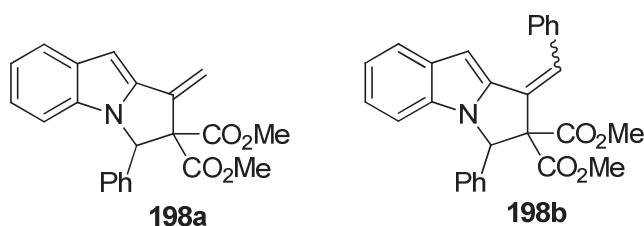


Figure II-28 : molécules cibles

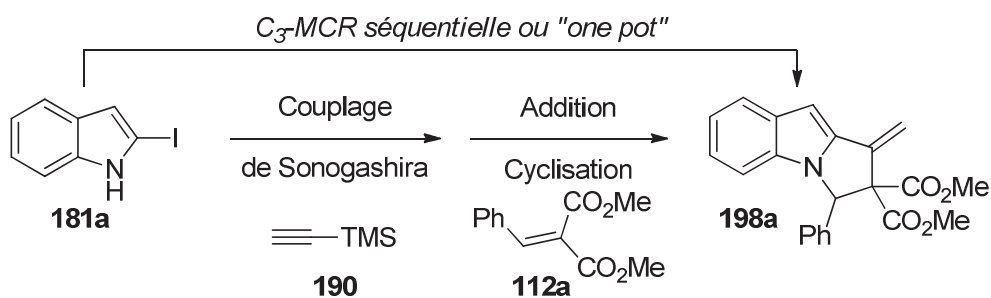
6.5.4.1 Accès au produit **198a**

Nous avons choisi dans un premier temps de réaliser les deux étapes de manière séquentielle en utilisant les meilleures conditions déduites des études précédentes. Nous avons envisagé d'utiliser les paramètres suivants:

- dilution : 1 M, 0,5 M, 0,1 M ;
- choix de la base : DBU, *n*-BuNH₂, K₂CO₃, *t*-BuOK, Et₃N, DIPEA ;
- solvant : THF, CH₃CN.

Comme le montre le Tableau II-22, aucun produit attendu **198a** n'est observé, que ce soit en faisant varier la dilution (Entrées 1 à 4), ou les bases employées dans le couplage (Entrées 5 à 10) ou dans la réaction d'addition (Entrées 11 à 13) et seulement quelques traces en présence de la triéthylamine, DIPEA et *t*-BuOK dans le THF (Entrées 14 et 15).

Devant ces échecs, d'autres paramètres ont été modifiés mais n'ont pas permis d'obtenir le produit souhaité (changement de catalyseur (Pd(PPh₃)₄, Pd/C, Pd₂dba₃), ajout en deux fois de la base, ajout lent au pousse-seringue de l'accepteur de Michael et du DBU).



Entrée	Couplage de Sonogashira		Addition/Cyclisation		Résultats
	Base	Solvant	Base	Solvant	
<i>Dilution</i>					
1	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	dégradation
2	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	THF (0,5 M)	dégradation
3	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	THF (0,1 M)	dégradation
4	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	CH ₃ CN (0,5 M)	dégradation
<i>Choix de la base du couplage et DBU pour l'addition</i>					
5	<i>n</i> -BuNH ₂ (2 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	dégradation
6	<i>n</i> -BuNH ₂ (4 éq)	THF (1 M)	DBU (1,1 éq)	THF (1 M)	dégradation
7	<i>n</i> -BuNH ₂ (2 éq)	THF (1 M)	DBU (2 éq)	THF (1 M)	dégradation
8	<i>n</i> -BuNH ₂ (2 éq)	CH ₃ CN (1 M)	DBU (1,1 éq)	CH ₃ CN (1 M)	dégradation
9	K ₂ CO ₃ (2 éq)	THF (0,36 M)	DBU (1,1 éq)	THF (0,36 M)	pas de réaction
10	Et ₃ N (1,1 éq)	THF (1 M)	DBU (1,5 éq)	THF (1 M)	dégradation
<i>Choix de la base du couplage et <i>t</i>-BuOK pour l'addition</i>					
11	<i>n</i> -BuNH ₂ (1,1 éq)	THF (1 M)	<i>t</i> -BuOK (1)/ TBAI (10)	THF (1 M)	dégradation
12	DBU (1 éq)	THF (1 M)	<i>t</i> -BuOK (1)/ TBAI (10)	THF (1 M)	dégradation
13	K ₂ CO ₃ (2 éq)	THF (1 M)	<i>t</i> -BuOK (1)/ TBAI (10)	THF (1 M)	pas de couplage
14	Et ₃ N (2,5 éq)	THF (1 M)	<i>t</i> -BuOK (1)/ TBAI (10)	THF (1 M)	-/8%
15	DiPEA (2,5 éq)	THF (1 M)	<i>t</i> -BuOK (1)/ TBAI (10)	THF (1 M)	-/5%
<i>Tous les réactifs sont ajoutés au départ</i>					
16		DBU (4 éq)		THF (1 M)	-/20%
17		DBU (2,5 éq)		THF (1 M)	15% /40%
18		DBU (2,1 éq)		THF (1 M)	20% /100%
19		DBU (2,1 éq)		THF (2 M)	13% /100%
20		DBU (1 éq) + <i>t</i> -BuOK (2,5 éq)/ TBAI (10)		THF (1 M)	dégradation
21		Et ₃ N (2,5 éq)		THF (1 M)	couplage
22		DiPEA (2,5 éq)		THF (1 M)	couplage

Tableau II-22 : tentatives d'Aza-MCR (rendement produit isolé / conversion déterminée par RMN ¹H)

Dans un deuxième temps, nous avons donc pensé accéder au produit **198a** en engageant tous les réactifs au départ de la réaction multicomposants. Comme le couplage de Sonogashira est plus rapide et facile que la réaction d'aza-Michael/cyclisation, nous pourrions obtenir le produit attendu.

L'utilisation de 2,1 équivalents de DBU dans le THF (1 M) a conduit au mieux à 20% de produit isolé. Par contre, les tentatives de réaction avec d'autres bases (*t*-BuOK, Et₃N, DiPEA) n'ont pas permis d'observer la moindre trace de produit **198a** (Tableau II-22, entrées 16 à 22).

De plus, nous avons remarqué que le produit de couplage ne semblait pas stable dans le milieu réactionnel. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons donc placé le composé couplé **197a** en présence de palladium (PdCl₂(PPh₃)₂) dans le THF. Au bout de 2h, le substrat s'est totalement dégradé.

La seule méthode possible d'accès au produit **198a** est donc la voie en deux étapes qui donne un excellent rendement global de 73% (Schéma II-99).

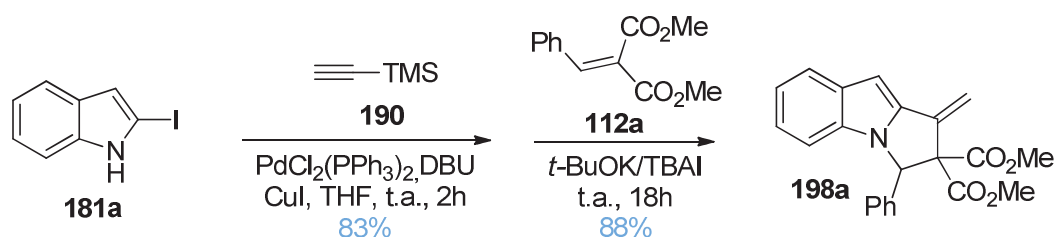


Schéma II-99 : obtention du produit **198a**

Le triméthylsilylacétylène **190** ne nous semblant pas le meilleur partenaire pour l'élaboration d'une réaction multicomposants, nous avons décidé d'étudier celle-ci avec le phénylacétylène **110a** afin d'obtenir le produit **198b**.

6.5.4.2 Accès au produit 198b

Devant les difficultés rencontrées et la dégradation de l'ényne intermédiaire en présence de palladium nous avons donc choisi d'effectuer la réaction de couplage entre le 2-iodoindole **181a** et le phénylacétylène **110a** *via* une catalyse au cuivre. Nous débuterons donc l'étude par une rapide bibliographie dans ce domaine.

a. Réaction de couplage catalysée par le cuivre

La réaction d'un alcyne vrai avec un halogénure ou un triflate aryle et vinylique est généralement catalysée par un complexe de palladium et de cuivre selon la méthode classique de Sonogashira^{225, 227} (Schéma II-100).

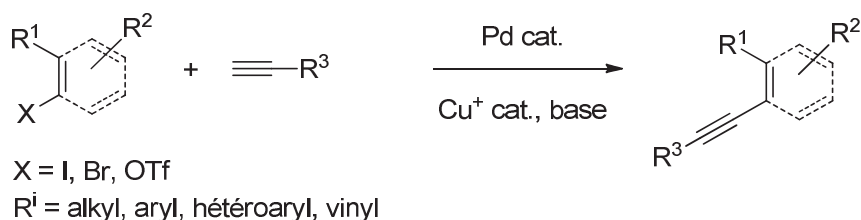


Schéma II-100 : couplage de Sonogashira

Néanmoins de nombreuses méthodologies décrites dans la littérature permettent la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome en présence uniquement de catalyseur au cuivre à divers degrés d'oxydation.²²⁸ Les premières réactions de couplage décrites sans palladium datent de 1992 avec l'élaboration d'un système catalytique formé par CuI et la triphénylphosphine. Les réactions des iodures d'aryles ou de vinyles sur des alcynes terminaux sont réalisées en présence de carbonate de potassium dans le DMF ou le DMSO à 120°C^{229, 230} (Schéma II-101).

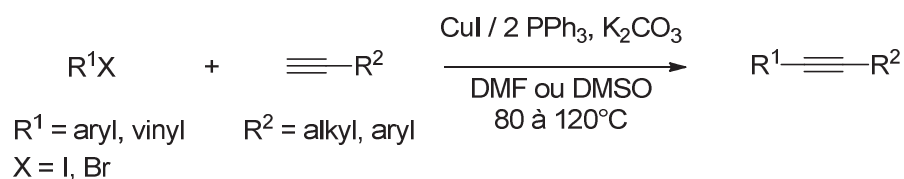


Schéma II-101 : couplage catalysé par le cuivre (I)

Par la suite, le groupe de Ma a montré en 2004 que l'on pouvait utiliser des acides aminés, la *N,N*-diméthylglycine comme ligand permettant de s'affranchir des ligands phosphorés.²³¹ Inspirées par ce choix, d'autres équipes ont ensuite montré que des diamines bidentées comme par exemple l'éthylène diamine, le DABCO, la 1,10-phénanthroline,²³² la *N*-méthylpyrrolidine-2-carboxamide²³³

ou la *N,N'*-dibenzyl-1,10-binaphtyl-2,20-diamine (*N,N'*-dibenzyl BINAM)²³⁴ pouvaient être utilisées (Figure II-29). Connues pour être plus efficaces que les monodentées, elles sont également intéressantes pour leurs faibles coûts et leurs solubilités dans l'eau qui leur permet une élimination plus facile.²³² Le cuivre ayant des propriétés oxophiles, l'équipe de Mao a démontré une meilleure efficacité de ligands bifonctionnels composés d'un atome d'azote et d'un atome d'oxygène telle que la 8-hydroxyquinoléine qui permettrait une double activation électrophile et nucléophile du substrat.²³⁵ L'équipe de Taillefer a également montré l'efficacité de ligand bidenté contenant deux atomes d'oxygène tel que la 1,3-diphénylpropane-1,3-dione associée cette fois-ci au $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ²³⁶ (Figure II-29).

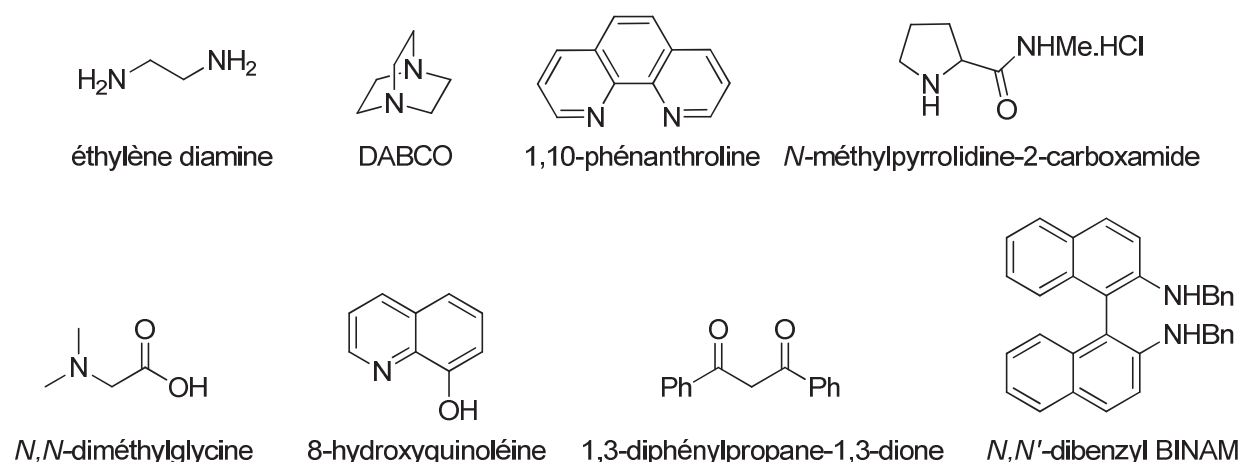


Figure II-29 : exemples de ligands associés au cuivre

Un procédé alternatif a été proposé par Venkataraman et ses collaborateurs qui ont étudié de nouveaux complexes de cuivre (I) comme par exemple le $\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)\text{Br}$, le $\text{Cu}(\text{neocup})(\text{PPh}_3)\text{Br}$ ²³⁷ ou le $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ ²³⁸ (Figure II-30) solubles dans la plupart des solvants organiques et également stables à l'air et à l'humidité.

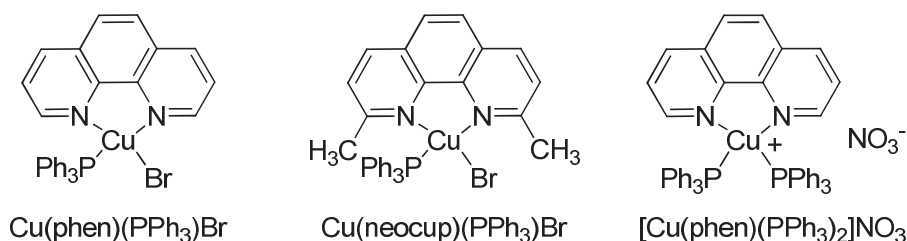


Figure II-30 : complexes de Venkataraman

Ce même groupe a valorisé l'utilisation de ces catalyseurs en effectuant des réactions de couplage entre un alcyne vrai et un iodure d'aryle ou de vinyle mais aussi par des réactions tandem

de couplage puis de cyclisation. Ils ont ainsi pu construire des hétérocycles substitués en position 2 comme des benzo[*b*]furanes ou des indoles²³⁹ (Schéma II-102).

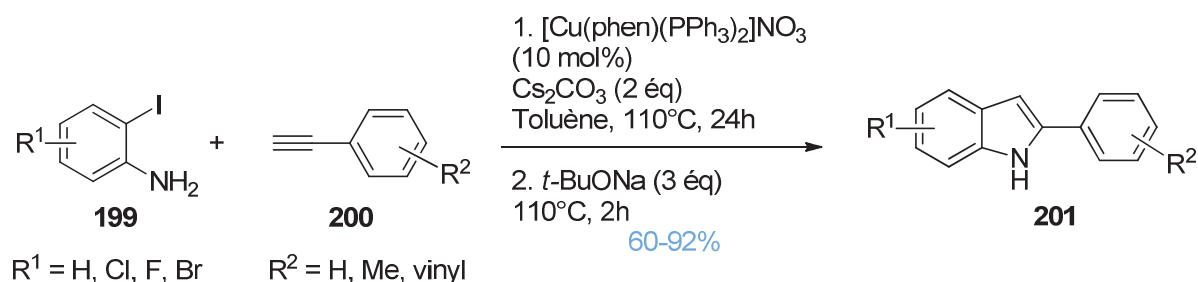


Schéma II-102 : réaction tandem couplage-cyclisation

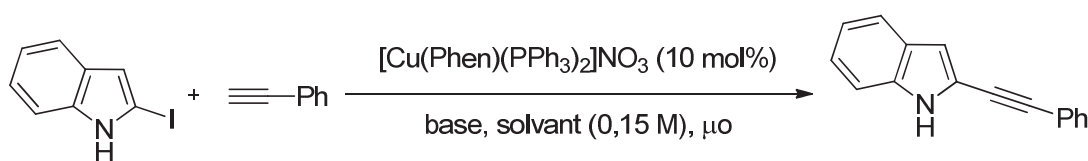
D'autres méthodes ont été décrites dans la littérature utilisant CuI comme catalyseur, sous irradiation micro-ondes dans le DMF,²⁴⁰ dans l'eau²⁴¹ ou dans le polyéthylène glycol.²⁴² Ces irradiations permettent d'augmenter la température tout en diminuant le temps de réaction.

b. Résultats du couplage catalysé par un complexe au cuivre (I)

Suite aux problèmes rencontrés lors du passage à la réaction multicomposants, nous avons souhaité coupler le 2-iodoindole **181a** avec le phénylacétylène **110a** sans palladium mais en présence d'un complexe de Cuivre (I), le [Cu(Phen)(PPh₃)₂]NO₃ noté ici [Cu], dont l'équipe de Vankataraman a montré l'efficacité.

Les conditions de la littérature nécessitant un chauffage prolongé (24h au reflux du toluène) et afin d'éviter la décomposition thermique du 2-iodoindole **181a**, nous avons choisi d'étudier ce couplage sous irradiation micro-ondes.

Les différents essais de solvant et de base sont résumés dans le Tableau II-23 ci-dessous.



Entrée	Base (éq)	Solvant	Conditions	Rdt ^a
1	Cs ₂ CO ₃ (2)	Toluène	μO, 2h, 130°C	- ^b
2	Cs ₂ CO ₃ (2)	CF ₃ -Toluène	μO, 1h45, 170°C	34%
3	Cs ₂ CO ₃ (2)	Dioxane	μO, 1h, 150°C	93%
4	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	Dioxane	μO, 1h20, 150°C	89%
5	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	THF	μO, 1h20, 120°C	98%
6	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	CH ₃ CN	μO, 1h, 120°C	- ^b
7	DBU (1)	CF ₃ -Toluène	μO, 1h45, 170°C	68%
8	DBU (1)	Dioxane	μO, 1h, 150°C	92%

Tableau II-23 : couplage du 2-iodoindole par le phénylacétylène
(^a : produit isolé, ^b : pas de réaction)

En appliquant les conditions de Venkataraman à savoir 10 mol% de catalyseur cuivré et 2 équivalents de carbonate de césium dans le toluène, nous n'obtenons aucun produit de couplage (Tableau II-23, entrée 1). L'utilisation du CF₃-toluène, qui est plus polaire, a permis de montrer la faisabilité de la réaction avec l'obtention de 34% de produit couplé (Tableau II-23, entrée 2). Le dioxane nous a permis d'améliorer considérablement les résultats (93%) et de diminuer la quantité de base à 1,1 équivalent (89%) (Tableau II-23, entrées 3 à 4). C'est dans le THF que nous avons réussi à obtenir le produit couplé de manière **quasi-quantitative** (Tableau II-23, entrée 5). Par contre, aucune réaction n'est observée dans l'acétonitrile (Tableau II-23, entrée 6). Les essais effectués en présence de DBU ont également donné des résultats intéressants (Tableau II-23 entrées 7 à 8).

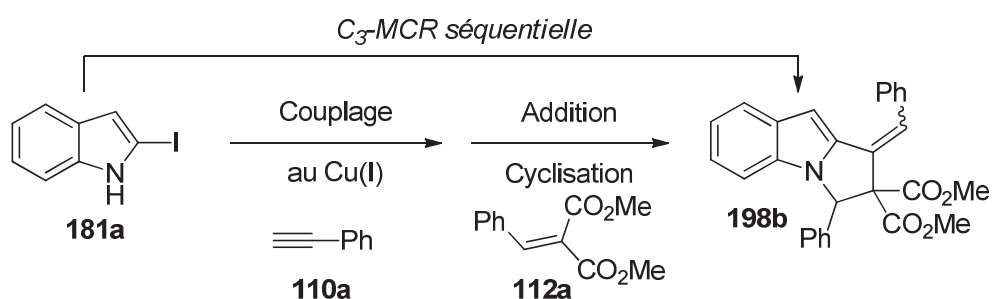
Cette méthodologie n'est cependant pas adéquate pour coupler des alcynes terminaux de type triméthylsilylacétylène **190** ou hexyne **192** qui ont des points d'ébullition trop bas pour être engagés dans une réaction à 120°C et sous pression. Aucune réaction n'est en effet observée dans ces conditions.

c. Résultats de la réaction multicomposants en aza

La préparation du composé **197b** ayant été optimisée par la catalyse au cuivre, nous avons réétudié l'Aza-MCR afin de trouver des conditions permettant de réaliser les deux étapes en un seul pot (Tableau II-24).

Nous pouvons constater que l'utilisation du DBU pour les deux étapes conduit uniquement au produit de couplage ou à seulement des traces de produits (Tableau II-24, entrées 1 à 4).

Par contre, si le couplage est réalisé en présence de carbonate de césium puis si l'on ajoute ensuite du *t*-BuOK, un rendement encourageant de 30% est obtenu. Un résultat similaire est atteint en présence de 1,1 équivalent de Cs₂CO₃ et d'une quantité catalytique de *t*-BuOK (Tableau II-24, entrées 5 et 6).



Entrée	Couplage		Addition/Cyclisation		Résultats
	Base (éq)	solvant	Base (éq), additifs (mol%)	solvant	
1	DBU (1)	Dioxane	DBU (1)	CH ₃ CN	Couplage 197b
2	DBU (1)	Dioxane	DBU (5)	DMF	Traces 198b
3	DBU (1)	Dioxane	<i>t</i> -BuOK (2,5)	CH ₃ CN	Couplage 197b
4	Cs ₂ CO ₃ (2)	CF ₃ -Toluène	DBU (1,1)	CF ₃ -Toluène	Traces 198b
5	Cs ₂ CO ₃ (2)	Dioxane	<i>t</i> -BuOK (1)	CH ₃ CN	30% ^a
6	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	THF	<i>t</i> -BuOK (0,35)	CH ₃ CN	29% ^a
7	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	THF	Cs ₂ CO ₃ (2), Yb(OTf) ₃ (10)	CH ₃ CN	45% ^a
8	Cs ₂ CO ₃ (1,1)	THF	Cs ₂ CO ₃ (2), Yb(OTf) ₃ (10)	DMF	68% ^a

Tableau II-24 : optimisation de l'Aza-MCR (^a : produit isolé)

Les meilleures conditions sont finalement l'utilisation de 1,1 équivalent de carbonate de césium dans le THF lors du couplage puis on ajoute dans le même pot, 2 équivalents de la même base accompagnée d'une quantité catalytique (10 mol%) de Yb(OTf)₃ dans CH₃CN (45%) ou dans le DMF (68%) (Tableau II-24, entrées 7 et 8). Le produit **198b** est isolé sous la forme d'un mélange d'isomères Z/E, (10/90) qui peut légèrement varier si l'on reproduit la réaction.

Nous avons également testé la réaction sous irradiation micro-ondes en ajoutant tous les réactifs au départ et nous avons seulement observé la formation de 10% de produit souhaité. C'est pour cette raison que nous avons conservé notre méthodologie séquentielle.

Dés lors, nous avons conservé ces dernières conditions (Tableau II-24, entrées 7 et 8) pour les appliquer à divers dérivés d'aryles acétyléniques et d'accepteurs de Michael (Schéma II-103). La réaction tandem d'addition-cyclisation peut être effectuée dans un mélange THF/acétonitrile ou THF/DMF. Nous pouvons constater que l'**Aza-MCR** est **performante** avec des substituants aryliques, neutres ou électroattracteurs, sur les accepteurs de Michael et sur les acétyléniques (**67 à 81%**). Avec des substituants électrodonneurs, la réaction d'aza-Michael fonctionne très mal, nous n'obtenons que des traces de produit final.

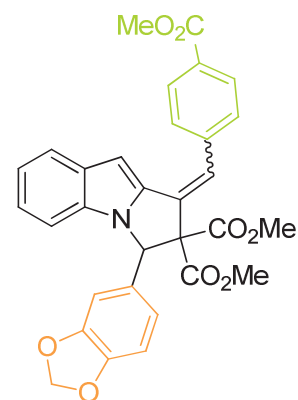
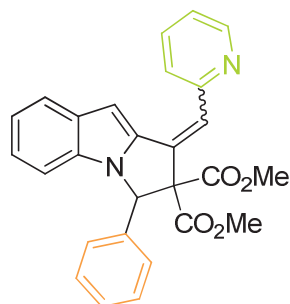
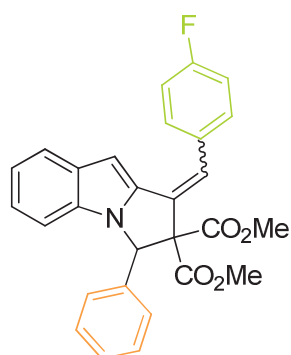
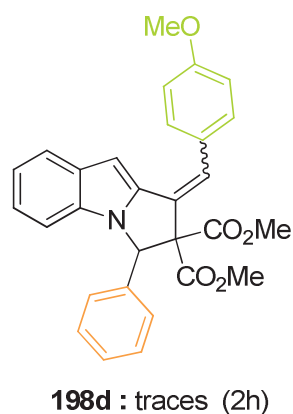
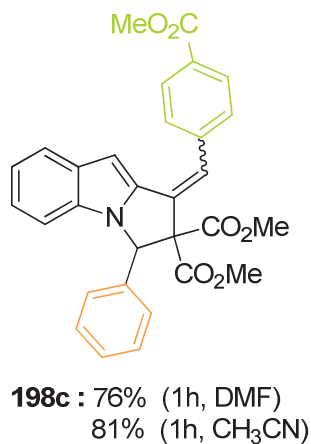
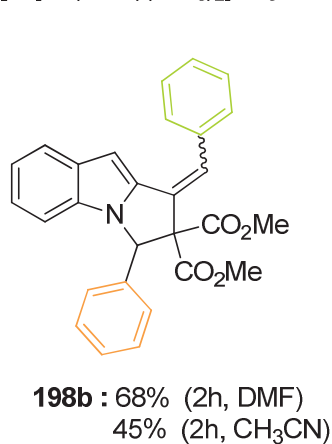
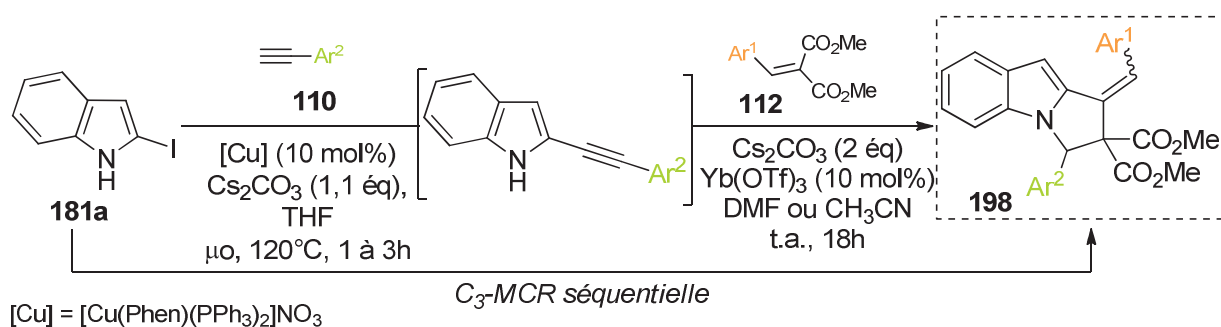


Schéma II-103 : résultats de l'Aza-MCR

(Données entre parenthèses : durée du couplage, solvant de la réaction tandem)

Cette nouvelle méthodologie permet de créer en une **seule étape deux liaisons carbone-carbone, une liaison carbone-azote et un cycle**.

6.5.5 Hypothèse mécanistique

Contrairement à l'étude précédente, si on remplace l'atome d'iode en C₂ par une triple liaison comportant un groupement TMS ou un groupement arylique ayant des substituants neutres ou électroattracteurs, la réaction d'aza-Michael est cette fois-ci favorisée. Devant ces résultats, nous suggérons le mécanisme suivant (Schéma II-104) :

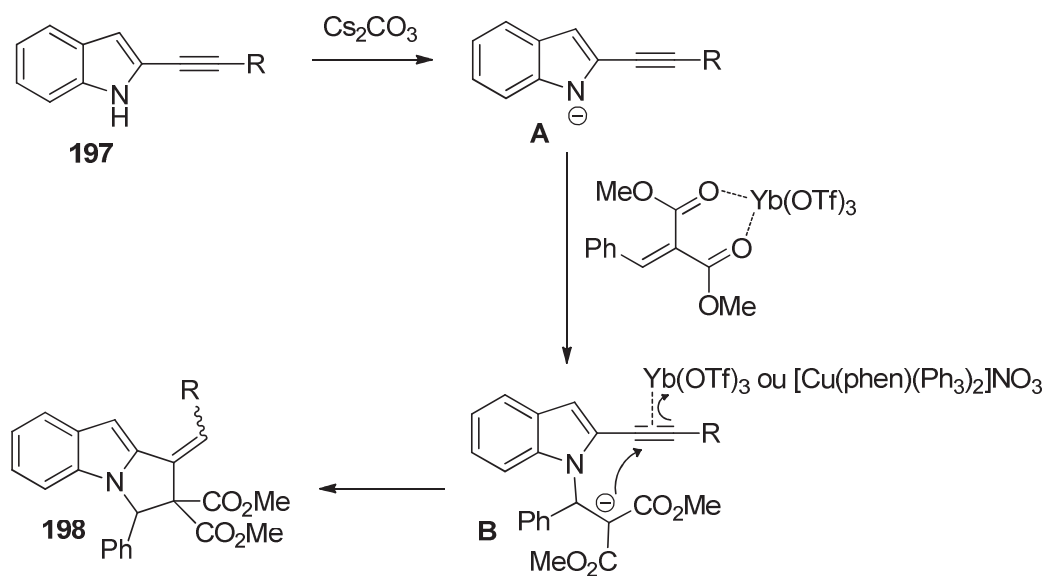


Schéma II-104

Le carbonate de césium pourrait déprotoner l'indole couplé **197** pour conduire à l'intermédiaire anionique **A**, qui réagirait ensuite avec l'accepteur de Michael activé par Yb(OTf)₃ pour donner l'intermédiaire **B**. La cyclisation intramoléculaire anionique pourrait être activée par le complexe d'ytterbium ou de cuivre pour donner le mélange d'isomère du produit **198**.

Néanmoins, il est à noter que la présence d'un groupe électrodonneur sur la triple liaison (alkyle ou substituant électrodonneur sur le groupement arylique) entraîne une addition en C₃ et démontre une subtile dépendance électronique de l'orientation de la réaction.

6.5.6 Electrocyclisation

Lors d'un essai de cristallisation afin d'effectuer une diffraction des rayons X du composé **198e**, nous nous sommes aperçus de la présence d'un produit d'électrocyclisation **202** parmi les cristaux formés. En vérifiant la RMN du proton du produit **198e**, nous avons remarqué que **202** était déjà présent à l'état de traces (7% avant la cristallisation) et que sa quantité avait évolué au cours du temps de cristallisation (20% après 30 jours). Une étude sera entreprise afin d'essayer de compléter la réaction d'électrocyclisation et de comprendre le mécanisme de formation de **202** (Schéma II-105).

Toutefois, ceci nous a également permis de confirmer la géométrie Z de la double liaison de **198e**, cette configuration étant la seule réactive.

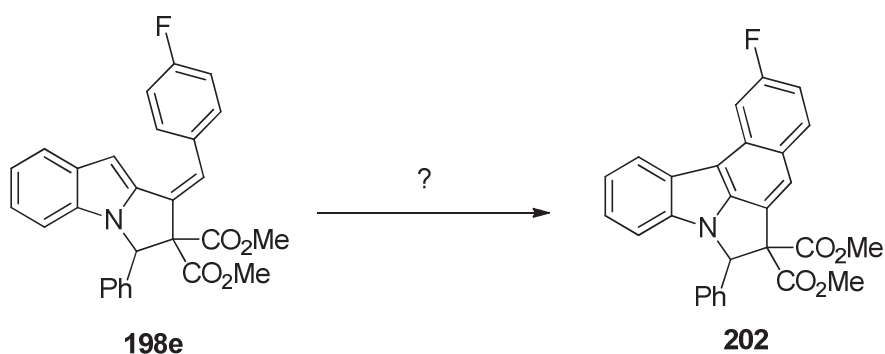


Schéma II-105 : électrocyclisation

Conclusion du chapitre II

Nous avons tout d'abord tenté de réaliser une réaction multicomposants à partir d'une halogéno énamine mais plusieurs limitations ont été rencontrées lors de ce projet initial et nous avons par conséquent orienté notre étude vers une énamine plus stable : l'indole.

A partir de cet hétérocycle, mais également d'un alcyne vrai et d'un accepteur de Michael, nous avons pu développer avec succès deux réactions à trois partenaires de manière séquentielle dans un ordre prédéterminé qui permet d'orienter la réaction vers deux familles de produits : les cyclopent[*b*]indoles et les pyrrolo[1,2-*a*]indoles (Schéma II-106).

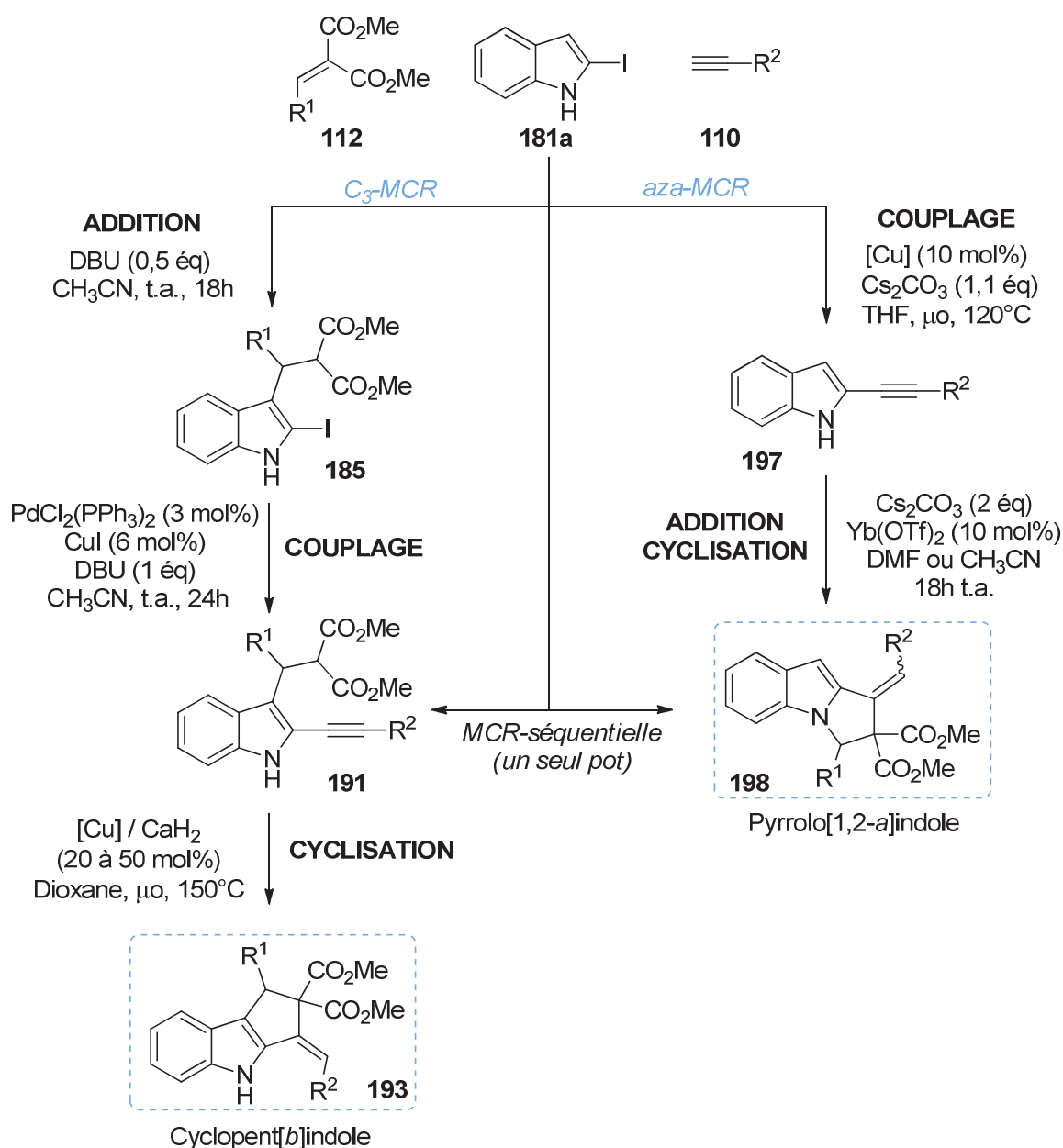


Schéma II-106

- la **C₃-MCR** permet d'établir en un seul pot une alkylation de Friedel-Crafts en C₃ du 2-iodoindole puis un couplage de Sonogashira avec un alcyne vrai. Une étape supplémentaire de cyclisation permet de construire le troisième cycle et d'obtenir des composés de type cyclopent[*b*]indole ;
- l'**aza-MCR** est constituée de deux étapes monotope : un couplage cuprocatalysé du dérivé iodé avec un dérivé acétylénique puis addition d'un accepteur de Michael qui entraîne une cyclisation *in situ* pour conduire aux composés de type pyrrolo[1,2-*a*]indoles.

Les prochains objectifs de cette méthodologie seront notamment l'étude de la réaction d'électrocyclisation et l'application vers d'autres hétérocycles tels que le 2-iodoimidazole et le 2-bromobenzimidazole (Figure II-31).

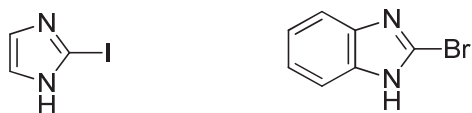


Figure II-31

Experimental part of chapter II

1 General remarks

Unless mentioned, all reactions were performed under nitrogen or argon inert atmosphere.

⇒ Solvents

All the reaction solvents were distilled on CaH₂, LiAlH₄, Mg before use.

Unless mentioned, extraction and chromatography solvents were used without further purification.

⇒ Reactants and reagents

All chemicals, except those recently purchased, or those of satisfying purity, were purified using known procedures.^a

Microwave-assisted synthesis was carried out in an Initiator™ single mode microwave cavity producing controlled irradiation at 2.45 GHz (Biotage AB, Uppsala). The reactions were run in sealed vessels (0.5 to 20 mL) and magnetic stirring was used. A variable power was employed to reach the temperature desired and then to maintain it in the vessel during the period of time programmed.

⇒ Thin layer chromatography (TLC)

Monitoring of reactions and chromatographies were performed using Merk 60F254 (aluminium supported silica gel).

Development of TLC plate was performed using UV lamp (254 nm and 365 nm) or using a chemical developer (ethanol solution of anisaldehyde, H₂O/H₂SO₄ solution of ceric ammonium molybdate, 20% aqueous solution of sulfuric acid).

⇒ Nuclear magnetic resonance spectra

NMR spectra were measured on a BRUKER ALS 300, a BRUCKER DRX 300 and a BRUCKER DRX 400, both working at 300 MHz for ¹H, and at 75 and 100 MHz for ¹³C. Chemical shifts are given in ppm, coupling constants are given in Hz.

^a Perrin, D.D., Armarego, W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 1988, 3rd Edition, Pergamon Press, Oxford.

All analyses were carried at room temperature, using tetramethylsilane as internal standard ($\delta=0$ ppm), or the deuterated residual solvents' peaks ($\delta=7.26$ ppm for CHCl_3 and $\delta = 77.16$ ppm for CDCl_3).

Letters s, d, t, q, quint, m and broad refer to the following multiplicity patterns: singlet, doublet, triplet, quartet, quintuplet, multiplet and broad.

⇒ Mass spectroscopy

High-resolution mass spectra were recorded on a Thermoquest Finnigan MAT 95 XI. Chemical ionizations were initiated by isobutane.

⇒ Infra-red spectroscopy

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer SpectrumTM One FT-IR spectrometer with universal ATR sampling accessory and were reported in wavelength numbers (cm^{-1}).

⇒ Melting points

Melting points (Mp) were measured on a BUCHI B-540 and were uncorrected.

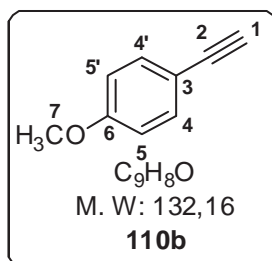
2 Preparation of useful reagents

2.1 General procedure of Sonogashira coupling of 1-ethynylaryl

Under a stream of nitrogen, 2 mol% of palladium bis(triphenylphosphine) chloride, 10 mol% of copper (I) iodide, 8 mol% of triphenylphosphine were dissolved in a 3/1 mixture of triethylamine / toluene (0.3 M). After 5 minutes of stirring, 1.5 equivalents of trimethylsilylacetylene and 1 equivalent of aryl iodide were added, and then the reaction was stirred and left overnight at room temperature. The mixture was filtered over celite and silica and washed with ethyl acetate.

The residue was dissolved in methanol and a catalytic quantity of K_2CO_3 was added. The reaction was stirred during 2 hours and diluted with AcOEt. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (eluent: 98/2 PE/AE).

⇒ 2-(p-methoxyphenyl)ethynyl 110b

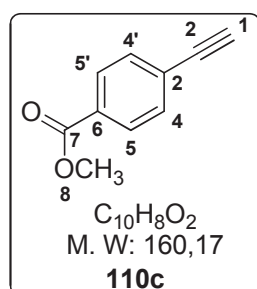


Yield: 96%, **Appearance:** solid, **Mp** = 28-30°C, **TLC** (PE/AE 98/2): R_f = 0.47

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.22 (1H, s, H-1), 3.92 (3H, s, H-7), 7.55(2H, dt, J = 8.1, 2.3 Hz, H-5, 5'), 7.99 (2H, dt, J = 8.1, 2.3 Hz, H-4, 4').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 52.7 (C-7), 80.5 (C-1), 83.2 (C-2), 127.2 (C-3), 129.9 (C-5, 5'), 130.5 (C-6), 132.5 (C-4, 4').

⇒ 2-(p-methyl phenylcarboxylate)ethynyl 110c



Yield: 87%, **Appearance:** solid, **TLC** (PE/AE 98/2): R_f = 0.40

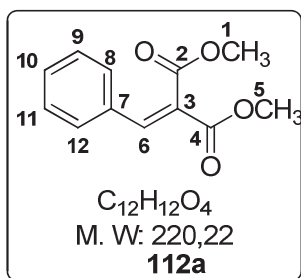
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.22 (1H, s, H-1), 3.92 (3H, s, H-8), 7.55(2H, dt, J = 8.1, 2.3 Hz, H-5, 5'), 7.99 (2H, dt, J = 8.1, 2.3 Hz, H-4, 4').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 52.7 (C-8), 80.5 (C-1), 83.2 (C-2), 127.2 (C-3), 129.9 (C-5, 5'), 130.5 (C-6), 132.5 (C-4, 4'), 166.8 (C-7).

2.2 Preparation of Michael acceptor

2.2.1 Synthesis of dimethyl benzylidenemalonate 112a

In a round bottomed flask, surmounted by a Dean Stark apparatus and a reflux condenser, were placed dimethyl malonate (1.1 mL, 10 mmol), benzaldehyde (1.2 mL, 12 mmol), piperidine (100 μ L, 1 mmol) and acetic acid (60 μ L, 1 mmol) in 25 mL of toluene. The mixture was refluxed vigorously in an oil bath at 130°C until no more water was collected, this operation required 18 hours. After the mixture has been cooled, toluene was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The aqueous layers were extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash chromatography (eluent: 90/10 PE/AE) to give an orange solid: 1.73 g (7.9 mmol).

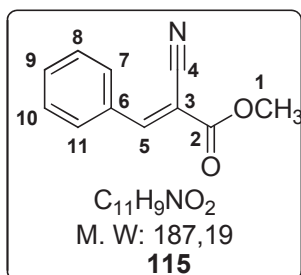


Yield: 79%, **Appearance:** orange solid, **Mp** = 143-144°C, **TLC** (PE/AE 90/10): R_f = 0.33

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.81 (6H, s, H-1, 5), 7.33-7.41 (5H, m, H-8, 9, 10, 11, 12), 7.74 (1H, s, H-6).

2.2.2 Synthesis of methyl (E)-2-cyano-3-phenyl-2-propenoate 115

A mixture of 1 equivalent of aldehyde, 1.3 equivalent of methyl cyanoacetate and 20 mol% of triphenylphosphine was irradiated under microwave at 120°C during 10 minutes for **115**. After complete conversion, as indicated by TLC, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, concentrated *in vacuo* and the resulting product was directly crystallized with a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (80/20). The resulting white precipitate was filtered and dried.



Yield: 77%, **Appearance:** white crystals, **Mp** = 49-50°C, **TLC** (PE/AE 90/10): R_f = 0.32

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.94 (3H, s, H-1), 7.48-7.59 (3H, m, H-8, 9, 10), 8.00 (2H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz, H-7, 11), 8.27 (1H, s, H-5).

2.3 Synthesis of copper complex $CuI(PPh_3)_3$

In a round bottom flask, 20 mL of chloroform, copper iodide (0.38 g, 2 mmol), triphenylphosphine (2.10 g, 8 mmol) were stirred at room temperature up to complete reagents dissolution. Then, 40 mL of absolute ethanol were added. The resulting precipitate was filtered, washed with ethanol to eliminate excess of triphenylphosphine, and with petroleum ether. (White solid, 1.94 g, yield: 99%).

2.4 Synthesis of palladium tetrakis(triphenylphosphine) $Pd(PPh_3)_4$ ^b

In a round bottom flask fitted with a cooling column and septum, $PdCl_2$ (0.5 g, 2.8 mmol), PPh_3 (3.7 g, 14.1 mmol) was diluted in 30 mL of DMSO. The resulting mixture was heated at 165°C up to obtain a clear orange liquid. The temperature was allowed to room temperature and hydrazine monohydrated (0.55 mL, 11.4 mmol) was added dropwise. The stirring was stopped. The yellow suspension slowly turned to canary yellow and was then filtered and washed with ethanol (3 × 10 mL) and diethyl ether (3 × 10 mL). (Yield: 87%)

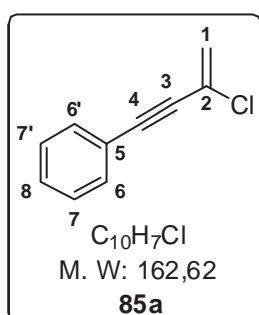
^b Coulson, D. R. *Inorg. Syn.* **1971**, *13*, 121-4.

3 Attempts to multicomponent reaction of cyclohexenone

3.1 General procedure of Sonogashira coupling of vinylidene chloride

Under a stream of nitrogen, 1 equivalent of aryl acetylene, 1.5 equivalents of *n*-butylamine, 3 mol% of copper iodide and 3 mol% of palladium tetrakis(triphenylphosphine) were added successively in a microwave vial. Dry toluene was degazed in a Schlenk tube and added to previous mixture. Then, 5 equivalents of vinylidene chloride were added. The vial was sealed and irradiated under microwave during 5 min at 80°C. Then, the mixture was washed with water and extracted with ethyl acetate. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography with petroleum ether as eluent.

⇒ 2-chloro-4-phenyl-1-butene-3-yne 85a

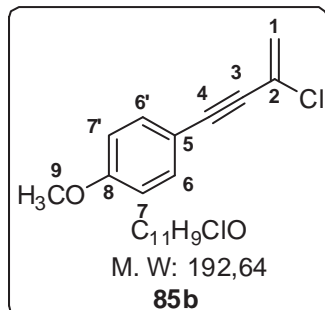


Yield: 70%, **Appearance:** yellow oil, **TLC (PE):** R_f = 0.70

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.68 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-1a), 5.75 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, H-1b), 7.36 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H-7, 7', 8), 7.47 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-6, 6').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 85.5 (C-3), 90.4 (C-4), 121.5 (C-5), 121.9 (C-1), 128.4 (C-7, 7'), 128.8 (C-2), 129.2 (C-8), 131.8 (C-6, 6').

⇒ 2-chloro-4-(*p*-methoxyphenyl)-1-butene-3-yne 85b



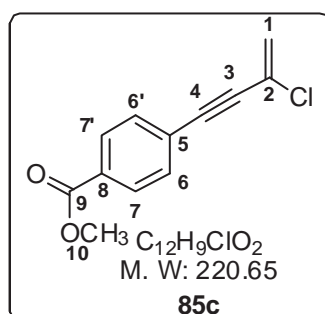
Yield: 60%, **Appearance:** white solid, **Mp** = 68-70°C, **TLC (PE/AE 95/5):** R_f = 0.55

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.91 (1H, s, H-9), 5.73 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-1a), 5.80 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-1b), 7.54 (2H, dt, *J* = 8.2, 2.3 Hz, H-7, 7'), 8.01 (2H, dt, *J* = 8.2, 2.3 Hz, H-6, 6'),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52.7 (C-11), 88.4 (C-3), 88.8 (C-4), 120.4 (C-1), 120.5 (C-5), 126.5 (C-2), 129.9 (C-7, 7'), 130.8 (C-5), 132.1 (C-6, 6'), 166.7 (C-8).

IR: λ (cm⁻¹) = 3117.5, 2949.4, 2851.3, 2219.8, 1716.9, 1608.4, 1596.6, 1442.5, 1276.2, 1108.6

⇒ 2-chloro-4-(*p*-methylphenylcarboxylate)-1-butene-3-yne 85c



Yield: 60%, **Appearance:** tan crystals, **Mp** = 67-69°C, **TLC (PE/AE 95/5):** R_f = 0.53

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.92 (1H, s, H-10), 5.73 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-1a), 5.79 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-1b), 7.54 (2H, dt, *J* = 8.2, 2.3 Hz, H-7, 7'), 8.01 (2H, dt, *J* = 8.2, 2.3 Hz, H-6, 6').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52.7 (C-10), 88.4 (C-3), 88.7 (C-4), 120.4 (C-5), 123.2 (C-1), 126.52 (C-2), 129.9 (C-7, 7'), 130.8 (C-8), 132.4 (C-6, 6'), 166.6 (C-9).

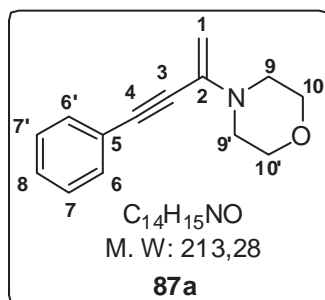
HR-MS (CI): MH^+ , found: 221.0371, calcd.: 221.0369

IR: λ (cm^{-1}) = 3117.1, 2949.0, 2850.9, 2219.8, 1607.9, 1596.7, 1442.4, 1276.1, 1108.3

3.2 General procedure for the Buchwald-Hartwig cross coupling of vinylidene chloride

Under a stream of nitrogen, 1 equivalent of enyne **85**, 2 mol% of Pd_2dba_3 , 4 mol% of Davephos, dry and degazed toluene (5 mL) and 1.1 equivalent of sodium *tert*-butoxide were added successively in a microwave vial. After 1 min, the amine was added and the flask was sealed. Then, the vial was irradiated under microwave at 120°C during 13 min. After complete conversion, as indicated by TLC, the mixture was filtered over celite and washed with cyclohexane. The solvents were evaporated under reduced pressure. Because of the instability of the enamine, the crude product was directly used for the next reaction.

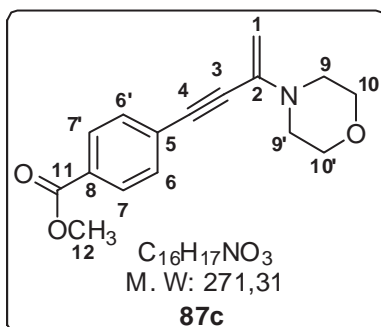
⇒ 4-(4-phenylbut-1-en-3-yn-2-yl)morpholine 87a



Yield: 95%, **Appearance:** brown oil, **TLC** (PE/AE 95/5): $R_f = 0.5$

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.98-3.01 (4H, m, H-9, 9'), 3.69-3.72 (4H, m, H-10, 10'), 4.33 (1H, s, H-1a), 4.54 (1H, s, H-1b), 7.05-7.54 (5H, m, H-6, 6', 7, 7', 8).

⇒ 1-(4-phenylbut-1-en-3-yn-2-yl)pyrrolidine 87c

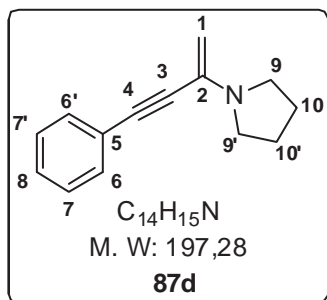


Yield: 72%, **Appearance:** brown oil, **TLC** (PE/AE 95/5): $R_f = 0.27$

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.87-3.01 (4H, m, H-10, 10'), 3.24-3.28 (4H, m, H-9, 9'), 3.93 (1H, s, H-1a), 4.23 (1H, s, H-1b), 7.05-7.59 (5H, m, H-6, 6', 7, 7', 8).

⇒ Methyl 4-(3-morpholinobut-3-en-1-ynyl)benzoate 87d

Yield: 52%, **Appearance:** brown oil, **TLC** (PE/AE 90/10): $R_f = 0.22$

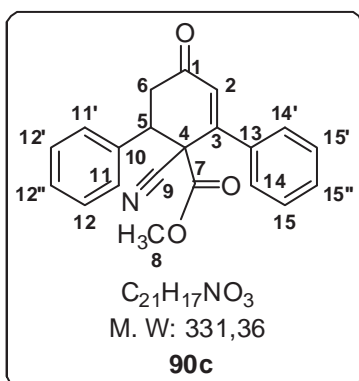


1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.98-3.01 (4H, m, H-9, 9'), 3.66-3.68 (4H, m, H-10, 10'), 3.82 (3H, s, H-12), 4.37 (1H, s, H-1a), 4.56 (1H, s, H-1b), 7.05-7.54 (5H, m, H-6, 6', 7, 7', 8).

3.3 Tandem Michael-addition / cyclisation

Under a stream of nitrogen, 2 equivalents of enamine (**87**), 1 equivalent of Michael acceptor (**114** or **115**), 20 mol% of $CuI(PPh_3)_3$ and 3 equivalents of methanol in dry THF were stirred at room temperature overnight. Then, the mixture was filtered over celite and silica and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated to obtain a residue which was purified by flash chromatography.

\Rightarrow methyl 1-cyano-4-oxo-2,6-diphenylcyclohex-2-enecarboxylate **90c**



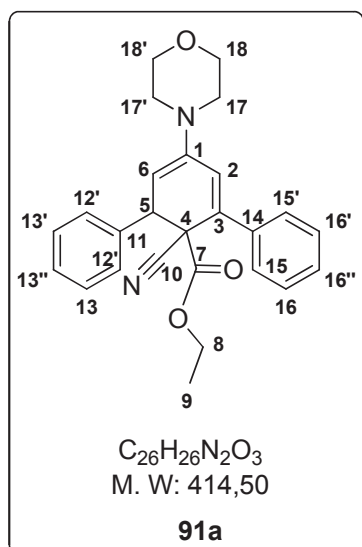
Yield: 49%, **Appearance:** yellow-green oil, **TLC** (PE/AE 85/15): R_f = 0.22

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.84 (1H, dd, J = 17.2, 3.4 Hz, H-6a), 3.37 (1H, t, J = 15.2 Hz, H-5), 3.37 (3H, s, H-8), 4.03 (1H, dd, J = 15.2, 3.4 Hz H-6b), 6.48 (1H, s, H-2), 7.34-7.55 (10H, m, H-11, 12, 14, 15).

^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 40.1 (C-6), 49.2 (C-5), 53.9 (C-8), 55.8 (C-4), 115.8 (C-9), 128.5 (C-14, 14', 15, 15', 15''), 129.1 (C-2), 129.5 (C-11, 11', 12, 12', 12''), 130.9 (C-13), 133.5 (C-10), 153.4 (C-

3), 184.5 (C-7), 195.7 (C-1).

\Rightarrow ethyl 2'-cyano-5'-morpholino-1',2'-dihydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-2'-carboxylate **91a**



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-9), 2.91 (2H, t, J = 5.6 Hz, H-18), 3.25 (2H, t, J = 5.6 Hz, H-18), 3.85 (2H, q, J = 7 Hz, H-8), 3.87 (4H, m, H-17, 17'), 4.52 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-5), 5.31 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6), 6.83 (1H, s, H-2), 7.25 (4H, m, H-12, 12', 13, 13'), 7.36 (6H, m, H-13'', 15, 15', 16, 16', 16'').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 13.7 (C-9), 51.3 (C-17, 17'), 57.8 (C-5), 58.8 (C-4), 62.9 (C-8), 66.8 (C-18, 18'), 112.7 (C-6), 125.4 (C-2), 127.6 (C-10), 127.9 (C-13''), 128.5 (C-15, 15'), 128.6 (C-12, 12'), 128,7 (C-16''), 129.8 (C-16, 16'), 134.0 (C-13, 13'), 136.8 (C-4), 137.7 (C-11), 153.8 (C-3), 162.4 (C-1), 167.2 (C-7).

MS (IC) m/z = 415 au.

4 C₃ and Aza multicomponent reaction from indole

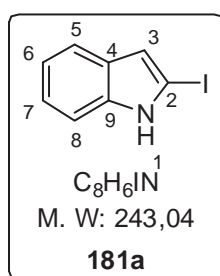
4.1 Synthesis of 2-iodoindole

4.1.1 Synthesis of 2-iodoindole 181a using Bergmann procedure

n-Butyllithium (18 mL, 1.99 M in hexane) was added dropwise *via* an addition funnel to a solution of indole (4 g, 34 mmol) in dry THF (70 mL) at -70°C under a stream of argon. The funnel was washed with 2 x 10 mL of dry THF. The resulting white suspension was kept at -70°C for 30 minutes, CO₂ (g) was then bubbled through the mixture for 10 minutes, and the clear solution was allowed to stand 10 minutes. The solvent and excess of CO₂ were removed at 0°C *in vacuo*.

The resulting purple residue was dissolved in 70 mL of dry THF under inert atmosphere and cooled at -70°C. *t*-Butyllithium (27 mL, 1.31 M in pentane) was added dropwise by an addition funnel. The funnel was washed with 2 x 10 mL of dry THF. The resulting brown solution was kept at -70°C for 1h and a solution of 1,2-diiodoethane (9.6 g, 34 mmol) in 10 mL of dry THF was added slowly. The yellow mixture obtained was kept at -70°C for one hour.

Then, water (4 mL) was added and the solution was allowed to reach room temperature. The mixture was then washed with saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 x 70 mL) containing few drops of HCl 1N to get a neutral solution. The aqueous layers were extracted with ethyl acetate (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvents were removed under vacuum with a cold bath. The solid residue was purified by crystallization: a certain amount of cyclohexane was added on the solid residue to precipitate the clean product at room temperature. Then, the product was filtered and washed with pentane. The filtrate was evaporated and the procedure was done again two more times to get white powder. The last filtrate was purified by flash chromatography with a mixture cyclohexane /ethyl acetate (CY/AE: 95/5) as eluent.

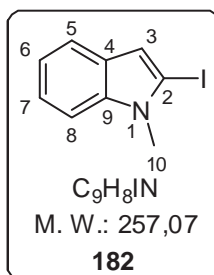


Yield: 90% (7.46 g), **Appearance:** white solid, **Mp** = 98-99°C, **TLC** (95/5 PE/AE): **R_f** = 0.22,

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.72 (1H, dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, H-3), 7.11 (2H, m, H-6, 7), 7.33 (1H, dm, *J* = 7.3, 1.2 Hz, H-5), 7.36 (1H, dm, *J* = 7.3, 1.2 Hz, H-8), 8.09 (1H, br s, H-1)

4.1.2 Synthesis of 2-iodo-1-methylindole 182 using Bergmann procedure on *N*-methylindole

n-Butyllithium (6 mL, 1.6 M in hexane solution) was added under a stream of nitrogen to a solution of *N*-methylindole (1 g, 7.8 mmol) in dry ether (25 mL) at 0°C. The mixture was refluxed for 3 hours, cool to 15°C and iodine (2.5 g, 9.8 mmol) was added in portions. The solution was kept at 15°C for 1h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was then added to remove the iodine excess. The aqueous layers were extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and dried with MgSO₄. The crude oil obtained by concentration under reduced pressure, was purified by flash chromatography with cyclohexane as eluent to give 1.65 g of **7**.



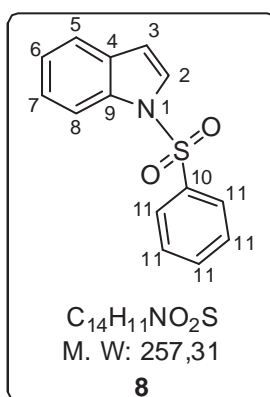
Yield: 82%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 77-78°C, **TLC (PE):** R_f = 0.29

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.76 (3H, s, H-10), 6.79 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, H-3), 7.07 (1H, td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H-7), 7.16 (1H, td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H-7), 7.31 (1H, dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, H-5), 7.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-8).

4.1.3 Synthesis of 2-iodoindole 6 with Ketcha procedure via *N*-protected indole

⇒ 1-(phenylsulfonyl)indole 8

During 20 minutes, NaH (60% in oil, 3.5 g, 87 mmol) was added to a stirred solution of indole (10 g, 85 mmol) in dry THF (100 mL) at 0°C. After stirring at room temperature for 1h, benzene sulfonyl chloride (11 mL, 87 mmol) was added slowly by an addition funnel. The reaction mixture was stirred for one additional hour and then poured into 500 mL of an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate (3 × 250 mL). The combined organic layers were dried and the solvent was removed under reduced pressure to give a tan solid. Recrystallisation from ethanol afforded 18.8 g of **8**.

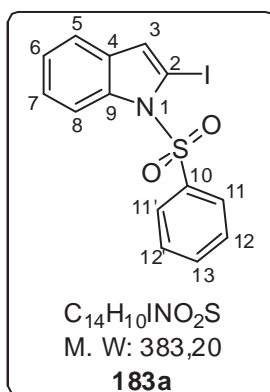


Yield: 86%, **Appearance:** tan crystals, **Mp** = 74-75°C, **TLC (90/10 PE/AE):** R_f = 0.56

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): .67 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-3), 7.20-7.46 (4H, m, H-8, 12, 12', 13), 7.50-7.55 (2H, m, H-6, 7), 7.57 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-2), 7.88 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-11, 11'), 8.00 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-5).

⇒ 2-iodo-1-(phenylsulfonyl)indole 183a

To a solution of lithium diisopropylamide prepared from diisopropylamine (1.2 mL, 8.5 mmol) and *n*-butyllithium (3.7 mL, 8 mmol) in dry THF (15 mL) under nitrogen at -78°C was added dropwise by a canula over 5 minutes a solution of 1-(phenylsulfonyl)indole **8** (2 g, 7.5 mmol) in dry THF (20 mL). The mixture was stirred for 1.5h below -70°C, allowed to warm to 0°C over one hour, cooled to -75°C and then treated with 1,2-diiodoethane (2.9 g, 10 mmol) and allowed to warm to room temperature overnight, poured into an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (200 mL) and extracted with DCM (3 × 125 mL). The combined extracts were washed with water (200 mL) and brine (2 × 200 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford a tan solid.



Yield: 62%, **Appearance:** tan crystals, **Mp** = 96-98°C, **TLC** (95/5 PE/AE): **R_f** = 0.37

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.78 (1H, s, H-3), 7.10-7.19 (2H, m, H-8, 6), 7.31 (3H, t, *J* = 8.1 Hz, H-12, 12', 13), 7.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.79 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-11, 11'), 8.18 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5).

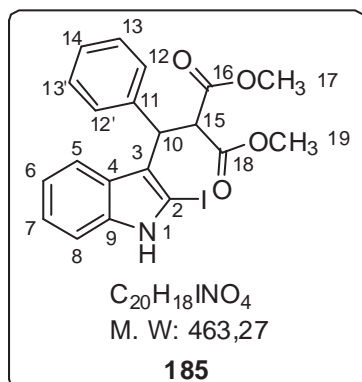
⇒ *N*-deprotected indole

A mixture of 5 mL of an aqueous solution of 2.5M of sodium hydroxide and *N*-protected indole **183a** (95.5 mg, 0.25 mmol) were refluxed in ethanol (10 mL) for 3 hours. The reaction mixture was allowed to room temperature and washed with water and brine. After extraction with ethyl acetate, the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AE: 98/2) to give **181a** as a white powder (43%)

4.2 C₃-MCR4.2.1 C₃-alkylation

⇒ 3-((2-iodo-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)pentane-2,4-dione 185

To a solution of 2-iodoindole **181a** (36 mg, 0.15 mmol) and dimethyl benzylidenemalonate (31 mg, 0.14 mmol) in CH₃CN (1 mL) were added ytterbium (III) triflate (9 mg, 0.014) and cesium carbonate (54 mg, 0.165 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 days. Then, the crude product was filtered over celite and silica, and washed with dichloromethane.



Yield: 68%, **Appearance:** colorless solid, **Mp** = 64-65°C, **TLC** (85/15 PE/AE): **R_f** = 0.19.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.46 (3H, s, H-19), 3.64 (3H, s, H-17); 4.86 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-15); 5.08 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-15); 7.05-7.09 (2H, m, H-13, H-13'); 7.15-7.17 (1H, m, H-8); 7.22-7.24 (3H, m, H-12, 12', 14); 7.44 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-6, 7); 7.69-7.73 (1H, m, H-5); 8.08 (1H, br s, H-1).

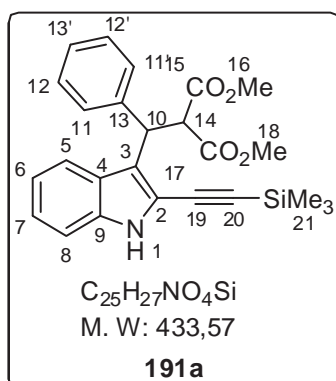
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 44.9 (C-10), 52.5 (C-17), 52.7 (C-19), 55.1 (C-15), 79.8 (C-2), 110.6 (C-8), 118.5 (C-5), 120.0 (C-6), 120.6 (C-3), 122.3 (C-7), 125.7 (C-4), 126.7 (C-14), 127.6 (C-12, 12'), 128.4 (C-13, 13'), 139.1 (C-9), 140.5 (C-11), 168.2 (C-16), 168.8 (C-18).

HR-MS (ESI+): MNa⁺, found: 486.0177; calcd.: 486.0178

4.2.2 Sonogashira reaction of 185

To a solution of 2-iodoindole (122 mg, 0.5 mmol) **185** in THF (1.25 mL) were successively added 3 mol% of PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg), 6 mol% of CuI (5 mg), DBU (38 μL, 0.5 mmol) and acetylenic compound. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Then, it was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash chromatography with cyclohexane as eluent.

⇒ dimethyl 2-(phenyl(2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate 191a



Yield: 80%, **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.27

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.35 (9H, s, H-21), 3.54 (3H, s, H-16), 3.55 (3H, s, H-18), 5.11 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-10), 5.20 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-15), 7.07-7.23 (6H, m, H-11, 11', 12, 12', 15), 7.50 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-6, 7), 7.73 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-5), 8.06 (1H, br s, H-1).

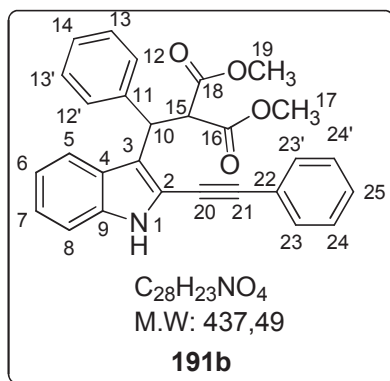
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0 (C-21), 43.1 (C-10), 52.79 (C-16), 52.84 (C-18), 55.8 (C-14), 97.5 (C-20), 102.8 (C-19), 111.1 (C-3), 115.8 (C-8), 119.7 (C-7), 120.7 (C-5), 122.7 (C-2), 124.3 (C-6), 126.7 (C-4),

127.1 (C-13'), 128.3 (C-11, 11'), 128.6 (C-12, 12'), 135.7 (C-9), 141.4 (C-13), 168.4 (C-17), 168.9 (C-15).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 456.1607, calcd.: 456.1607

⇒ dimethyl 2-(phenyl(2-(phenylethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate **191b**

Yield: 80%, **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.27$



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,53 (3H, s, H-17), 3,58 (3H, s, H-19), 5.10 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-15), 5.30 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-10), 7.08-7.26 (6H, m, H-6, 7, 12, 12', 14, 25), 7.41 (3H, m, H-8, 24, 24'), 7.51 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-13, 13'), 7.62-7.64 (2H, m, H-23, 23'), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 8.15 (1H, br s, H-1)

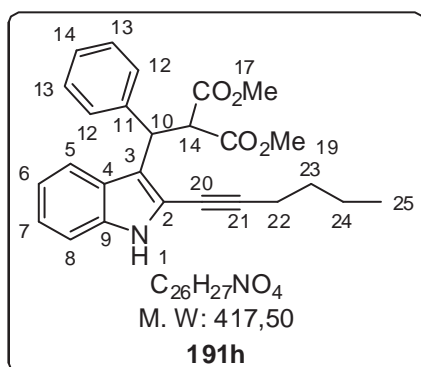
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 42.9 (C-11), 52.5 (C-17, 19), 55.8 (C-15), 81.6 (C-21), 95.8 (C-20), 110.8 (C-3), 115.8 (C-8), 119.4 (C-7), 120.3 (C-5), 121.4 (C-2), 122.6 (C-14), 123.8 (C-8), 126.5 (C-4), 126.8 (C-6), 127.9 (C-12, 12'), 128.4 (C-13, 13'), 128.5 (C-24, 24'), 128.7 (C-25), 131.2 (C-23, 23'), 135.8 (C-9), 141.0 (C-

11), 168.1 (C-18), 168.6 (C-16).

HR-MS (CI): MH^+ , found: 438.17047, calcd.: 438.1705

⇒ dimethyl 2-((2-(hex-1-yn-1-yl)-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)malonate **191h**

To a solution of 2-(hex-1-yn-1-yl)-1H-indole **197e** (74 mg, 0.38 mmol) and dimethyl benzylidenemalonate (84 mg, 0.38 mmol) in CH_3CN (2 mL) were added ytterbium (III) triflate (24 mg, 0.038 mmol) and cesium carbonate (248 mg, 0.76 mmol) at room temperature for 2 days. Then, the crude product was filtered over celite and silica, and washed with dichloromethane.



Yield: 71%, **Appearance:** orange solid, **Mp** = 61-62°C, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.31$

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-25), 1.53 (2H, sextet, $J = 7.0$ Hz, H-24), 1.66 (2H, quintet, $J = 7.0$ Hz, H-23), 2.51 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-22), 3.52 (3H, s, H-17), 3.56 (3H, s, H-19), 5.02 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-15), 5.18 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-10), 7.05-7.23 (6H, m, H-6, 7, 8, 13, 13', 14), 7.47 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-12, 12'), 7.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5), 7.96 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 13.6 (C-25), 19.4 (C-24), 22.1 (C-23), 30.5 (C-22), 42.7 (C-10), 52.4 (C-17, 19), 55.6 (C-15), 72.8 (C-20), 97.2 (C-21), 110.6 (C-8), 116.7 (C-3), 119.1 (C-5), 119.7 (C-2), 120.0 (C-6), 123.1 (C-7), 126.4 (C-4), 126.6 (C-14), 127.8 (C-12, 12'), 128.2 (C-13, 13'), 135.2 (C-9), 141.2 (C-11), 168.1 (C-16), 168.6 (C-18).

4.2.3 "One pot" procedure from 181a to get opening product 191

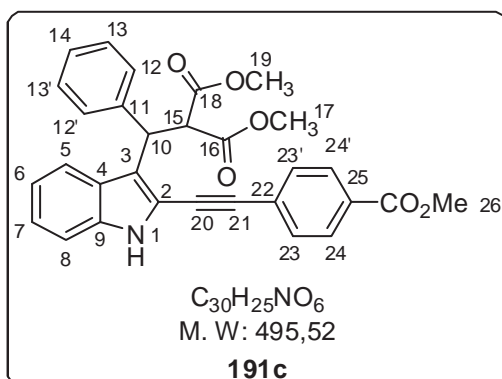
To a magnetically stirred solution of 2-iodoindole **181a** (67 mg, 0.28 mmol) and Michael acceptor (0.28 mmol) in CH₃CN (0.25 mL) was added DBU (19 μL, 0.13 mmol). The mixture was heated at 70°C for 18h in a sealed vial. After complete conversion, as indicated by TLC, 3 mol% of PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) and 6 mol% of CuI (3 mg) were added to the previous mixture. One equivalent of DBU (38 μL), aryl acetylenic compound and 0.25 mL of THF were added and the resulting solution was stirred at room temperature during 2 days. The mixture was filtered over celite and silica gel and washed with dichloromethane. After concentration of the filtrate, the crude product was purified by flash chromatography (98/2 CY/AE).

⇒ dimethyl 2-(phenyl(2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate **191a** :Yield: 28%. See above

⇒ dimethyl 2-(phenyl(2-(phenylethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate **191b**: Yield: 77%. See above

⇒ dimethyl 2-((2-((4-(methoxycarbonyl)phenyl)ethynyl)-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)malonate **191c**

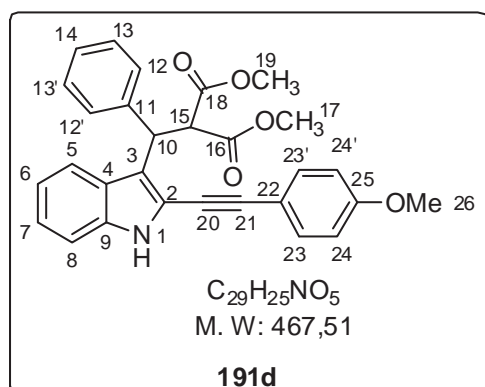
Yield: 62%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 121-122°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.19, 2-(p-methyl phenylcarboxylate)ethynyl **110b** :1.2 equiv.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.51 (3H, s, H-17), 3.58 (3H, s, H-19), 3.95 (3H, s, H-27), 5.04 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-15), 5.29 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-10), 7.09-7.18 (2H, m, H-6, 7), 7.18-7.24 (4H, m, H-8, 13, 13', 14), 7.48 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-12, 12'), 7.66 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-23, 23'), 7.72 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-5), 8.08 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-24, 24') 8.14 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42.9 (C-10), 52.3 (C-27), 52.56 (C-17), 52.59 (C-19), 55.9 (C-15), 84.6 (C-21), 95.3 (C-20), 110.9 (C-8), 115.3 (C-3), 119.6 (C-6), 120.5 (C-7), 122.4 (C-2), 124.2 (C-5), 126.4 (C-4), 126.8 (C-22, 14), 127.2 (C-25), 127.87 (C-12, 12'), 128.5 (C-13, 13'), 129.7 (C-24, 24'), 131.0 (C-23, 23'), 136.0 (C-9), 140.8 (C-11), 166.5 (C-26), 168.0 (C-16), 168.4 (C-18).

⇒ dimethyl 2-((2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl) malonate **191d**



Yield: 61%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 119-120°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.14, 2-(p-methoxyphenyl)ethynyl **110c**: 1.2 equiv

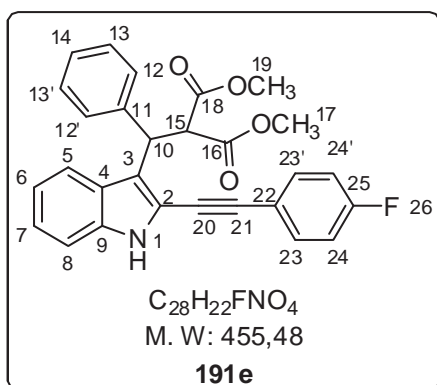
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.52 (3H, s, H-17), 3.56 (3H, s, H-19), 3.86 (3H, s, H-26), 5.08 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-15), 5.26 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-10), 6.94 (2H, d, *J* =

8.9 Hz, H-23, 23'), 7.07-7.23 (7H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 14), 6.50 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 6.56 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-24, 24'), 7.70 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-5), 8.09 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42.9 (C-10), 52.5 (C-17, 15), 55.4 (C-19), 55.8 (C-26), 80.3 (C-21), 95.9 (C-20), 110.7 (C-3, 8), 114.2 (C-24, 24'), 114.6 (C-22), 116.2 (C-4), 119.3 (C-6), 120.2 (C-7), 120.8 (C-2), 123.6 (C-14), 126.7 (C-5), 127.9 (C-12, 12'), 128.4 (C-13, 13'), 132.8 (C-23, 23'), 135.7 (C-9), 141.1 (C-11), 160.0 (C-25), 168.9 (C-16), 168.6 (C-18).

⇒ dimethyl 2-((2-((4-fluorophenyl)ethynyl)-1H-indol-3-yl)(phenyl)methyl)malonate **191e**

Yield: 71%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 135-136°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.23, 4-fluorophenylacetylene: 1.5 equiv.

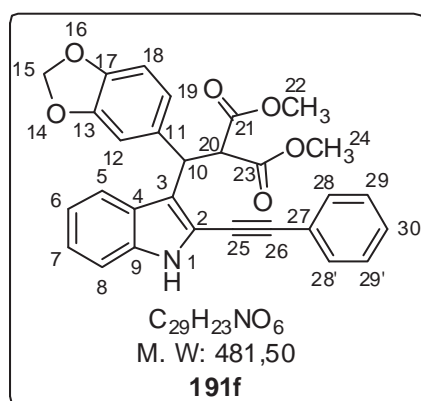


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.53 (3H, s, H-17), 3.59 (3H, s, H-19), 5.08 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-15), 5.30 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-10), 7.08-7.28 (8H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 24, 24'), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-23, 23'), 7.57-7.62 (2H, m, H-8, 14), 7.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5), 8.16 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42.9 (C-10), 52.53 (C-17), 52.54 (C-19), 55.8 (C-15), 81.3 (C-21), 94.7 (C-20), 110.8 (C-8), 115.7 (C-3), 115.9 (d, $J = 22.1$ Hz, C-24, 24'), 118.6 (d, $J = 3.5$ Hz, C-22), 119.4 (C-6), 120.3 (C-7), 121.4 (C-2), 123.8 (C-5), 126.4 (C-4), 126.8 (C-14), 127.9 (C-12, 12'), 128.4 (C-13, 13'), 133.2 (d, $J = 8.4$ Hz, C-23, 23'), 135.8 (C-9), 140.9 (C-11), 162.7 (d, $J = 248.9$ Hz, C-25), 168.0 (C-16), 168.5 (C-18).

⇒ dimethyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(2-(phenylethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate **191f**

Yield: 60%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 75-76°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.11, phenylacetylene: 1.2 equiv.

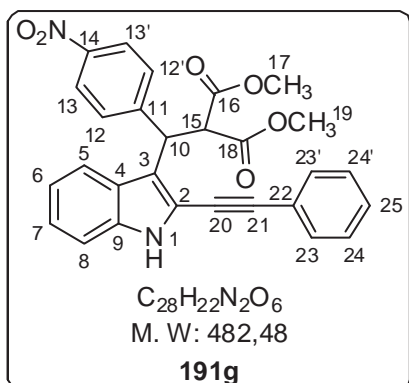


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.52 (3H, s, H-22), 3.63 (3H, s, H-24), 5.05 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-20), 5.21 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, H-10), 5.85 (2H, dd, $J = 1.3, 4.3$ Hz, H-15), 6.69 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-8), 6.96-7.02 (2H, m, H-18, 19), 7.08-7.23 (3H, m, H-6, 7, 12), 7.39-7.41 (3H, m, H-28, 29), 7.60-7.63 (2H, m, H-27), 7.69 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5), 8.20 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 42.6 (C-10), 52.5 (C-22), 52.6 (C-24), 56.0 (C-20), 81.6 (C-25), 95.9 (C-26), 100.8 (C-15), 108.0 (C-18), 108.5 (C-12), 110.8 (C-8), 115.6 (C-3), 119.7 (C-19), 120.3 (C-5), 120.9 (C-6), 121.4 (C-27), 122.5 (C-2), 123.8 (C-7), 126.4 (C-4), 128.5 (C-29, 29'), 128.7 (C-30), 131.2 (C-28, 28'), 135.0 (C-9), 135.8 (C-11), 146.3 (C-17), 147.6 (C-13), 168.0 (C-21), 168.5 (C-23).

⇒ dimethyl 2-((4-nitrophenyl)(2-(phenylethynyl)-1H-indol-3-yl)methyl)malonate **191g**

Yield: 76%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 72-73°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.17, phenylacetylene: 1.2 equiv.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.54 (3H, s, H-17), 3.64 (3H, s, H-19), 5.11 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-15), 5.41 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, H-10), 7.13-7.27 (4H, m, H-6, 7, 8), 7.42-7.44 (3H, m, H-24, 25), 7.61 (2H, m, H-23), 7.66-7.70 (3H, m, H-5, 12, 12'), 8.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-13, 13'), 8.33 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 42.4 (C-10), 52.7 (C-17), 52.8 (C-19), 55.1 (C-15), 81.0 (C-21), 95.4 (C-20), 111.1 (C-8), 116.3 (C-3), 118.8 (C-5), 119.4 (C-2), 120.7 (C-6), 122.1 (C-22), 123.7 (C-13, 13'), 124.1 (C-7), 126.1 (C-4), 128.6 (C-24, 24'), 128.7 (C-12, 12'), 129.0 (C-25), 131.3 (C-23, 23'), 135.7 (C-9), 146.6 (C-14), 148.6 (C-11), 167.4 (C-16), 168.1 (C-18).

4.2.4 Preparation of Cu(Phen)(PPh₃)₂NO₃^c

Firstly, CuNO₃(PPh₃)₂ was prepared by reacting 4 equivalents of triphenylphosphine with one equivalent of copper (II) nitrate trihydrate in refluxing ethanol. The white precipitate was washed with diethylether and dried *in vacuo*. This reagent was then engaged with 2 equivalents of 1,10-phenanthroline and one equivalent of triphenylphosphine in chloroform at room temperature overnight. The resulting yellow solution was evaporated to dryness to give viscous oil which was diluted with CH₂Cl₂. Addition of pentane to this solution at 0°C allows the precipitation of the complex which was filtered and dried under vacuum.

4.2.5 Cyclisation

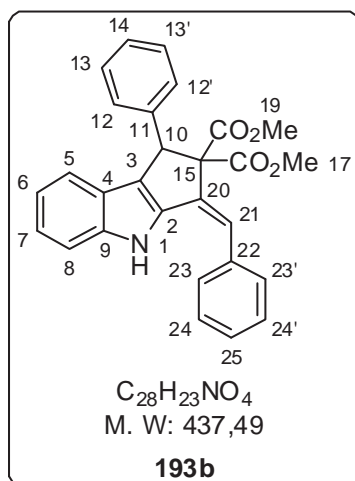
To a solution of one equivalent of **191** in dioxane (1 mL) were added 25 mol% of Cu(phen)(PPh₃)₂NO₃ and 25 mol% of calcium hydride. The vial was sealed and irradiated under microwaves at 150°C (time was dependent of the starting material). The resulting mixture was filtered over celite and silica gel and washed with dichloromethane. After concentration of the filtrate, the crude product was purified by flash chromatography (98/2 CY/AE).

⇒ (Z)-dimethyl 3-benzylidene-1-phenyl-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate **193b**

Yield: 80%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 56-68°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.48, **Time:** 3h30, **Amount of complex copper:** 50 mol%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.10 (3H, s, H-17), 3.88 (3H, s, H-19), 5.61 (1H, s, H-10), 6.87 (1H, s, H-21), 6.96 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 7.08-7.15 (2H, m, H-14, 25), 7.19-7.23 (6H, m, H-12, 12', 13,

^c Jardine, F. H.; Vohra, A. G.; Young, F. J. J. Inorg. Nucl. Chem. 1971, 33, 2941-5

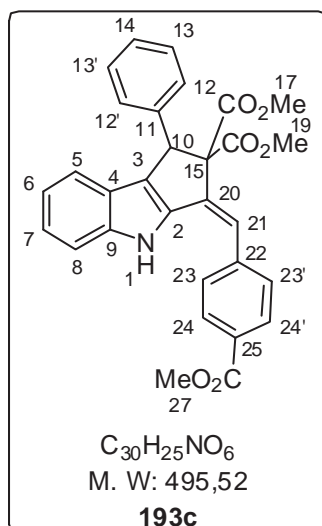


13', 24, 24'), 7.37-7.39 (2H, m, H-23, 23'), 7.49 (2H, t, $J = 7.4$, H-6, 7), 7.55 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-5) 7.75 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 50.3 (C-10), 51.8 (C-17), 53.3 (C-19), 75.9 (C-15), 111.7 (C-8), 119.8 (C-5), 120.2 (C-6), 123.1 (C-4), 123.4 (C-7), 123.6 (C-14), 127.3 (C-25), 127.7 (C-12, 12'), 127.8 (C-13, 13'), 127.9 (C-3), 128.0 (C-23, 23'), 128.9 (C-24, 24'), 129.3 (C-21), 131.3 (C-9), 137.7 (C-2), 138.9 (C-22), 139.4 (C-20), 141.3 (C-11), 169.0 (C-16), 170.3 (C-18).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 460.1519; calcd.: 460.1510

⇒ (Z)-dimethyl 3-(4-(methoxycarbonyl)benzylidene)-1-phenyl-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate 193c



Yield: 69%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 73-75°C, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.31$, **Time:** 1h, **Amount of complex copper:** 20 mol%

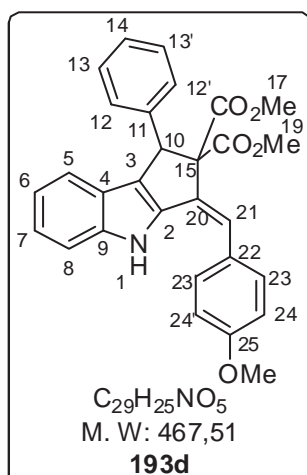
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.09 (3H, s, H-17), 3.88 (3H, s, H-19), 3.98 (3H, s, H-27), 5.59 (1H, s, H-10), 6.85 (1H, s, H-21), 6.97 (1H, m, H-7), 7.09 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.13-7.24 (6H, m, H-6, 12, 12', 13, 13', 14), 7.62 (2H, d, $J = 8.0$, H-23, 23'), 7.72 (1H, br s, H-1), 7.93 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-5), 8.15 (2H, d, $J = 8.0$, H-24, 24').

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 50.3 (C-10), 51.9 (C-17), 52.6 (C-27), 53.4 (C-19), 76.2 (C-15), 111.9 (C-8), 120.0 (C-5), 120.5 (C-6), 122.2 (C-4), 123.1 (C-21), 123.2 (C-7), 127.4 (C-12, 12'), 127.9 (C-13, 13', 23 et 23'), 129.1 (C-25), 129.3 (C-14), 129.4 (C-3), 130.2 (C-24, 24'), 132.8 (C-9), 137.6 (C-2), 138.9 (C-20), 141.5 (C-11), 142.6 (C-22), 166.8 (C-26),

168.9 (C-16), 170.1 (C-18).

HR-MS (ESI-): $[C_{30}H_{25}NO_6 - H]^+$, found: 494.1601, calcd.: 494.1609

⇒ (Z)-dimethyl 3-(4-methoxybenzylidene)-1-phenyl-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate 193d



Yield: 69%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 188-189°C, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.36$, **Time:** 3h, **Amount of complex copper:** 50 mol%

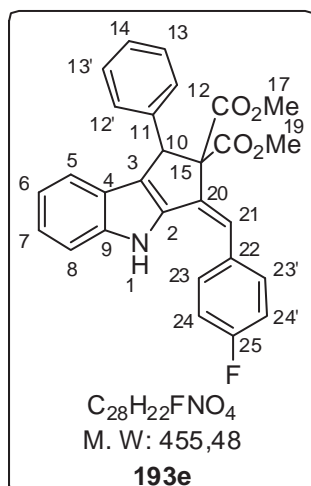
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.80 (3H, s, H-17), 3.67 (3H, s, H-19), 3.79 (3H, s, H-26), 5.34 (1H, s, H-10), 6.81 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H-24, 24'), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.12-7.29 (7H, m, H-6, 7, 12, 12', 21, 23, 23'), 7.42-7.51 (4H, m, H-5, 13, 13', 14), 9.0 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 53.0 (C-10), 54.4 (C-17), 55.2 (C-19), 61.7 (C-26), 75.0 (C-15), 112.2 (C-8), 113.4 (C-24), 114.4 (C-3), 116.1 (C-

5), 116.3 (C-6), 119.9 (C-14), 120.4 (C-7), 123.7 (C-4), 127.6 (C-12), 127.9 (C-13), 128.5 (C-22), 129.0 (C-9), 129.3 (C-21), 130.5 (C-23), 138.2 (C-11), 140.9 (C-2), 141.4 (C-20), 159.7 (C-25), 167.0 (C-16), 169.8 (C-18).

⇒ (Z)-dimethyl 3-(4-fluorobenzylidene)-1-phenyl-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate 193e

Yield: 56%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 48-50°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.49, **Time:** 3h, **Amount of complex copper:** 50 mol%



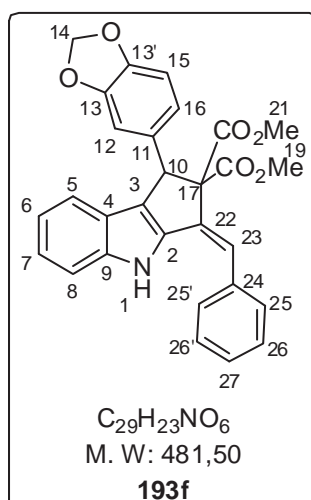
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.08 (3H, s, H-17), 3.87 (3H, s, H-19), 5.58 (1H, s, H-10), 6.79 (1H, s, H-21), 6.96 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-7), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.15-7.22 (5H, m, H-6, 12, 12', 13, 13'), 7.32-7.33 (4H, m, H-23, 23', 24, 24'), 7.49-7.53 (2H, m, H-5, 14), 7.62 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 50.3 (C-10), 51.9 (C-17), 53.3 (C-19), 75.9 (C-15), 111.7 (C-8), 115.9 (C-24, 24', $J = 21.2$ Hz), 119.9 (C-5), 120.4 (C-6), 122.13 (C-21), 123.1 (C-4), 123.8 (C-7), 127.4 (C-14), 127.9 (C-13, 13'), 128.4 (C-12, 12'), 128.8 (C-3), 129.7 (C-23, 23', $J = 8.7$ Hz), 131.5 (C-9), 133.7 (C-22, $J = 3.4$ Hz), 138.8 (C-20), 139.19 (C-2), 141.4 (C-11), 162.2 (C-25, $J = 245.8$ Hz), 169.0 (C-16), 170.2 (C-18).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 478.1413; calcd.: 478.1425

⇒ (Z)-dimethyl 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-benzylidene-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate 193f

Yield: 56%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 74-75°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.34, **Time:** 2h30, **Amount of complex copper:** 50 mol%



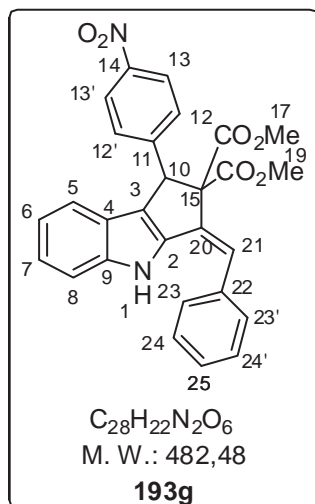
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.25 (3H, s, H-19), 3.86 (3H, s, H-21), 5.51 (1H, s, H-10), 5.90 (2H, dd, $J = 3.4, 1.4$ Hz, H-14), 6.70 (2H, m, H-15, 16), 6.85 (1H, s, H-23), 6.94-6.99 (2H, m, H-25, 25'), 7.10-7.15 (3H, m, H-6, 7, 27), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-26, 26'), 7.50-7.54 (2H, m, H-5, 12), 7.71 (1H, br s, H-1)

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 50.1 (C-10), 52.0 (C-19), 53.3 (C-21), 75.8 (C-17), 100.87, (C-14), 107.7 (C-15), 111.7 (C-8), 119.8 (C-5), 120.3 (C-6), 123.1 (C-4), 123.4 (C-7), 123.5 (C-23), 127.3 (C-27), 127.9 (C-12), 128.0 (C-26, 26'), 128.1 (C-16), 128.6 (C-3), 128.9 (C-25, 25'), 131.2 (C-2), 132.7 (C-24), 137.7 (C-22), 139.3 (C-9), 141.3 (C-11), 147.7 (C-13'), 147.2 (C-13), 169.0 (C-18), 170.3 (C-20).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 504.1406; calcd.: 504.1418

⇒ (Z)-dimethyl 3-benzylidene-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate **193g**

Yield: 74%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 70-72°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.33, **Time:** 1h, **Amount of complex copper:** 25 mol%



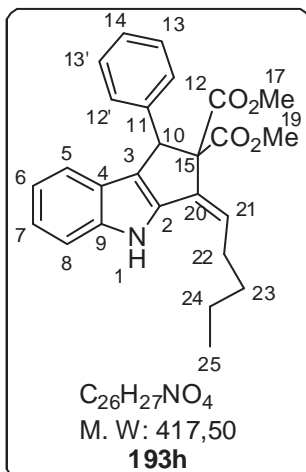
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.15 (3H, s, H-17), 3.90 (3H, s, H-19), 5.79 (1H, s, H-10), 6.91 (1H, s, H-21), 6.93-7.03 (2H, m, H-6, 7), 7.00-7.17 (1H, m, H-25), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-8), 7.36-7.44 (3H, m, H-5, 24, 24'), 7.47-7.56 (4H, m, H-12, 12', 23, 23'), 7.79 (1H, br s, H-1), 8.12 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-13, 13')

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 49.8 (C-10), 52.1 (C-17), 53.6 (C-19), 75.7 (C-15), 112.0 (C-8), 119.3 (C-5), 120.3 (C-6), 122.7 (C-4), 123.1 (C-13, 13'), 124.0 (C-23, 23'), 124.2 (C-7), 126.1 (C-3), 128.0 (C-12, 12'), 128.0 (C-21), 129.0 (C-24, 24'), 130.3 (C-25), 130.5 (C-9), 137.4 (C-2), 139.2 (C-22), 141.3 (C-20), 146.9 (C-14), 147.2 (C-11), 169.6 (C-16), 169.8 (C-18).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 505.1371, calcd.: 505.1370

⇒ (Z)-dimethyl 3-pentylidene-1-phenyl-3,4-dihydrocyclopenta[b]indole-2,2(1H)-dicarboxylate **193h**

Yield: 44%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 42-43°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.51, **Time:** 4h, **Amount of complex copper:** 50 mol%



¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-25), 1.36-1.65 (4H, m, H-23, 24), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-22), 3.05 (3H, s, H-17), 3.81 (3H, s, H-19), 5.51 (1H, s, H-10), 5.78 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-21), 6.97 (2H, d, J = 7.9 Hz, H-6, 7), 7.09-7.23 (5H, m, H-12, 12', 13, 13', 14), 7.66-7.71 (2H, m, H-5, 8), 8.18 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 14.0 (C-25), 22.3 (C-24), 29.5 (C-23), 31.8 (C-22), 50.4 (C-10), 51.7 (C-17), 53.1 (C-19), 75.0 (C-15), 111.7 (C-8), 119.7 (C-5), 120.2 (C-6), 122.8 (C-21), 125.4 (C-14), 127.1 (C-7), 127.5 (C-4), 127.7 (C-9), 127.8 (C-13, 13'), 128.4 (C-12, 12'), 129.8 (C-3), 131.2 (C-11), 140.5 (C-2), 142.1 (C-20), 169.3 (C-16), 170.5 (C-18).

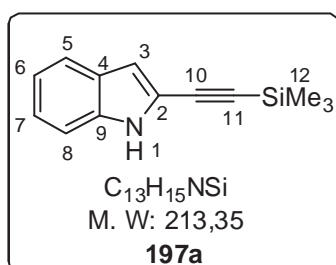
HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 440.1832; calcd.: 440.1820

4.3 **Aza-MCR**4.3.1 **General procedure of Sonogashira coupling reaction with THF and DBU**

To a solution of 2-iodoindole (122 mg, 0.5 mmol) **181a** in THF (1.25 mL) were successively added 3 mol% of PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg), 6 mol% of CuI (5 mg), DBU (38 μL, 0.5 mmol) and acetylenic compound. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Then, it was filtered over celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash chromatography with cyclohexane as eluent.

⇒ 2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indole **197a**

Yield: 83%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 91-92°C, **TLC** (95/5 PE/AE): **R_f** = 0.78, trimethylsilylacetylene: 1.5 equiv.

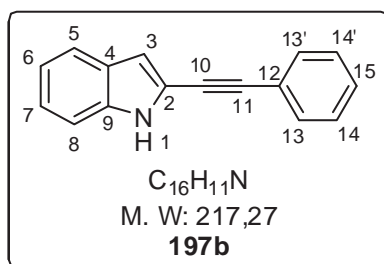


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.28 (9H, s, H-12), 6.78 (1H, s, H-3), 7.11 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-7), 7.20-7.32 (2H, m, H-8, 6), 7.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-5), 8.18 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.0 (C-12), 97.1 (C-11), 98.6 (C-10), 109.4 (C-3), 110.9 (C-8), 118.8 (C-2), 120.6 (C-7), 121.1 (C-5), 123.3 (C-6), 127.6 (C-4), 127.6 (C-9).

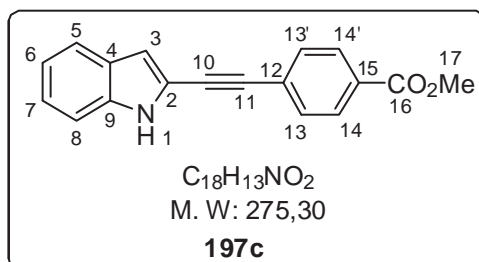
⇒ 2-(phenylethynyl)-1H-indole **197b**

Yield: 81%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 148-149°C, **TLC** (95/5 PE/AE): **R_f** = 0.33, phenylacetylene: 1.2 equiv.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.85 (1H, d, *J* = 1.1 Hz, H-3), 7.14 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-6), 7.23-7.27 (1H, m, H-7), 7.33-7.39 (4H, m, H-5, 14, 14', 15), 7.54-7.57 (2H, m, H-13, 13'), 7.62 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 8.24 (1H, br s, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 81.7 (C-11), 92.5 (C-10), 108.8 (C-3), 110.7 (C-8), 118.8 (C-12), 120.5 (C-6), 120.8 (C-5), 122.6 (C-2), 123.5 (C-7), 127.8 (C-4), 128.4 (C-14, 14'), 128.6 (C-15), 131.4 (C-13, 13'), 136.1 (C-9).

⇒ methyl 4-((1H-indol-2-yl)ethynyl)benzoate **197c**

Yield: 94%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 181-182°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.37, methyl 4-((1H-indol-2-yl)ethynyl)benzoate: 1 equiv.

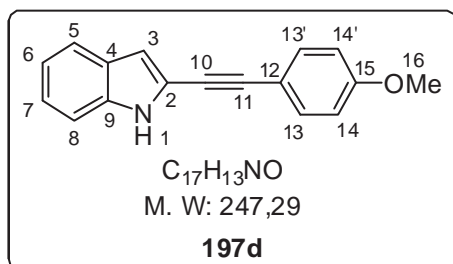
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (1H, s, H-3), 7.13-7.17 (1H, m, H-6), 7.24-7.29 (1H, m, H-7), 7.36 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-8), 7.58 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-13, 13'), 7.63 (1H, d,

J = 8.3 Hz, H-14, 14'), 8.37 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 52.3 (C-17), 84.8 (C-11), 91.9 (C-10), 109.6 (C-3), 110.8 (C-8), 118.1 (C-12), 120.6 (C-6), 121.0 (C-5), 123.9 (C-7), 127.7 (C-4), 129.5 (C-15), 129.6 (C-14, 14'), 131.2 (C-13, 13'), 136.3 (C-9), 166.5 (C-16).

⇒ 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1H-indole 197d

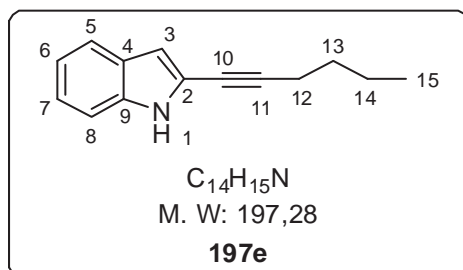
Yield: 86%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 163-165°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.47, 2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1H-indole: 1 equiv.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.80 (1H, d, J = 1.1 Hz, H-3), 6.88 (2H, t, J = 8.8 Hz, H-14, 14'), 7.12 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 7.48 (2H, t, J = 8.8 Hz, H-13, 13'), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 8.19 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 52.3 (C-17), 84.8 (C-11), 91.9 (C-10), 109.6 (C-3), 110.8 (C-8), 118.1 (C-12), 120.6 (C-6), 121.0 (C-5), 123.9 (C-7), 127.3 (C-2), 127.7 (C-4), 129.5 (C-15), 129.6 (C-14, 14'), 131.2 (C-13, 13'), 136.3 (C-9), 166.5 (C-16).

⇒ 2-(hex-1-yn-1-yl)-1H-indole 197e



Yield: 81%, **Appearance:** yellow solid, **Mp** = 30-31°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.71, hexyne: 1.5 equiv.

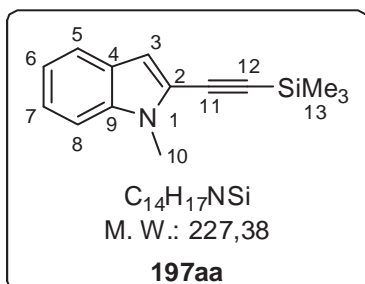
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-15), 1.53 (2H, sextet, J = 7.0 Hz, H-14), 1.66 (2H, quintet, J = 7.0 Hz, H-13), 2.51 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-12), 6.71 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-3), 7.13-7.18 (1H, m, H-6), 7.22-7.27 (1H, m, H-7), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-5), 7.61 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-8),

8.07 (1H, br s, H-1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.6 (C-15), 19.2 (C-14), 22.0 (C-13), 30.6 (C-12), 72.9 (C-10), 93.8 (C-11), 107.4 (C-3), 110.5 (C-8), 119.5 (C-2), 120.2 (C-6), 120.5 (C-7), 122.9 (C-5), 127.7 (C-4), 135.6 (C-9).

⇒ 1-methyl-2-(trimethylsilylethynyl)-indole 197aa

1-methyl-2-iodoindole (104 mg, 0.4 mmol) was dissolved in toluene (1 mL). Then, 3 mol% of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg), 6 mol% of CuI (5 mg), $n\text{-BuNH}_2$ (79 μL , 0.8 mmol) and trimethylsilylacetylene (171 μL , 1.2 mmol) were added successively. The mixture was stirred at room temperature for 4h, filtered over celite, washed with ethyl acetate and concentrated in vacuum.

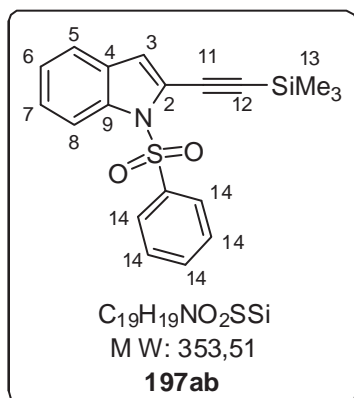


Yield: 59%, **Appearance:** brown solid, **Mp** = 77-78°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.71

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.36 (9H, s, H-13), 3.83 (3H, s, H-10), 6.83 (1H, s, H-3), 7.15-7.18 (2H, m, H-6, 7), 7.29-7.31 (1H, m, H-8), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5).

⇒ 1-(phenylsulfonyl)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-indole **197ab**

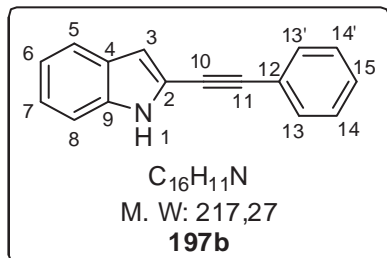
1-(phenylsulfonyl)-2-iodoindole (100 mg, 0.26 mmol) was dissolved in toluene (1 mL). 3 mol% of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg), 6 mol% of CuI (3 mg), $n\text{-BuNH}_2$ (51 μL , 0.52 mmol) and trimethylsilylacetylene (111 μL , 0.78 mmol) were added successively and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The mixture was filtered over celite and washed with ethyl acetate.



Yield: 7%, **Appearance:** brown oil, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.37$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.33 (9H, s, H-13), 7.00 (1H, s, H-3), 7.36-7.57 (7H, m, H-6, 7, 14), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$, H-8), 7.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5).

4.3.2 2-(phenylethynyl)-1H-indole **197b prepared by Copper-catalyzed reaction**



To a mixture of $\text{Cu}(\text{Phen})(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ (12 mg, 0.015 mmol), cesium carbonate (54 mg, 0.165 mmol), 2-iodoindole **6** (36 mg, 0.15 mmol) and THF (1 mL) was added phenyl acetylene (20 μL , 0.18 mmol) under argon. The resulting mixture was irradiated under microwave at 120°C for 1h30 after which it was filtered over celite and SiO_2 and washed with dichloromethane. Product **197b** (32 mg, 98%) was isolated by flash-chromatography using cyclohexane as eluent and was identified by comparison with ^1H

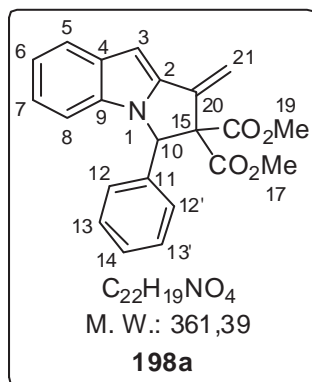
NMR of literature.

4.3.3 Tandem reaction of aza-addition / cyclisation

A vial was charged with 1 equivalent of indole **197**, 1 equivalent of dimethylbenzylidene malonate **112a**, 2 equivalents of cesium carbonate and 10 mol% of Ytterbium (III) triflate in CH_3CN (0.18 M). It was sealed and stirred at room temperature for 18h. The resulting mixture was filtered over celite and silica and washed with dichloromethane. The crude product was purified by flash chromatography (98/2 CY/AE).

⇒ dimethyl 1-methylene-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate **198a**

Yield: 80%, **Appearance:** orange solid, **Mp** = $102\text{-}103^\circ\text{C}$, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.37$



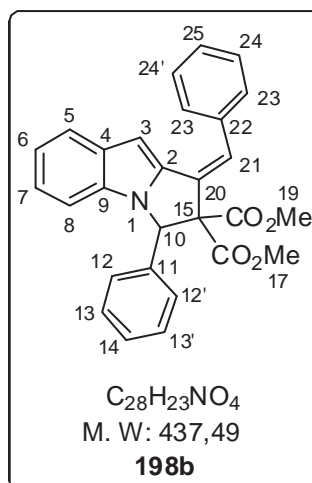
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.20 (3H, s, H-17), 3.84 (3H, s, H-19), 5.71 (1H, s, H-21a), 6.03 (1H, s, H-21b), 6.41 (1H, s, H-10), 6.62 (1H, s, H-3), 6.82 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 6.97-7.09 (4H, m, H-12, 12', 13 et 13'), 7.25 (3H, m, H-6, 7, 14), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 52.3 (C-17), 53.7 (C-19), 65.0 (C-10), 73.3 (C-15), 92.4 (C-3), 110.8 (C-8), 112.7 (C-21), 120.4 (C-6), 121.4 (C-5), 121.9 (C-7), 128.3 (C-13, 13', 14), 128.7 (C-12, 12'), 132.7 (C-4), 133.4 (C-2), 134.7 (C-9), 136.0 (C-11), 141.1 (C-20), 167.1 (C-16), 168.6 (C-18).

HR-MS (CI) : MH^+ , found : 361.1314 , calcd. : 361.1314

⇒ (Z)- dimethyl 1-benzylidene-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate 198b

Yield: 79%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 68-69°C, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.26$



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.23 (3H, s, H-17), 3.86 (3H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-10), 6.52 (1H, s, H-3), 6.82 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-8), 6.96-7.01 (2H, m, H-6 et 7), 7.02-7.10 (2H, m, H-12, 12'), 7.29-7.49 (8H, m, H-13, 13', 14, 23, 23', 24, 24', 25), 7.68 (2H, m, H-21 et 5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 52.3 (C-17), 53.7 (C-19), 64.3 (C-10), 74.1 (C-15), 96.3 (C-3), 110.5 (C-8), 120.3 (C-6), 122.2 (C-7), 123.5 (C-4), 127.1 (C-2), 128.0 (C-21), 128.3 (C-12, 12'), 128.4 (C-23, 23', 24), 128.6 (C-13, 13', 14), 128.7 (C-5), 130.0 (C-23, 23'), 132.9 (C-9), 136.3 (C-22), 136.7 (C-20), 138.7 (C-11), 167.4 (C-16), 169.1 (C-18).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 460.1508; calcd.: 460.1519

4.3.4 "one pot" procedure from 2-iodoindole

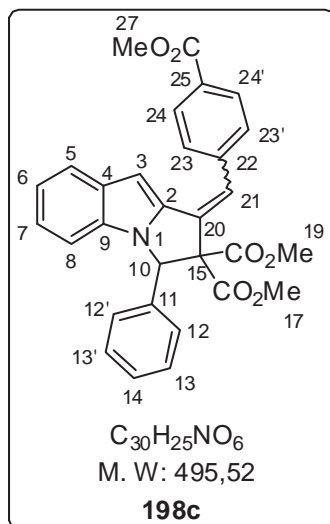
Under a stream of argon, in a vial were added successively 2-iodoindole **181a** (36 mg, 0.15 mmol), cesium carbonate (54 mg, 0.165 mmol), $Cu[(Phen)(PPh_3)_2]NO_3$ (12 mg, 0.015 mmol) and aryl acetylene (1 to 1.5 equiv.) in THF (1 mL). The flask was sealed and irradiated under microwave at 120°C for 1h to 3h. After complete conversion, as indicated by TLC, to the resulting solution were added cesium carbonate (98 mg, 0.30 mmol), Michael acceptor (0.14 mmol) and ytterbium (III) triflate (9 mg, 0.015 mol) and 1 mL of DMF or CH_3CN . The reaction medium was stirred at room temperature for 24h. At the end, the resulting mixture was filtered over celite and silica gel, and then washed with dichloromethane. The crude product was purified by flash-chromatography using 98/2 CY/AE as eluent.

⇒ (Z)- dimethyl 1-benzylidene-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate 198b:

Yield: 68% (DMF was added to the addition reaction) **Time** μ o: 2h, **solvent** 2nd step: DMF

⇒ dimethyl 1-(4-(methoxycarbonyl)benzylidene)-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate 198c

Yield: 81%, **Appearance:** tan solid, **Mp=** 69-70°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.26, **Time μo:** 1h, **solvent 2nd step:** CH₃CN



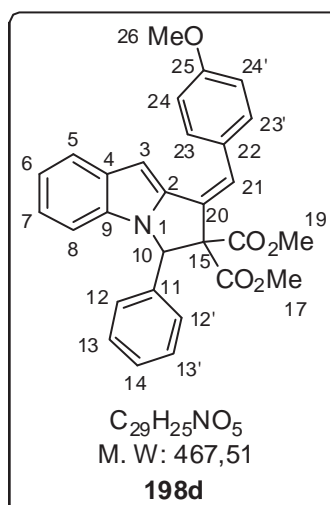
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 2.74 (3H, s, H-17), 3.80 (3H, s, H-19), 3.90 (3H, s, H-27), 6.57 (1H, s, H-10), 6.74 (1H, s, H-3), 6.90 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 7.00-7.28 (7H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 14), 7.44 (1H, s, H-21), 7.54 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-23, 23'), 7.65 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-5), 7.98 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-24, 24'). Isomer Z: 3.24 (3H, s, H-17), 3.88 (3H, s, H-19), 3.98 (3H, s, H-27), 6.42 (1H, s, H-10), 6.54 (1H, s, H-3), 6.84 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 7.00-7.28 (8H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 14, 21), 7.48 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-5), 7.77 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-23, 23'), 8.14 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-24, 24')

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 51.9 (C-17), 52.2 (C-27), 53.8 (C-19), 67.1 (C-10), 73.8 (C-15), 92.2 (C-3), 110.7 (C-8), 120.5 (C-6), 121.4 (C-5), 122.2 (C-7), 126.9 (C-2), 128.5 (C-13, 13', 14), 128.6 (C-23, 23', 25), 128.8 (C-12, 12'), 129.4 (C-4), 129.3 (C-24, 24'), 132.6 (C-21),

132.8 (C-9), 136.0 (C-20), 138.1 (C-22), 141.5 (C-11), 165.94 (C-26), 166.8 (C-18), 168.5 (C-16). Isomer Z: 52.1 (C-17), 52.3 (C-27), 53.8 (C-19), 64.3 (C-10), 74.2 (C-15), 96.7 (C-3), 110.6 (C-8), 120.7 (C-6), 121.4 (C-5), 122.5 (C-7), 127.7 (C-2), 128.4 (C-12, 12'), 128.7 (C-13, 13', 14), 128.8 (C-23, 23', 25), 129.4 (C-4), 129.7 (C-24, 24'), 132.8 (C-21), 133.4 (C-9), 136.1 (C-20), 140.1 (C-22), 144.0 (C-11), 166.7 (C-26), 167.2 (C-18), 168.8 (C-16)

HR-MS (CI): MH⁺, found: 496.1763, calcd.: 496.1760

⇒ (Z)- imethyl 1-(4-methoxybenzylidene)-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate 198d

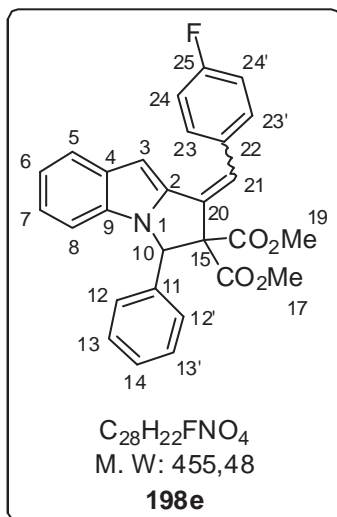


Yield: trace, **Appearance:** tan solid, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.23, **Time μo:** 2h, **solvent 2nd step:** CH₃CN or DMF

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer Z: 3.37 (3H, s, H-17), 3.75 (3H, s, H-19), 3.85 (3H, s, H-26), 6.80 (1H, s, H-10), 6.90 (1H, s, H-3), 6.93 (1H, s, H-21), 7.09 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-8), 7.17-7.34 (9H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 14, 23, 23'), 7.48-7.54 (3H, m, H-5, 24, 24').

⇒ dimethyl 1-(4-fluorobenzylidene)-3-phenyl-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate
198e

Yield: 67%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 63-64°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.26, **Time μ:** 1h, **solvent**
2nd step: CH₃CN



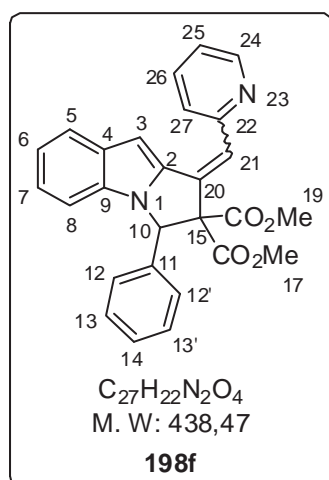
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 2.76 (3H, s, H-17), 3.80 (3H, s, H-19), 6.55 (1H, s, H-10), 6.67 (1H, s, H-3), 6.89 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 6.97-7.12 (4H, m, H-6, 7, 24, 24'), 7.14-7.21 (5H, m, H-12, 12', 13, 13', 14), 7.38 (1H, s, H-21), 7.49 (2H, dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, H-23, 23'), 7.64 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-5). Isomer Z: 3.24 (3H, s, H-17), 3.86 (3H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-10), 6.50 (1H, s, H-3), 6.84 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-8), 6.97-7.33 (9H, m, H-6, 7, 12, 12', 13, 13', 14, 24, 24'), 7.03 (1H, s, H-21), 7.46-7.52 (1H, m, H-5), 7.63-7.70 (2H, m, H-23, 23').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 51.9 (C-17), 53.7 (C-19), 67.0 (C-10), 74.6 (C-15), 91.5 (C-3), 110.6 (C-8), 114.9 (C-24, 24', *J* = 21,3 Hz), 120.5 (C-6), 121.2 (C-5), 121.9 (C-7), 127.0 (C-4), 127.1 (C-21), 128.7 (C-12, 12', 13, 13', 14), 128.8 (C-2), 130.75 (C-23, 23', *J* = 8,0 Hz), 131.8 (C-22, *J* = 3,8 Hz), 132.7 (C-9), 133.4 (C-20), 136.1 (C-11),

142.4 (C-25, *J* = 245,8 Hz), 166.2 (C-18), 168.8 (C-16). Isomer Z: 52.3 (C-17), 53.7 (C-19), 64.3 (C-10), 74.0 (C-15), 96.1 (C-3), 110.5 (C-8), 115.3 (C-24, 24', *J* = 21,3 Hz), 120.5 (C-6), 121.3 (C-5), 122.3 (C-7), 127.3 (C-4), 127.7 (C-12, 12', 13, 13', 14), 128.4 (C-21), 128.8 (C-2), 130.36 (C-23, 23', *J* = 8,0 Hz), 131.8 (C-22, *J* = 3,8 Hz), 132.5 (C-9), 132.7 (C-20), 132.8 (C-11), 143.5 (C-25, *J* = 245.8 Hz), 167.3 (C-18), 169.0 (C-16).

⇒ dimethyl 3-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethylene)-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate
198f

Yield: 81%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 44-45°C, **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.26, **Time μ:** 3h, **solvent**
2nd step: CH₃CN



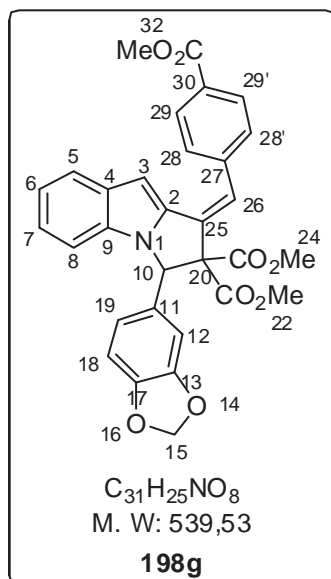
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 2.87 (3H, s, H-17), 3.63 (3H, s, H-19), 6.06 (1H, s, H-10), 6.82 (1H, s, H-3), 6.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-8), 6.98-7.06 (1H, m, H-5), 7.02 (1H, s, H-21), 7.08 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.22-7.28 (5H, m, H-12, 12', 13, 13', 14), 7.54-7.68 (3H, m, H-25, 26, 27), 7.73 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-7), 8.87 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-24). Isomer Z: 3.24 (3H, s, H-17), 3.84 (3H, s, H-19), 6.44 (1H, s, H-10), 6.74 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-8), 6.98-7.06 (6H, m, H-5, 12, 12', 13, 13', 14), 7.08 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.22-7.28 (3H, m, H-25, 26, 27), 7.29 (1H, s, H-21), 7.63 (1H, s, H-3), 7.65 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-7), 8.35 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-24).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): Isomer E: 51.4 (C-17), 52.8 (C-19), 68.1 (C-10), 73.5 (C-15), 92.8 (C-3), 111.0 (C-8), 120.6 (C-6), 121.3 (C-5), 122.6 (C-7), 125.2 (C-2), 126.6 (C-4), 128.0 (C-27), 128.2 (C-12, 12'), 128.3 (C-13, 13', 14), 128.6 (C-21), 129.1 (C-9), 133.0 (C-20), 133.3 (C-11), 135.8 (C-2), 136.2 (C-26), 149.3 (C-24), 155.3 (C-22), 165.6

(C-18), 168.8 (C-16). Isomer Z: 52.3 (C-17), 53.8 (C-19), 63.9 (C-10), 75.0 (C-15), 101.3 (C-3), 110.5 (C-8), 120.3 (C-6), 121.5 (C-5), 122.0 (C-12, 12'), 122.1 (C-13, 13'), 122.7 (C-7), 124.3 (C-25), 127.6 (C-4), 127.7 (C-27), 128.0 (C-14), 128.7 (C-21), 129.3 (C-9), 133.1 (C-20), 133.6 (C-11), 136.1 (C-26), 136.4 (C-2), 147.4 (C-24), 153.8 (C-22), 167.4 (C-18), 169.0 (C-16).

HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 439.1641; calcd.: 439.1652

⇒ (Z)-dimethyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-(methoxycarbonyl)benzylidene)-1H-pyrrolo[1,2-a]indole-2,2(3H)-dicarboxylate **198g**



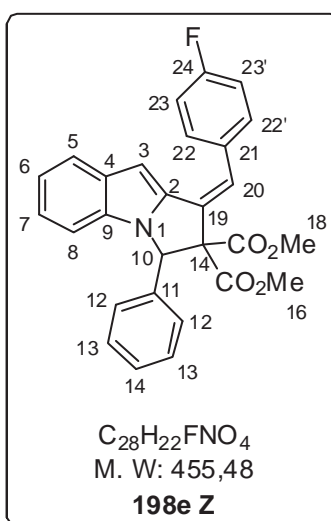
Yield: 68%, **Appearance:** tan solid, **Mp** = 78-79°C, **TLC** (80/20 PE/AE): R_f = 0.26, **Time** μ o: 1h, **solvent** 2nd step: CH_3CN

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.39 (3H, s, H-22), 3.86 (3H, s, H-24), 3.97 (3H, s, H-32), 5.90 (2H, d, J = 5 Hz, H-15), 6.31 (1H, s, H-10), 6.51 (1H, s, H-3), 6.71 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-8), 6.89-7.11 (3H, m, H-6, 7, 12), 7.05 (1H, s, H-26), 7.43-7.65 (3H, m, H-5, 18, 19), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz, H-28, 28'), 8.13 (2H, d, J = 8.1 Hz, H-29, 29').

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 52.2 (C-32), 52.5 (C-22), 53.9 (C-24), 64.0 (C-20), 74.0 (C-10), 96.8 (C-3), 101.2 (C-15), 110.6 (C-8), 120.6 (C-18), 121.5 (C-12), 122.6 (C-19), 128.6 (C-28, 28'), 128.7 (C-6), 128.9 (C-5), 129.3 (C-7), 129.4 (C-4), 129.7 (C-29, 29'), 129.8 (C-2), 132.6 (C-30), 132.8 (C-26), 137.9 (C-9), 140.1 (C-11), 141.5 (C-25), 147.8 (C-13, 17), 147.9 (C-27), 166.8 (C-31), 167.1 (C-21), 168.8 (C-23),

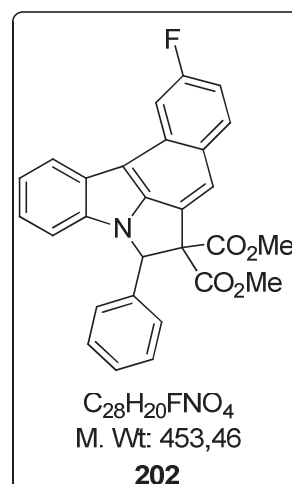
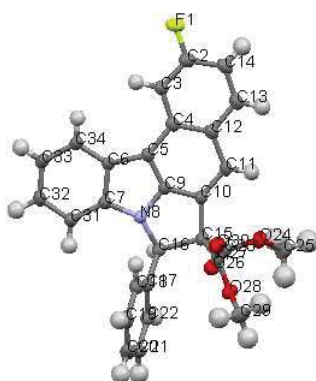
HR-MS (ESI+): MNa^+ , found: 562.1455; calcd.: 562.1472

4.3.5 Isomerization of E/Z mixture to Z isomer



To a solution of Z/E mixture of **198e** (35 mg, 0.077 mmol) in 5 mL of chloroform were added few drops of HCl 12N. After 2h at room temperature, the solution was neutralized with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The organic layers were combined and dried (MgSO_4). After concentration under vacuum, only Z-isomer was obtained (56 mg, 100%).

4.3.6 electrocyclization product : X-Ray of 202



Crystal data

$C_{28}H_{20}FNO_4$	$V = 1085.7 (5) \text{ \AA}^3$
$M_r = 453.47$	$Z = 2$
Triclinic, $P-1$	$D_x = 1.387 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 10.719 (3) \text{ \AA}$	Cu $K\alpha$ radiation
$b = 10.724 (2) \text{ \AA}$	Cell parameters from 1642 reflections
$c = 10.889 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 4.1\text{--}66.6^\circ$
$\alpha = 91.61 (2)^\circ$	$\mu = 0.81 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 93.43 (2)^\circ$	$T = 293 \text{ K}$
$\gamma = 119.44 (2)^\circ$	Needle, colorless

Data collection

Xcalibur, Atlas, Gemini ultra diffractometer	$R_{\text{int}} = 0.050$
MISSING scan	$\theta_{\text{max}} = 66.8^\circ$
Absorption correction: analytical	$h = -7 \rightarrow 12$
$T_{\text{min}} = 0.826, T_{\text{max}} = 0.934$	$k = -12 \rightarrow 9$
6263 measured reflections	$l = -12 \rightarrow 12$
3612 independent reflections	0 standard reflections
3000 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$	every . reflections

Refinement

Refinement on F^2	No H atoms present
$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.068$	Calculated weights Method, part 1, Chebychev polynomial, (Watkin, 1994, Prince, 1982) $[\text{weight}] = 1.0/[A_0 * T_0(x) + A_1 * T_1(x) \dots + A_{n-1} * T_{n-1}(x)]$ where A_i are the Chebychev coefficients listed below and $x = F / F_{\text{max}}$ Method = Robust Weighting (Prince, 1982) $W = [\text{weight}] * [1 - (\Delta F / 6 * \sigma F)^2]^2$ A_i are: 0.420E + 04 0.717E + 04 0.454E + 04 0.196E + 04 460.
$wR(F^2) = 0.227$	$(\Delta / \sigma)_{\text{max}} < 0.0001$
$S = 1.00$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.40 \text{ e \AA}^{-1}$

3612 reflections

$$\Delta\rho_{\min} = -0.49 \text{ e } \text{\AA}^{-1}$$

308 parameters

Extinction correction: Larson (1970),

Equation 22

Geometric parameters (Å, °) for 1

F1—C2	1.358 (2)	C15—C16	1.607 (3)
C2—C3	1.376 (3)	C15—C23	1.530 (3)
C2—C14	1.379 (3)	C15—C27	1.543 (3)
C3—C4	1.409 (3)	C16—C17	1.508 (3)
C4—C5	1.431 (3)	C17—C18	1.382 (3)
C4—C12	1.434 (3)	C17—C22	1.389 (3)
C5—C6	1.458 (3)	C18—C19	1.379 (3)
C5—C9	1.360 (3)	C19—C20	1.382 (3)
C6—C7	1.424 (3)	C20—C21	1.377 (4)
C6—C34	1.402 (3)	C21—C22	1.386 (3)
C7—N8	1.390 (3)	C23—O24	1.336 (3)
C7—C31	1.398 (3)	C23—O26	1.205 (3)
N8—C9	1.357 (3)	O24—C25	1.439 (3)
N8—C16	1.468 (2)	C27—O28	1.326 (2)
C9—C10	1.385 (3)	C27—O30	1.199 (2)
C10—C11	1.357 (3)	O28—C29	1.456 (3)
C10—C15	1.522 (3)	C31—C32	1.380 (3)
C11—C12	1.457 (3)	C32—C33	1.385 (3)
C12—C13	1.416 (3)	C33—C34	1.382 (3)
C13—C14	1.371 (3)		
F1—C2—C3	117.61 (19)	C2—C14—C13	118.68 (19)
F1—C2—C14	119.02 (18)	C10—C15—C16	104.20 (14)
C3—C2—C14	123.4 (2)	C10—C15—C23	113.52 (17)
C2—C3—C4	119.14 (19)	C16—C15—C23	111.08 (16)
C3—C4—C5	123.26 (19)	C10—C15—C27	110.38 (15)
C3—C4—C12	118.71 (18)	C16—C15—C27	109.12 (15)
C5—C4—C12	118.03 (18)	C23—C15—C27	108.44 (14)
C4—C5—C6	141.42 (18)	C15—C16—N8	101.76 (13)
C4—C5—C9	113.96 (18)	C15—C16—C17	115.94 (15)
C6—C5—C9	104.60 (16)	N8—C16—C17	113.59 (16)
C5—C6—C7	106.83 (16)	C16—C17—C18	121.54 (16)
C5—C6—C34	135.06 (18)	C16—C17—C22	119.52 (17)
C7—C6—C34	118.11 (18)	C18—C17—C22	118.92 (18)
C6—C7—N8	107.70 (16)	C17—C18—C19	120.98 (18)
C6—C7—C31	122.15 (19)	C18—C19—C20	120.0 (2)
N8—C7—C31	130.11 (18)	C19—C20—C21	119.6 (2)
C7—N8—C9	107.36 (16)	C20—C21—C22	120.5 (2)
C7—N8—C16	139.99 (16)	C17—C22—C21	120.0 (2)
C9—N8—C16	109.89 (16)	C15—C23—O24	109.52 (18)
C5—C9—N8	113.39 (17)	C15—C23—O26	125.48 (19)
C5—C9—C10	131.01 (18)	O24—C23—O26	124.99 (19)
N8—C9—C10	115.57 (18)	C23—O24—C25	114.87 (18)
C9—C10—C11	116.62 (19)	C15—C27—O28	110.72 (15)

C9—C10—C15	105.40 (16)	C15—C27—O30	124.00 (16)
C11—C10—C15	137.97 (18)	O28—C27—O30	125.25 (18)
C10—C11—C12	117.78 (19)	C27—O28—C29	115.43 (15)
C11—C12—C4	122.59 (19)	C7—C31—C32	117.49 (19)
C11—C12—C13	118.6 (2)	C31—C32—C33	121.4 (2)
C4—C12—C13	118.8 (2)	C32—C33—C34	121.66 (19)
C12—C13—C14	121.3 (2)	C6—C34—C33	119.17 (19)

Hydrogen-bond parameters (\AA , $^\circ$) for **1**

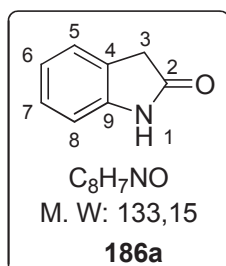
	D—H	H...A	D...A	D—H...A
C14—H141...O30 ⁱ	0.95	2.56	3.309 (3)	137
C16—H161...C3 ⁱⁱ	0.99	2.54	3.492 (3)	162
C18—H181...O30 ⁱⁱⁱ	0.95	2.44	3.196 (3)	137

4.4 other reactions

4.4.1 Synthesis of oxindole

One equivalent of *N*-protected **1** or **19** and 10 mol% of copper triflate was diluted in methanol (0.2 M). The mixture was heated at 50°C for 16h. After complete conversion, it was washed with water and extracted with ethyl acetate. The crude product was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to be purified by column chromatography using 80/20 PE/AE as eluent.

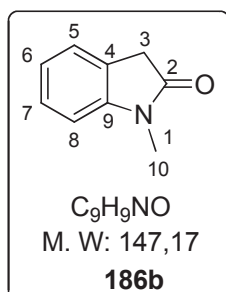
⇒ **Oxindole 186a**



Yield: 53%, **Appearance:** solid, **Mp** = 123-125°C, **TLC** (70/30 CY/AE): **R_f** = 0.09.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.54 (2H, s, H-3), 6.86 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-8), 7.02 (1H, t, J = 7.7 Hz, H-6), 7.21-7.23 (2H, m, H-5, 7), 7.86 (1H, br s, H-1)

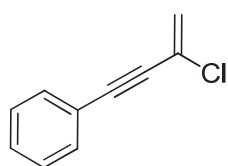
⇒ ***N*-methyloxindole 186b**



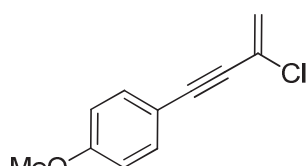
Yield: 70%, **Appearance:** green solid, **Mp** = 88-89°C, **TLC** (85/15 CY/AE): **R_f** = 0.13.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.21 (3H, s, H-10), 3.53 (2H, s, H-3), 6.82 (1H, d, J = 7.9 Hz, H-8), 7.04 (1H, t, J = 7.9 Hz, H-6), 7.19-7.28 (2H, m, H-5, 7).

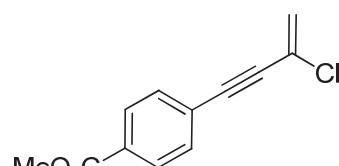
Récapitulatif des molécules décrites du Chapitre II



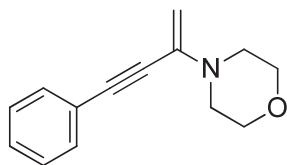
85a



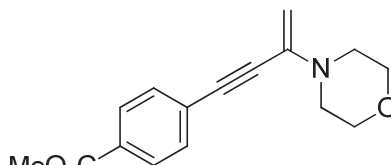
85b



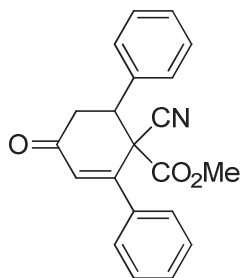
85c



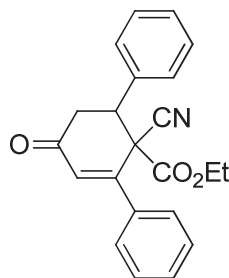
87a



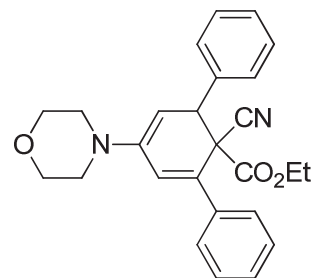
87c



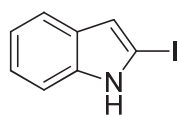
90c



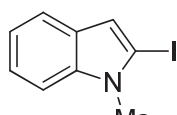
90a



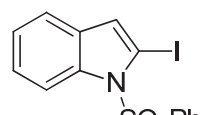
91a



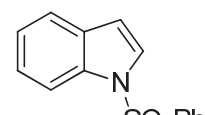
181a



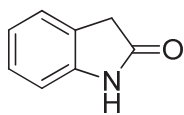
182



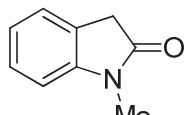
183a



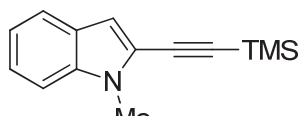
8



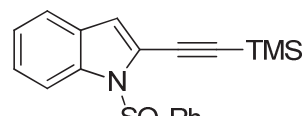
186a



186b

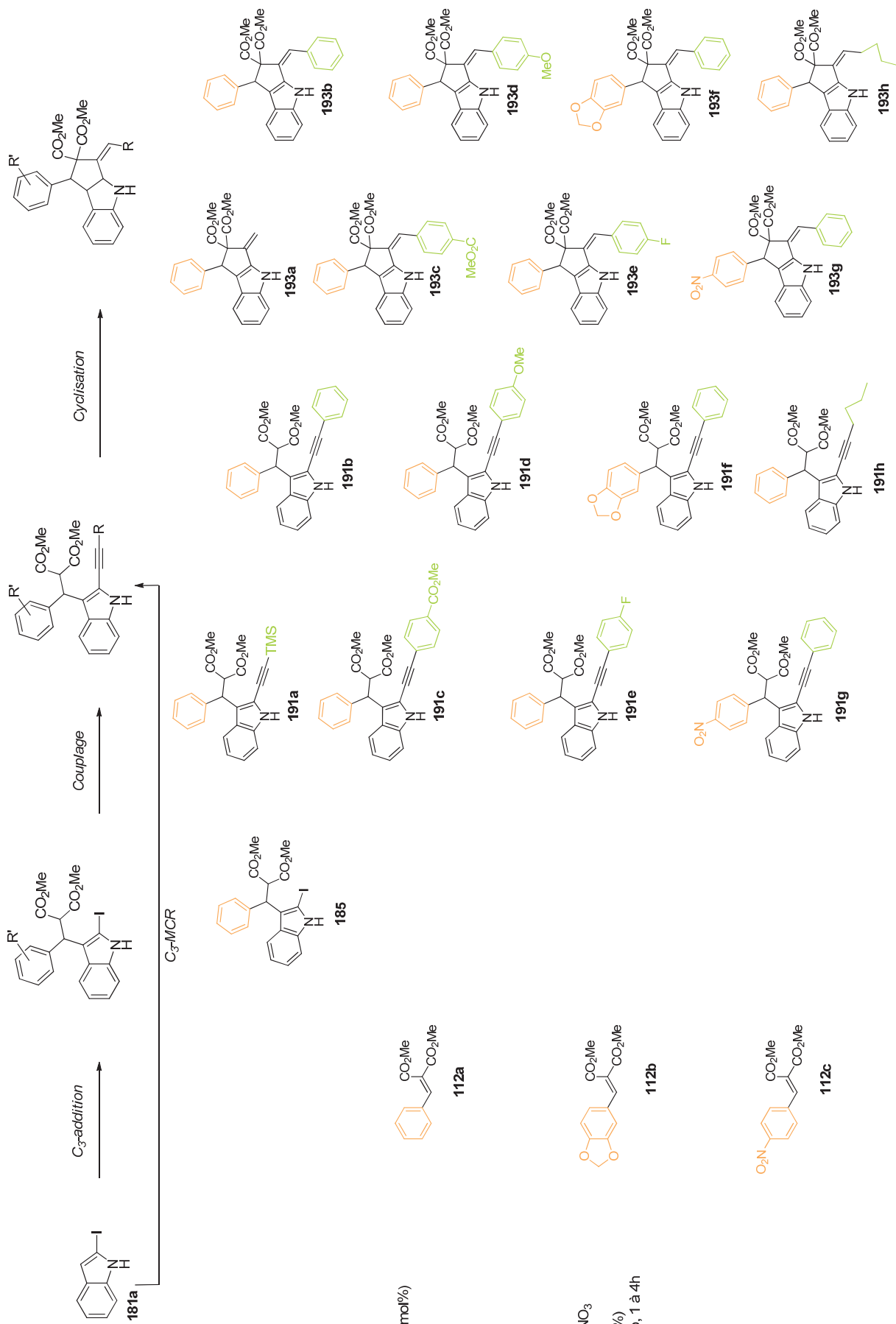


197aa



197ba

Récapitulatif des molécules décrites du Chapitre II (C_3 -MCR)



C_3 -MCR

1. DBU (0.5 éq)
CH₃CN (1 M)
70°C, 18h
2. PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%)
CuI (6 mol%)
DBU (1 éq)
CH₃CN (0,5 M)
t.a., 24h

Cyclisation

- [Cu(phen)(PPh₃)₂]NO₃
(20 à 50 mol%)
CatH₂ (20 à 50 mol%)
Dioxane, 150°C, μ o, 1 à 4h

Chapitre III

Synthèse totale de lignanes furaniques trisubstitués

Objectifs du Chapitre III

Dans ce chapitre, nous proposons de trouver une voie rapide pour la préparation de lignanes furaniques trisubstitués comportant trois centres stéréogènes contigus.

Nous débuterons la synthèse par la préparation du squelette furanique en utilisant une réaction multicomposants élaborée au laboratoire, puis notre étude portera sur la formation stéréocontrôlée des trois centres asymétriques par addition conjuguée d'un composé organométallique sur un ester cyclique insaturé (Schéma III-107).

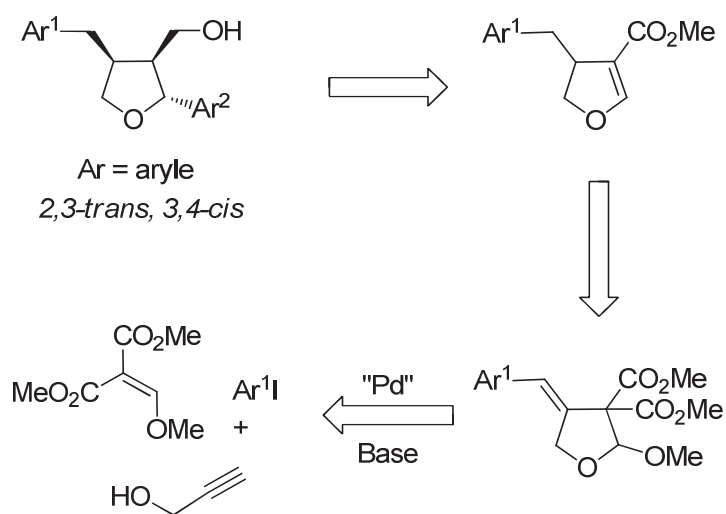


Schéma III-107

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les lignanes présentent un intérêt particulier du point de vue des nombreuses propriétés biologiques qui leur sont associées. Plusieurs de ces composés ou des analogues ont ainsi fait l'objet de synthèses totales. Après avoir décrit l'origine des lignanes, nous présenterons les résultats de la littérature concernant les synthèses de lignanes trisubstitués.

1 Les lignanes

1.1 Définition et rôle des lignanes

Les lignanes, présents dans de nombreux végétaux, sont les constituants d'une classe importante de produits naturels possédant des propriétés biologiques intéressantes telles que des activités antitumorale, antimittotique et antivirale. Le terme générique de lignanes a été introduit pour la première fois en 1936 par Haworth.^{243, 244} Un grand nombre de lignanes est isolé du bois ou de la résine sécrétée par les conifères. Cette famille de composés naturels est caractérisée par des produits de condensation de deux unités phénylpropanes reliées par les positions β et β' (Figure III-32). Ils ont été appelés lignanes par analogie avec la lignine, un composé principal du bois à chaînes polyphénolpropaniques synthétisé par les végétaux.

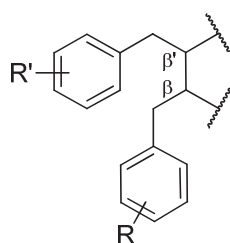


Figure III-32 : deux unités phénylpropanes reliés par les positions β et β'

Il en existe une grande variété qui se distingue par le type de liaison β - β' , la position et le nombre d'oxygènes incorporés (Figure III-33). Il existe également d'autres dérivés de lignanes résultant de cyclisations ultérieures (Figure III-34).

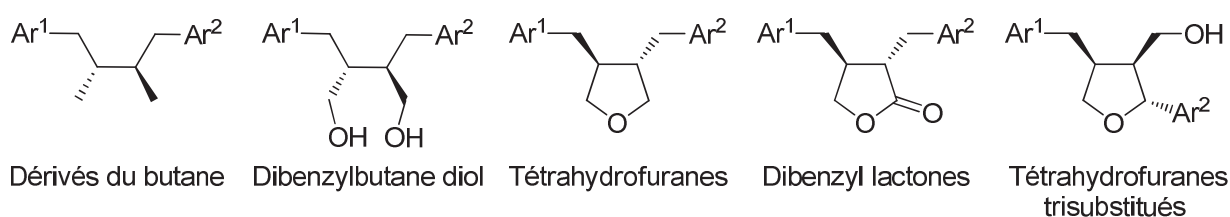


Figure III-33: variétés de lignanes

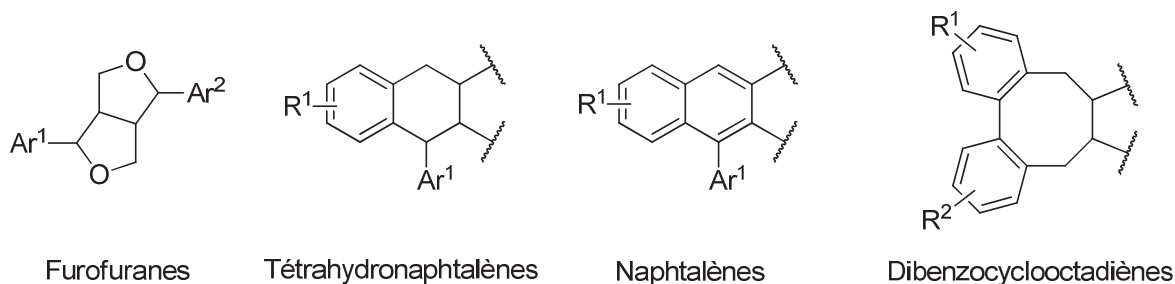


Figure III-34 : lignanes résultant de cyclisations ultérieures

Certains lignanes présentent la particularité d'avoir des caractéristiques structurales (cycles et groupements hydroxyles en particulier) communes avec les hormones sexuelles, leur permettant de se lier aux récepteurs d'œstrogènes. Ils sont alors qualifiés de phytoestrogènes. Pour que ces phytoestrogènes deviennent actifs dans l'organisme humain, ils doivent d'abord être métabolisés par les bactéries intestinales en entérolactone et entérodiol ²⁴⁵ (Figure III-35).

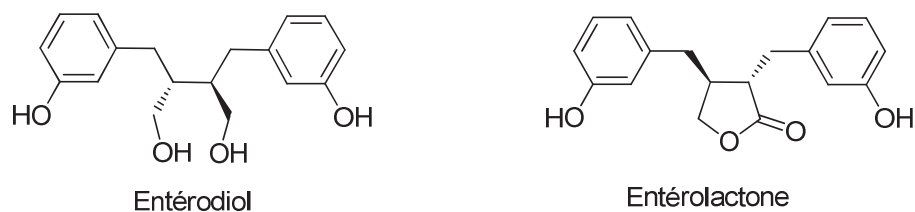


Figure III-35 : entérolignanes

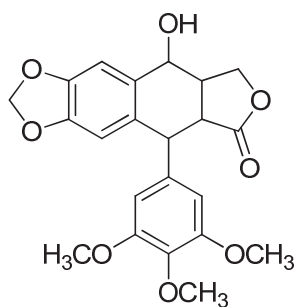
Les graines de lin sont, de loin, la meilleure source alimentaire de lignanes : elles en contiennent environ 86 mg par portion de 30 g. On en trouve également dans les graines de sésame, de citrouille, de tournesol ou de pavot, dans les grains entiers et leur son (seigle, avoine, orge), dans les petits fruits ainsi que dans les tiges, racines, et écorces de divers plantes et arbres. Les femmes qui consomment de grandes quantités de lignanes, des phytoestrogènes végétaux, pourraient être moins exposées au risque de cancer du sein avant la ménopause. Une étude faite en 2006 montre que les femmes en pré-ménopause ayant un taux de lignanes (entérolactones) dans le plasma élevé ont un risque de cancer du sein diminué de 58% par rapport aux femmes dont les taux sont inférieurs à la moyenne. ²⁴⁶

Comme nous l'avons mentionné précédemment, de fortes concentrations sont aussi rencontrées dans le bois de certains arbres, mais bien sûr les lignanes ne peuvent alors se trouver dans l'alimentation humaine. Leur rôle dans la plante reste à ce jour une énigme. Comme certains ont des caractéristiques toxiques, antifongiques, antibactériennes et anti-oxydantes, ils sembleraient être impliqués dans les défenses de la plante.

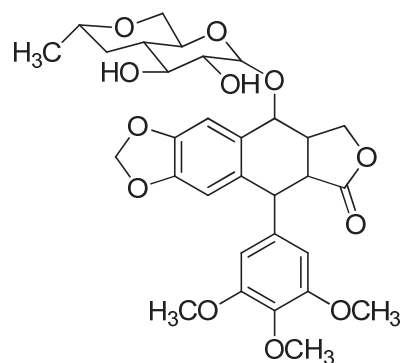
Les lignanes utilisés en thérapies sont naturels, modifiés, issus d'hémi-synthèses ou de synthèses totales. C'est par exemple le cas de la podophyllotoxine, extraite de *Podophyllum hexandrum* (plante himalayenne) et de *Podophyllum peltatum* (espèce américaine), utilisée pour combattre les verrues plantaires, et qui présente aussi des propriétés antivirales. On trouve également l'étoposide qui est l'un de ses dérivés hémi-synthétiques et dispose de propriétés cytotoxiques utilisées en chimiothérapie anticancéreuse ²⁴⁵ (Figure III-36).



Podophyllum



Podophyllotoxine



Etoposide

Figure III-36 : lignanes cytotoxiques présents dans les pharmacies

Actuellement, de nouveaux lignanes sont encore découverts dans les végétaux et leurs activités biologiques font l'objet d'une attention particulière pour les chimistes et biologistes. L'équipe de Zou a présenté récemment dans une revue un récapitulatif des espèces isolées, de leurs synthèses totales et de leurs bioactivités, référencées dans la littérature entre 2005 et 2008. 272 lignanes naturels ont été recensés dont 23% sont des arylnaphtalènes et 21% des tétrahydrofuranes substitués.²⁴⁷

Pour notre part, comme mentionné précédemment, nous présenterons les quatre lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués qui ont fait l'objet de notre étude.

1.2 Exemples de lignanes

1.2.1 Dihydrosésamine 203

Nous avons notamment porté notre attention sur la Dihydrosésamine **203**. Ce lignane est isolé de racines et de tiges de l'arbuste *Daphne tangutica* Maxim. Il est utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des rhumatismes et des maux de dents²⁴⁸ (Figure III-37). La Dihydrosésamine **203** peut également être obtenue par hydrogénation de la Sésamine naturelle.²⁴⁹

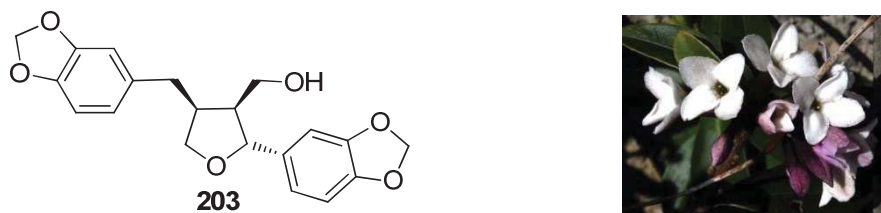


Figure III-37 : la Dihydrosésamine et *Daphne tangutica* Maxim

Nous verrons dans la section 1.3 que ce produit naturel a fait l'objet de nombreuses synthèses en série racémique ou asymétrique.

1.2.2 Méthyl éther sanshodiol 204

Le Méthyl éther sanshodiol **204** est extrait des tiges du *Zhantoxylum culantrillo* en Colombie.²⁵⁰ Il peut également provenir de la méthylation du sanshodiol qui se trouve dans les feuilles d'*Actinodaphne longifolia* (Lauraceae), arbre que l'on rencontre au sud du Japon²⁵¹ (Figure III-38).

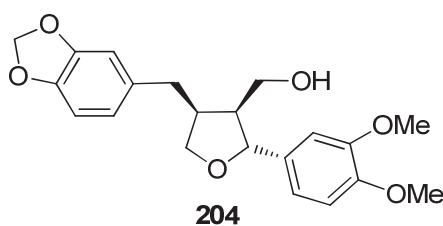


Figure III-38 : le Méthyl éther sanshodiol

1.2.3 Méthyl éther acuminatine 205

Le Méthyl éther acuminatine **205** est également isolé du *Virola michelii* Heckel.²⁵² Il provient de la méthylation de l'acuminatine **206** qui est isolé du *Machilus thunbergii* et du *Epimedium acuminatum*, qui possède des activités hépatoprotectrices et qui peut être utilisée comme anti-oxydant potentiel²⁵³ (Figure III-39).



Figure III-39 : le Méthyl éther acuminatine **205**, *Epimedium acuminatum*, Acuminatine **206**

1.2.4 Diméthyl éther laricirésinol **207**

Le Diméthyl éther laricirésinol **207** a été extrait pour la première fois en 1984 dans la partie aérienne d'une plante soudanaise, *Monechma Ciliatum*.²⁵⁴ Il a été isolé à partir de graines de *Virola michelii* Heckel, plantes répandues dans la forêt amazonienne.²⁵⁵ Récemment, ce composé a été découvert dans les boutons de fleurs de *Magnolia fargesii* CHENG (Magnoliaceae). possédant des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont en effet utilisés sous forme de décoction dans la médecine traditionnelle pour le traitement des congestions nasales, des sinusites et des rhinites allergiques²⁵⁶ (Figure III-40).

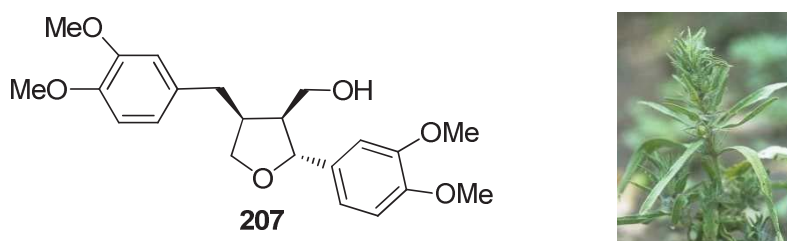


Figure III-40 : le Diméthyl éther laricirésinol, *Virola michelii* Heckel

Après avoir présenté les molécules cibles de notre projet, nous présenterons les synthèses connues de la littérature de lignanes trisubstitués.

1.3 Synthèses connues de tétrahydrofuranes 2,3,4-trisubstitués

Comme nous l'avons vu précédemment, les lignanes sont très répandus dans la nature et possèdent des activités biologiques variées. Leur synthèse suscite un intérêt considérable auprès des chimistes organiciens depuis plusieurs années et présente des difficultés de contrôle de stéréochimie. Nous limiterons notre étude bibliographique aux synthèses connues de lignanes

trisubstitués par voie radicalaire, par l'intermédiaire d'une lactone, par réduction de cycle et par des réactions de métathèse croisée.

1.3.1 Par cyclisation radicalaire

Après avoir publié la synthèse totale de lignanes de type furofuranique, le groupe de Roy²⁵⁷⁻²⁵⁹ s'est intéressé à la synthèse totale de tétrahydrofurano-lignanes par plusieurs voies radicalaires. Nous présenterons les voies de synthèses décrites qui se différencient principalement par les méthodes de générations des radicaux utilisées : complexe d'étain, de titane ou de l'hypophosphite de 1-éthylpipérine.

1.3.1.1 A partir d'un complexe d'étain

Le composé bromé **208** a été obtenu à partir de deux molécules d'alcool cinnamique commercial qui réagissent sur elles-mêmes en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS). Il est alors engagé dans une cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig en présence de *n*-Bu₃SnH et AIBN à reflux dans le benzène qui conduit au produit 2,3-*trans*, 3,4-*cis* désiré **203** et à un second isomère dans un rapport 7 : 1 (Schéma III-108). Les auteurs utilisent le déplacement du doublet généré par le proton H₂ en RMN ¹H pour différencier les deux isomères : H₂ apparaît à δ = 4,79 ppm (*J* = 6,2 Hz) pour le composé majoritaire et δ = 4,58 ppm (*J* = 8,0 Hz) pour le minoritaire. L'isomère majoritaire a pu être isolé par chromatographie préparative à hauteur de 60% mais il reste contaminé par l'autre isomère. En comparant les données obtenues par spectroscopie de RMN ¹H avec celles de la littérature, l'isomère majoritaire est la Dihydrosésamine **203**. L'isomère minoritaire n'a pas pu être isolé correctement et reste donc inconnu.

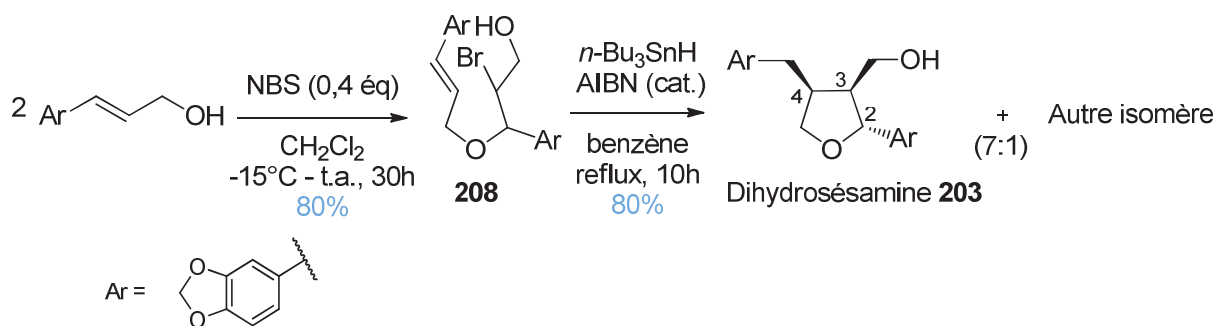


Schéma III-108 : obtention d'un cycle furanique par cyclisation radicalaire

L'inconvénient majeur de cette synthèse est l'obtention de tétrahydrofuranes possédant deux mêmes groupes aromatiques. Cette stratégie leur a permis de réaliser la synthèse de la Dihydrosésamine **203** et du diméthyl éther laricirésinol **207**.

1.3.1.2 A partir d'un hypophosphite de 1-éthylpipéridine (EHP)

La cyclisation radicalaire est devenue un outil fréquent dans la synthèse totale de produits naturels complexes. La plupart des réactions radicalaires utilise l'hydrure de tributyle étain comme initiateur de radicaux. L'équipe de Roy et Maiti²⁶⁰ a trouvé comme alternative l'utilisation d'acide hypophosphoreux et de leurs sels tel que l'hypophosphite de 1-éthylpipéridine (EHP) pour la synthèse de lignanes. Ils sont beaucoup moins toxiques, moins onéreux et plus faciles d'utilisation que les hydrures d'étain. De manière analogue au Schéma III-108, le traitement du bromo alcool **208** avec EHP et AIBN dans le benzène à reflux pendant 72h conduit à la Dihydrosésamine **203** et à un second isomère dans un rapport 5 : 3 (Schéma III-109).

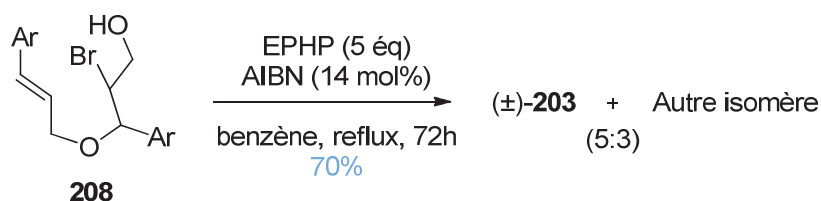


Schéma III-109 : cyclisation radicalaire à l'aide de EHP

1.3.1.3 A partir d'un complexe de Ti(IV)

Le défi du groupe de Roy a ensuite été de différencier les groupements aryles des tétrahydrofuranes et de mieux contrôler la stéréosélectivité de la réaction.²⁵²

En 2001, une nouvelle voie de synthèse²⁶¹ mettant en jeu un complexe de Titane (III) a été réalisée sur l'époxyde insaturé **211** (Schéma III-110).

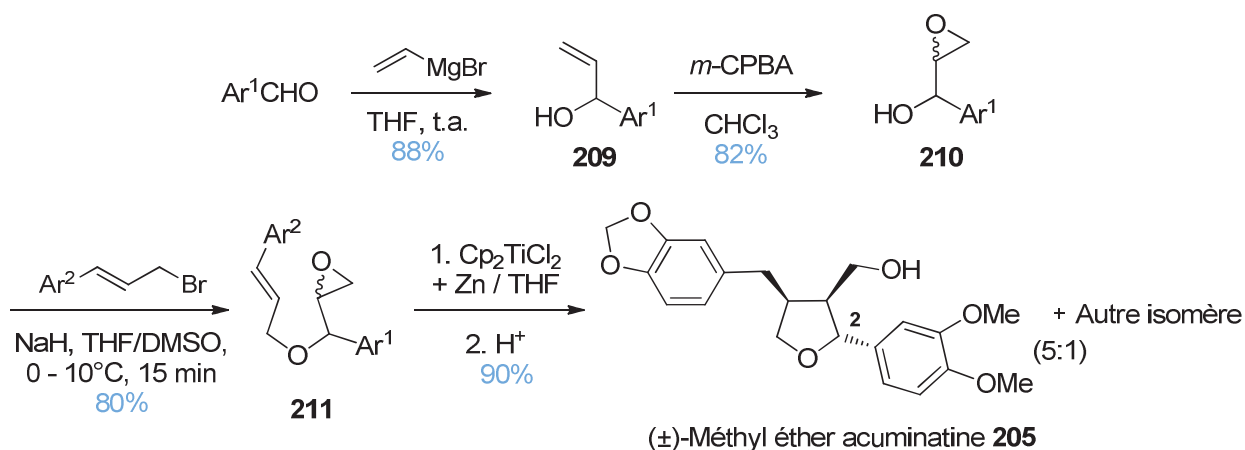


Schéma III-110 : synthèse du Méthyl éther acuminatine par l'intermédiaire d'un époxyde

L'époxyalcool racémique **210** formé en deux étapes par des réactions classiques est déprotoné par NaH dans un mélange THF/DMSO (10/1). Puis, l'alcoolate attaque le bromure d'allyle et conduit à

un mélange **211** d'isomères inséparables en proportion 1 : 1. Le mélange d'époxyde est ensuite traité par l'initiateur de radicaux Cp_2TiCl (généralisé *in situ* à partir de Cp_2TiCl_2 et de zinc dans le THF) à température ambiante. Le radical formé après ouverture de l'époxyde réagit avec l'oléfine pour conduire après un lavage acide à un mélange de diastéréoisomères dans le rapport 5 : 1 déterminé par RMN ^1H . Le proton H_2 présente un doublet à $\delta = 4,79$ ($J = 6,5$ Hz) pour le produit majoritaire (2,3-*trans*) et $\delta = 4,60$ ($J = 7,9$ Hz) pour le produit minoritaire. Le produit majoritaire est identifié par comparaison avec le spectre RMN ^1H de la Dihydrosésamine naturelle. ²⁴⁸

Deux isomères ont donc été observés parmi les quatre possibles (Figure III-41).

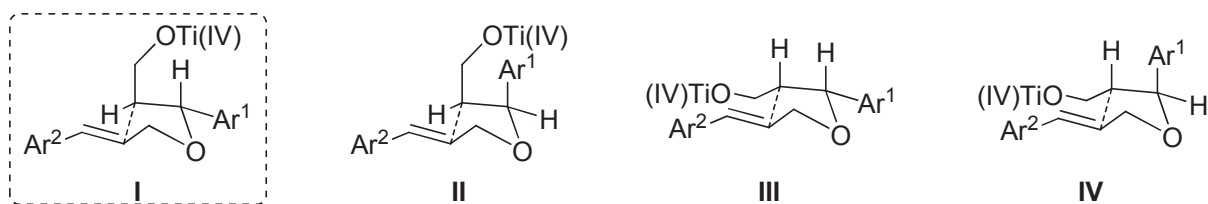


Figure III-41 : quatre états de transitions possibles

Par conséquent, l'équipe de Roy a étudié les états de transition des pseudo-cycles à cinq chaînons : quatre états de transition de type pseudo-chaises sont possibles. Le groupement $\text{CH}_2\text{-OTi(IV)}$ peut être en position pseudo axiale pour **I** et **II** et en position pseudo-équatoriale pour **III** et **IV**. Les états **I** et **III** qui ont le groupement Ar^1 en position pseudo-équatoriale sont plus bas en énergie que les états **II** et **IV** qui ont le groupement Ar^1 en position pseudo-axiale. Les états de transition **III** et **IV** sont également défavorables à cause des interactions stériques entre le groupement $\text{CH}_2\text{-OTi(IV)}$ et l'oléfine arylque. C'est donc l'état de transition **I** qui semble être le plus favorable, de part sa faible énergie et donc la stabilité du produit 2, 3-*trans* formé. ²⁵²

Afin de réaliser une synthèse énantiosélective, le groupe de Roy a ensuite préparé en 2005 des époxyalcools chiraux suivant la méthode de Sharpless ²⁵³ (Schéma III-111).

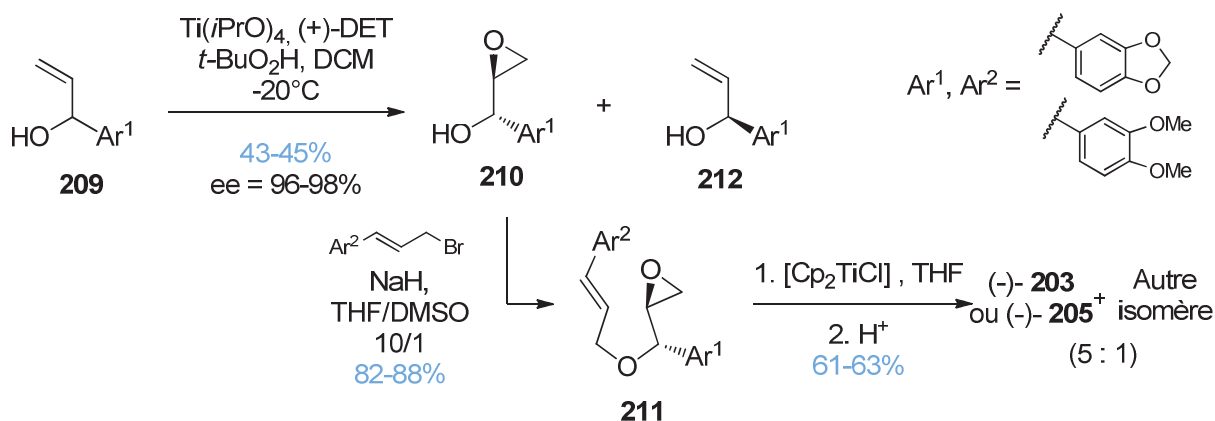


Schéma III-111 : synthèse énantiosélective via une époxydation de Sharpless

Les alcools allyliques **209** utilisés ont été synthétisés à l'aide d'une réaction de Grignard comme l'a montré le Schéma III-110. Ils sont ensuite mis en solution avec le complexe de Ti(IV), le (+)-diéthyle tartrate (DET) et l'hydroperoxyde de *tert*-butyle dans le dichlorométhane à -20°C pour conduire à l'époxyalcool chiral **210** avec un excellent excès énantiomérique et à l'alcool allylique (S)-**212**. La même méthodologie décrite précédemment (Schéma III-110) est ensuite appliquée aux époxydes chiraux de type **211** pour conduire aux mêmes résultats mais en série asymétrique.

Cette voie de synthèse utilisant un complexe de titane (IV) permet de différencier les groupements aryles mais ne garantit toutefois pas une meilleure sélectivité.

1.3.2 Par l'intermédiaire d'une lactone

1.3.2.1 Intermédiaire silylés

Whiting et coll. ont effectué la synthèse racémique de la Dihydrosésamine **203** à partir d'une lactone^{262, 263} préparée au préalable par réduction de l'acide paraconique **213a**, lui-même préparé à partir de la méthode de Lawlor et Mc Namee²⁶⁴ (Schéma III-112). Un léger excès d'anhydride succinimique en présence de pipéronal et de quantités catalytiques de chlorure de zinc combinées à la triéthylamine dans le dichlorométhane conduit au mélange des deux acides paraconiques **213a** et **213b** avec un rendement global de 88%.

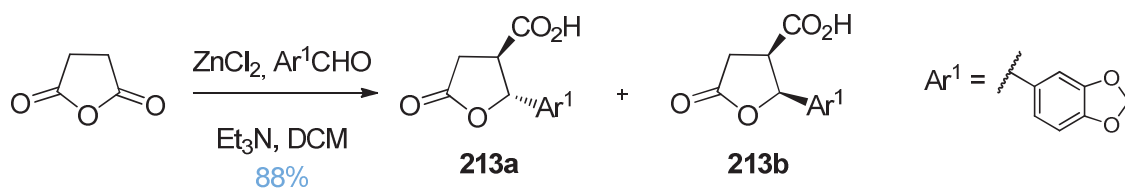


Schéma III-112 : Obtention d'acide paraconique **213a** et **213b**

L'acide paraconique **213a** isolé est ensuite réduit en alcool primaire puis protégé en éther silylé (**214a**) (Schéma III-113).

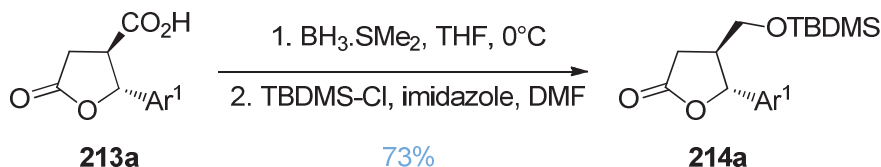


Schéma III-113 : obtention de la lactone **214a**

Puis, l' α arylidène lactone **216a** est obtenue *via* une oléfination de Peterson (Schéma III-114).

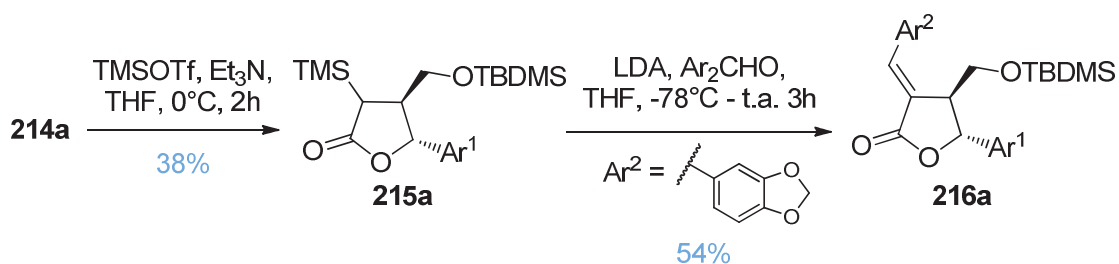


Schéma III-114 : oléfination de Peterson

La double liaison de **216a** est ensuite réduite par une hydrogénation catalytique stéréosélective pour donner la lactone 2,3-*trans*-4,5-*trans* **217a**. Les auteurs terminent la synthèse par la réduction de **217a** en présence de LiAlH_4 conduisant au diol intermédiaire **218a**, qui se cyclise et se déprotège spontanément lors du traitement en milieu acide. Un mélange 1 : 1 des isomères 2, 3-*trans*-3, 4-*trans* **219** et 2, 3-*cis*-3, 4-*trans* **219'** est isolé avec un très faible rendement et aucune trace de l'isomère 2,3-*trans*-3,4-*cis* correspondant à la Dihydrosésamine **203** n'est obtenue (Schéma III-115).

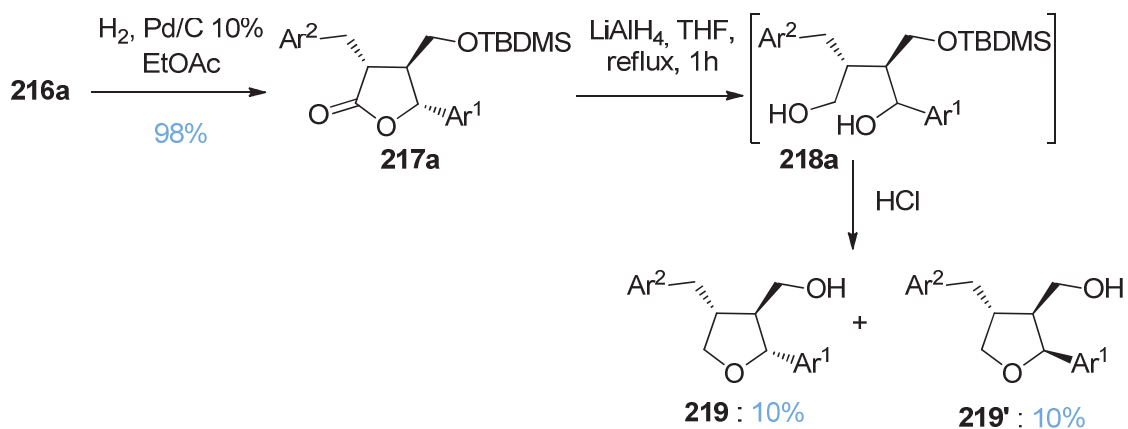


Schéma III-115 : obtention des isomères de la Dihydrosésamine **203**

Force est de constater que lors de la réduction de l'alcène **216a**, l'addition de l'hydrogène est effectuée exclusivement du côté opposé à Ar^1 afin de conduire à la lactone 3,4-*trans*-4,5-*trans* **217a**. La réduction de ce dernier conduit au diol **218a** intermédiaire, puis lors du traitement en milieu acide, on observe l'épimérisation du carbone C_1 qui donne le composé 2,3-*cis*-3,4-*trans* **219'**. Les auteurs ont par conséquent décidé d'étudier cette même voie de synthèse mais cette fois-ci à partir de l'acide paraconique **213b** afin d'obtenir la Dihydrosésamine **203**.

En effet, en reprenant la même séquence, l'équipe de Whiting a réussi à obtenir la Dihydrosésamine **203** (26%) ainsi que son acétate **203'** (8%) (Schéma III-116).

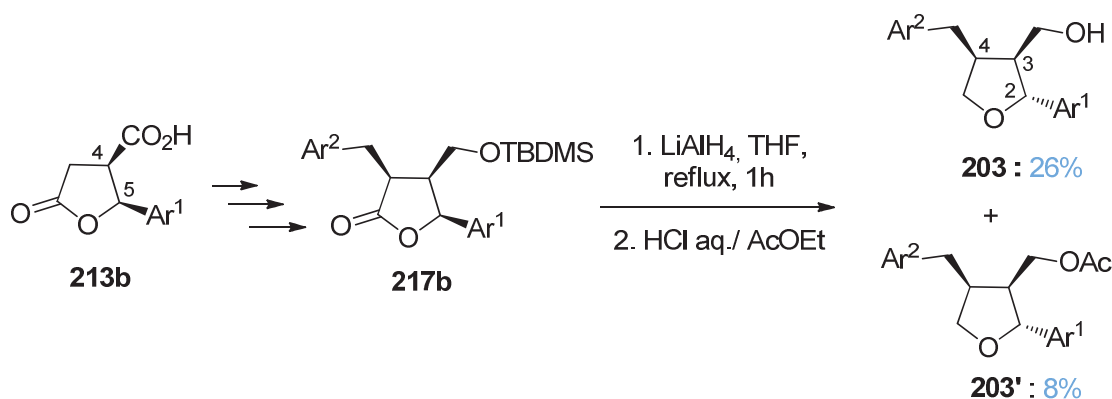


Schéma III-116 : mélange obtenu à partir de l'acide paraconique **213b**
(rendement global sur les deux dernières étapes)

La méthode développée par Whiting en 1992 contient seulement 6 étapes mais un très faible rendement global de 1,3%. La difficulté principale se présente dès la première étape avec l'obtention d'un mélange *cis/trans* d'acide paraconique : c'est uniquement le produit *cis* **213b** qui conduit au bon isomère du produit naturel.

L'équipe de Mitra²⁶⁵ a développé une autre stratégie utilisant également une lactone comme précurseur. En effet, l'addition conjuguée du carbanion du thioacétal **220** sur le but-2-én-4-olide **221** suivie de l'addition du bromure benzylique **221** conduit au *trans*-dithiane intermédiaire **223**. La cétone est ensuite déprotégée pour conduire à la lactone **224**. Puis, l'adduit est réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol pour donner un triol intermédiaire. La cyclisation est ensuite effectuée en présence d'une solution concentrée d'acide sulfurique conduisant au produit 2,3-*trans*-3,4-*cis* souhaité **225**. La structure a été confirmée par comparaison de son spectre de RMN ^1H avec celui du lignane naturel (Schéma III-117).

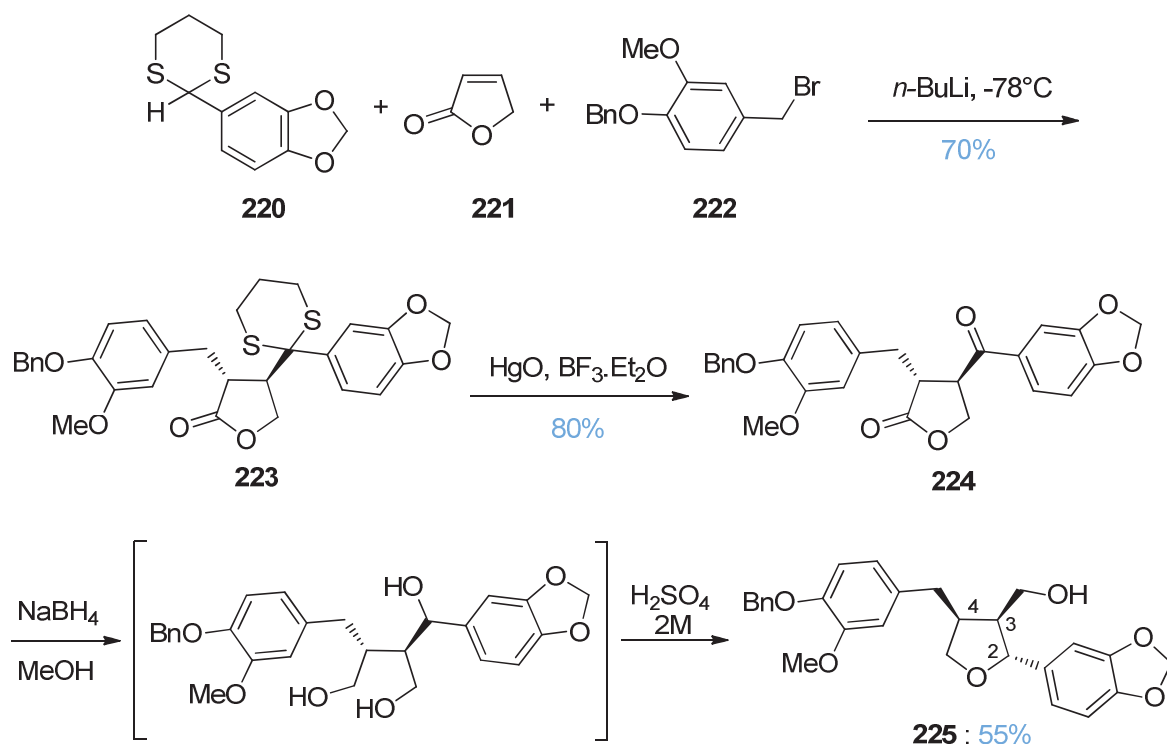


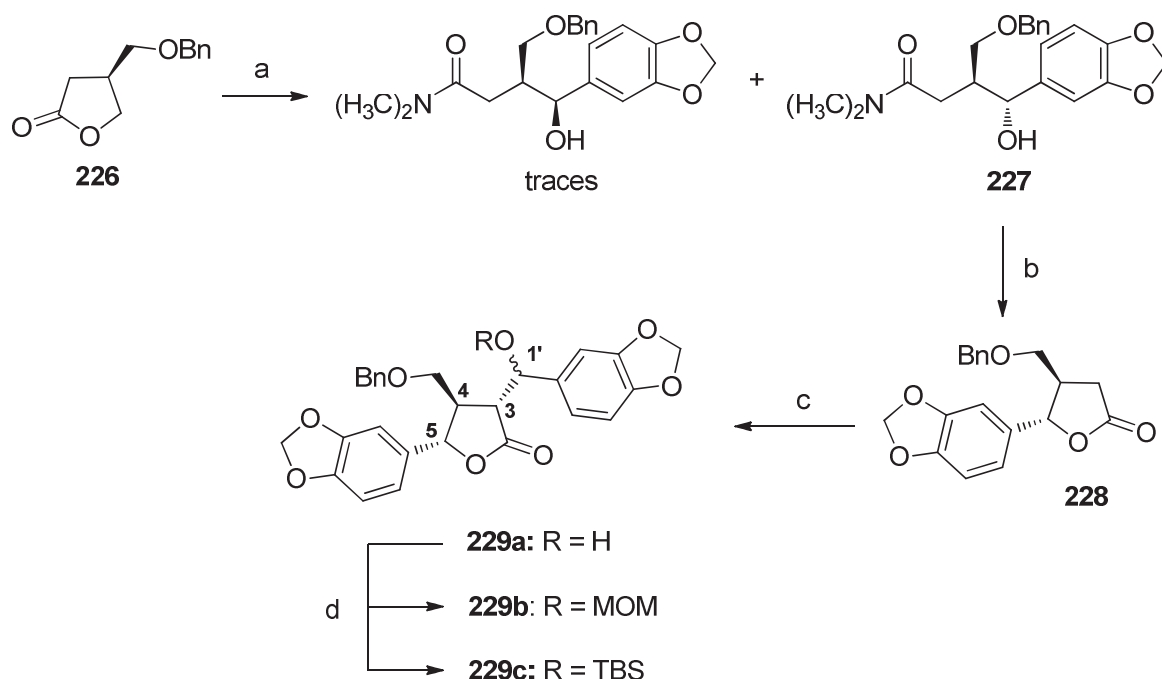
Schéma III-117 : synthèse totale d'analogues de Lignanes

Cette réaction tandem de Michael semble être la méthode la plus rapide pour conduire aux furanolignanes mais elle est limitée par le coût élevé des réactifs de départ, et notamment le buténolide **221**.

1.3.2.2 Synthèse asymétrique

La stratégie adoptée par Yoda²⁶⁶ est basée sur la réduction d'un lactol **232c** en tétrahydrofurane à partir de la lactone **229b**. Seul l'isomère 2,3-*trans*-3,4-*trans* de la Dihydrosésamine (la 4-épidihydrosésamine **234**) est obtenu.

Afin de réaliser une synthèse asymétrique, les auteurs sont partis de la lactone chirale **226** qui permet d'introduire la chiralité dès la première étape. Cette dernière est dans un premier temps transformée par la diméthylamine en amide linéaire intermédiaire, puis *in situ* une oxydation de Swern suivie de l'addition du bromure de 3,4-méthylènedioxyphénylmagnésium permet d'obtenir l'amide **227** avec une excellente sélectivité anti. Un traitement par l'acide parasulfonique permet de cycliser **227** et donner la lactone **228** avec les substituants en position *trans*. Le troisième centre chiral est créé par aldolisation du pipéronal en milieu basique et conduit uniquement à l'adduit clé 3,4-*trans* **229a** (mélange d'épimères dans le rapport 1 : 1 au niveau de C_{1'}). L'alcool obtenu est ensuite protégé par un groupement MOM (**229b**) ou TBS (**229c**) (Schéma III-118).



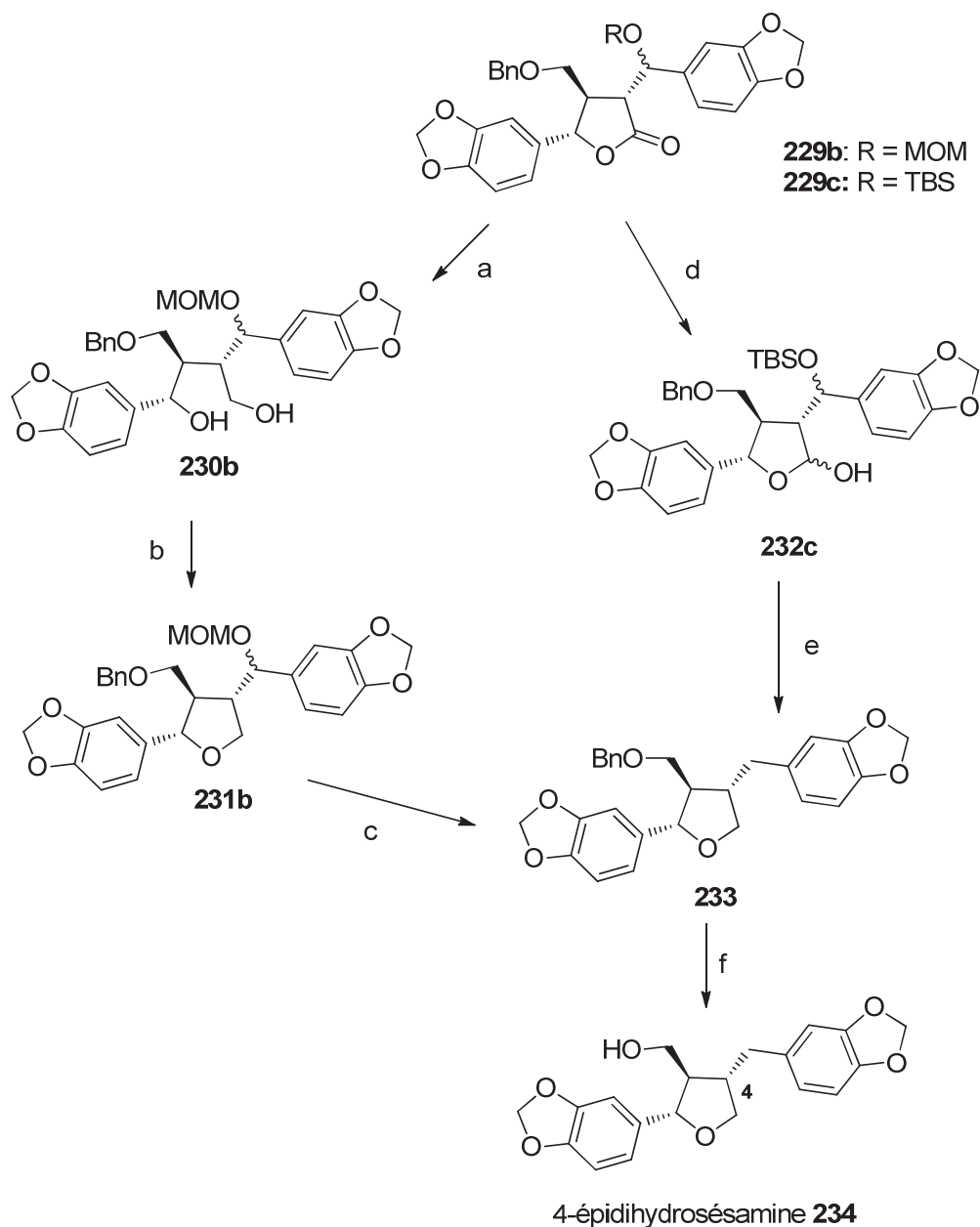
Conditions: (a) 1. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, $-20 - 0^\circ\text{C}$; 2. $(\text{COCl})_2$, DMSO, THF, puis Et_3N , $-78 - -45^\circ\text{C}$; 3. bromure de 3,4-méthylènedioxyphénylmagnésium, THF, 0°C , **68%** 2 étapes; (b) p-TsOH, benzène, 50°C , **69%**; (c) LiHMDS, pipéronal, THF, -78°C , **91%**; (d) MOMCl, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , **83%** (**229b**); TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , **93%** (**229c**).

Schéma III-118 : synthèse du précurseur chiral 229

Yoda a ensuite étudié deux types de réductions pour conduire au produit désiré (Schéma III-119).

Dans un premier temps, la lactone **229b** est réduite par LiAlH_4 pour donner le diol **230b**. Après un traitement par le chlorure de tosyloxy en présence de pyridine, les auteurs obtiennent directement le furane **231b**. Lors de différentes tentatives de déprotection de l'alcool en C_1 de **231b**, les auteurs ont rencontré de nombreuses difficultés, obtenant de nombreux produits secondaires indéterminés accompagnés de faibles quantités de produit déhydroxylé **233** (10 à 36%).

Dans un deuxième temps, ils ont donc décidé de s'orienter vers une nouvelle voie. La lactone **229c** est réduite en lactol **232c**, ce dernier est ensuite traité par Et_3SiH en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, leur permettant d'obtenir en une seule étape le composé **233** issu de la déhydroxylation et la désilyloxylation simultanées avec un rendement de 64%.



Conditions: (a) LiAlH_4 , THF; 76%; (b) *p*-TsCl, pyridine; 80%; (c) HCl sol., *p*-TsOH ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / CH_2Cl_2 , 10 ~ 36%; (d) DIBAL-H, THF, -78 °C; (e) Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78 ~ -20 °C; 64% (2 étapes à partir de **229c**); (f) Pd/C, (4,4), HCOOH-MeOH ; 60%.

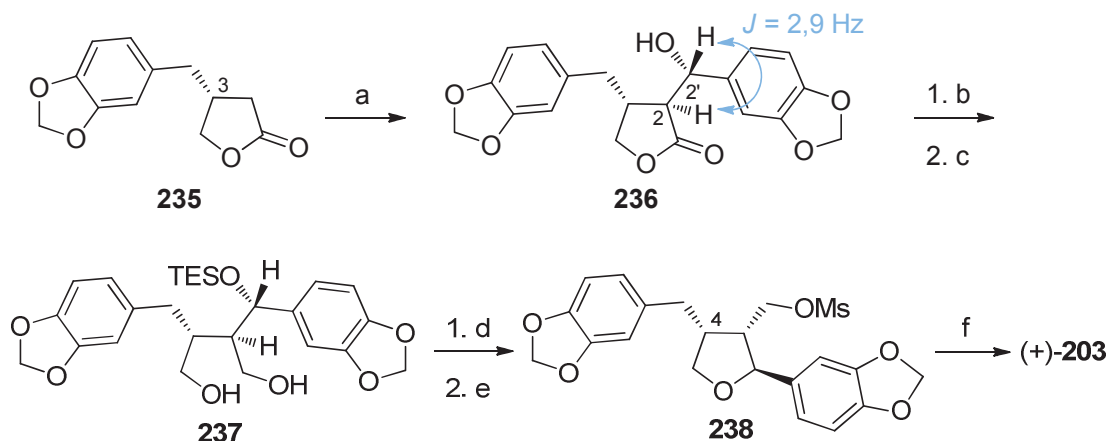
Schéma III-119 : synthèse de la 4-épidihydrosésamine **234**

Une déprotection du groupement benzyle conduit à l'isomère énantiopur 4S **234** du produit naturel.

La synthèse développée par Yoda est intéressante du point de vue asymétrique mais elle contient toutefois 16 étapes et un rendement global de 1,8 % en tenant de compte de la préparation de la lactone énantiopure **226**.

1.3.2.3 Condensation aldolique

La (+)-Dihydrosésamine **203** a été synthétisée pour la première fois en série asymétrique en 2001 par l'équipe de Yamauchi²⁶⁷ par condensation aldolique entre la lactone chirale **235** (3*R*) et le pipéronal (Schéma III-120).



Conditions: (a) pipéronal, KHMDS, THF, -75°C, 1 h, 78%; (b) TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 84%; (c) LiAlH₄, THF, 0°C, 1 h, 100%; (d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 93%; (e) *n*-Bu₄NF, THF, 0°C, 1,5 h, 90%; (f) 1 M aq. NaOH, DMF, 120°C, 16 h, 68%.

Schéma III-120 : synthèse totale de la (+)-Dihydrosésamine **203**

La condensation entre la lactone **235** et le pipéronal conduit uniquement au diastéréoisomère **236** de manière hautement sélective avec un rendement de 78%. La constante de couplage de 2,9 Hz entre le proton H₂ et le proton benzylique H_{2'} a permis de confirmer la configuration relative de ces deux centres stéréogènes. Après avoir protégé l'alcool par un groupement triéthylsilyle (TES), la lactone est ensuite réduite en diol **237**. Ces alcools sont alors transformés en groupements mésyles (Ms). La déprotection du groupement TES par *n*-Bu₄NF entraîne la cyclisation intramoléculaire de type S_N2 sur la position benzylique 4 avec rétention de configuration. La déprotection du monomésyle **238** par un simple traitement basique conduit à la (+)-Dihydrosésamine **203**. Une étude des effets NOE ainsi que les données de la RMN ¹H et des IR ont confirmé la même configuration que celle du produit naturel.

Cette synthèse totale est intéressante du point de vue asymétrique et elle a été effectuée en seulement 6 étapes avec un rendement global de 37%. L'inconvénient majeur de cette synthèse réside dans la longueur de la préparation du produit de départ : le butanolide **235**²⁶⁸ (8 étapes avec un rendement global de 8,2%).

1.3.3 Par contraction diastéréosélective de cycle

L'équipe de Rovis ^{269, 270} a repris très récemment la méthode de Takano ²⁷¹ pour effectuer la synthèse totale de la Sylvone **245** de manière hautement sélective. La 1,3-dioxépine **241** est préparée à partir du *cis*-1,4-butènediol **239** et du vétraldéhyde **240**. La réaction de Heck intermoléculaire entre la 1,3-dioxépine **241** et l'iodure vinylique **242** conduit à **243** avec un rendement moyen de 45% (Schéma III-121).

La contraction diastéréosélective du cycle **243** est obtenue en utilisant le triflate de triméthylsilyle en quantité catalytique dans le propionitrile à -78°C. Le tétrahydrofurane **244** est ensuite engagé dans une séquence de réduction de l'aldéhyde puis oxydation de l'oléfine pour conduire à la Sylvone **245** avec un rendement de 85% à partir de **243**.

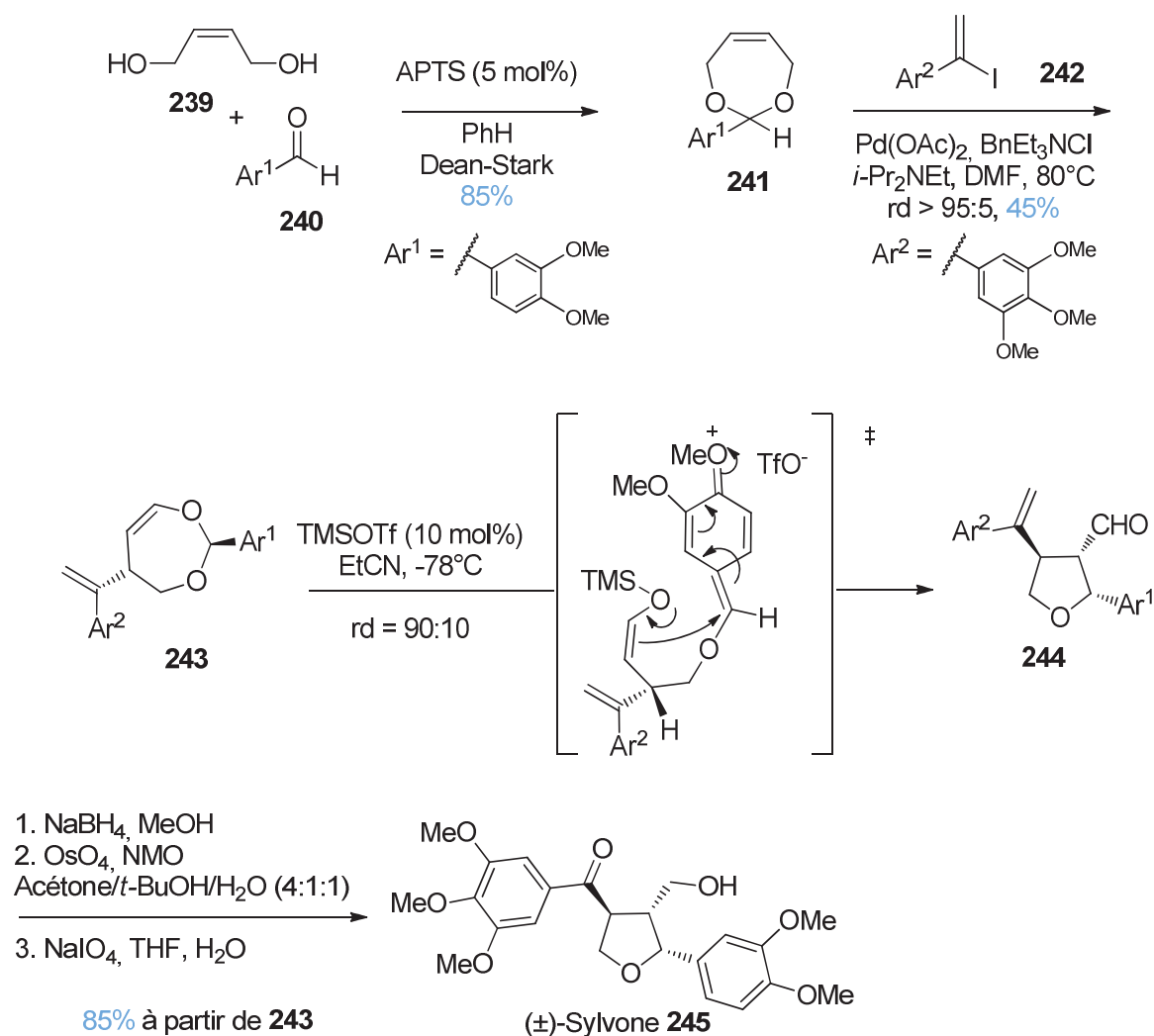


Schéma III-121 : synthèse totale de la Sylvone **245**

La synthèse totale de la Sylvone **245** est rapide puisqu'elle a été obtenue en seulement 6 étapes avec un rendement global de 33% à partir des réactifs commerciaux. Cette synthèse est limitée par le rendement moyen de la réaction de Heck (45%).

1.3.4 Par réaction de métathèse cyclisante

C'est en 2004 que Marsden et coll.^{272, 273} ont introduit la réaction de métathèse cyclisante pour la synthèse totale de lignanes furaniques 2,3,4-trisubstitués. En effet, après avoir protégé l'alcool **246** par un allylsilane, une réaction de métathèse cyclisante, catalysée par 1 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération, permet de conduire à des dérivés cycliques allylsiloxaniques **247** (Schéma III-122).

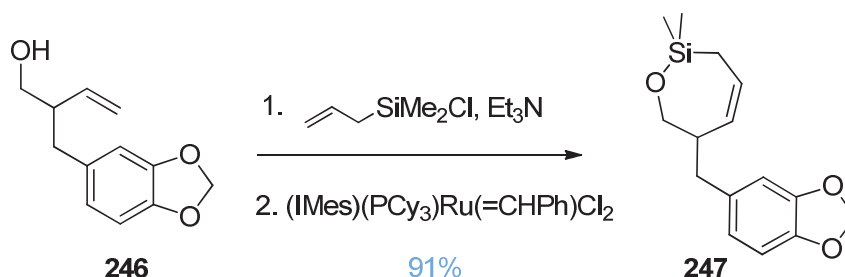


Schéma III-122 : protection de l'alcool puis réaction de métathèse cyclisante

La synthèse se poursuit par une condensation entre **247** et un aldéhyde aromatique. Les trois procédés **A**, **B** et **C** permettent d'orienter la stéréochimie vers le produit souhaité. Par exemple, le pipéronal conduit au produit 2,3-*trans*, 3,4-*trans* **248b** majoritairement (8 : 92) avec un rendement de 58% en utilisant un équivalent d'aldéhyde et de BF₃.OEt₂. En diminuant légèrement la quantité d'acide de Lewis (0,91 éq), on obtient un mélange 50/50 des deux diastéréoisomères. Le rapport s'inverse en faveur du produit 2,3-*cis*, 3,4-*trans* **248a** (90 : 10) en utilisant un mélange équimolaire d'aldéhyde et de TMSOTf (Schéma III-123). Quelle que soit la méthode, ils obtiennent uniquement le produit ayant les substituants en 3 et 4 en *trans*.

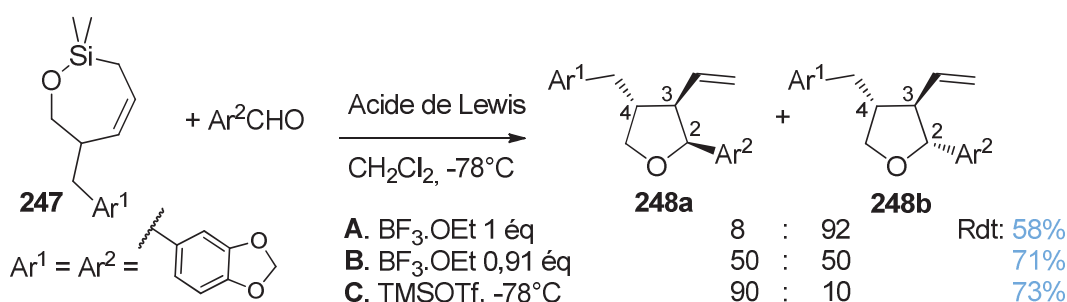


Schéma III-123 : condensation de l'allylsiloxane **247** avec le pipéronal

Des analyses par effets NOE ont été réalisées pour caractériser les diastéréoisomères. La stéréosélectivité de la réaction dépend de l'acide de Lewis utilisé et de l'aldéhyde. Avec l'hexanal ou le benzaldéhyde, la méthode **A** conduit à la formation de l'intermédiaire (E)-oxonium **249** ayant les substituants en position équatoriale permettant d'accéder à l'isomère **248a** majoritairement (Schéma III-124, voie **I**). En revanche, pour les aldéhydes comportant un noyau aromatique plus enrichi électroniquement tel que le pipéronal, c'est l'isomère **248b** qui sera majoritaire. En effet, deux explications peuvent être proposées : soit le composé **248b** est obtenu par la voie **II** (Schéma III-124) à partir du (Z)-oxonium **250**, soit une réaction d'ouverture de cycle en présence d'acide de Lewis conduit au produit cationique **251** stabilisé par les effets donneurs des substituants du noyau aromatique Ar² conduisant à l'épimérisation du carbone 2 (Schéma III-124, voie **III**). En diminuant la quantité d'acide de Lewis (méthode **B**), l'intermédiaire **251** est moins favorisé et l'épimérisation est donc ralentie. L'équipe de Marsden a donc mis au point une méthode alternative **C** permettant de s'affranchir de cette isomérisation et d'obtenir l'isomère **248a** avec la stéréochimie 2,3-*cis*, 3,4-*trans* avec les aldéhydes riches en électrons.

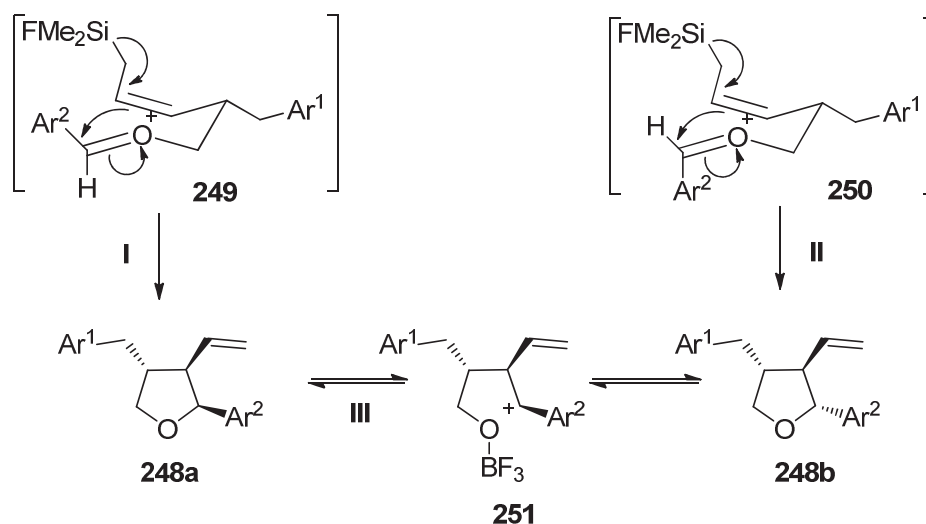
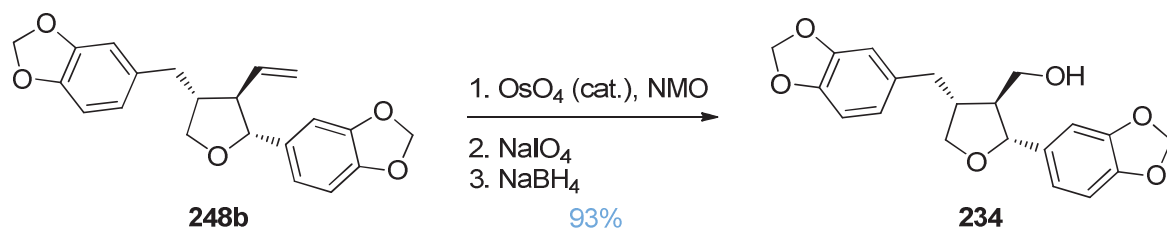


Schéma III-124 : mécanismes possibles conduisant à **248a** et **248b**

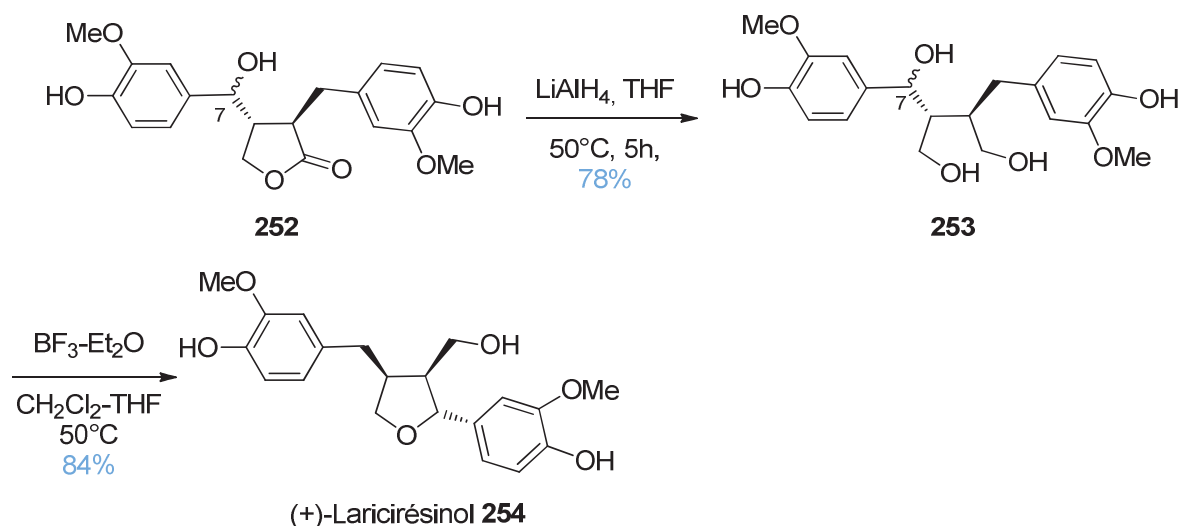
La synthèse totale se termine par la transformation du groupement 3-vinyle en groupement 3-hydroxyméthyle. Les produits **248a** ou **248b** sont soumis à une dihydroxylation, puis la coupure oxydante du diol vicinal par le périodate de sodium permet de former l'aldéhyde correspondant qui est ensuite réduit pour donner l'épimère du produit naturel (**234**) avec un excellent rendement (93%) (Schéma III-125).

Schéma III-125 : obtention de la 4-épidihydrosésamine **234**

Les méthodes décrites par Marsden permettent d'orienter la réaction de condensation afin d'obtenir l'isomère souhaité : le choix de l'acide de Lewis se fera en fonction de l'aldéhyde utilisé. La 4-épidihydrosésamine **234** est synthétisée en version racémique en 8 étapes avec un rendement global de 39% à partir du 3-buténoate d'éthyle. La synthèse totale de **234** a également été décrite en 2001 par Yoda²⁶⁶ en version énantiosélective (Section 1.3.2.2 p 178).

1.3.5 Par biosynthèse de l'hydroxymatairésinol

Les deux épimères en C₇ de l'hydroxymatairésinol **252** possédant des propriétés anti-oxydantes, ont été isolés d'un épicéa Norvégien. La réduction de cette butyrolactone **252** dans le THF a conduit au composé **253** avec rétention de configuration. La cyclisation du mélange **253** est effectuée en présence de BF₃.Et₂O dans un mélange CH₂Cl₂-THF pour donner uniquement le (+)-Laricirésinol **254**²⁷⁴ (Schéma III-126).

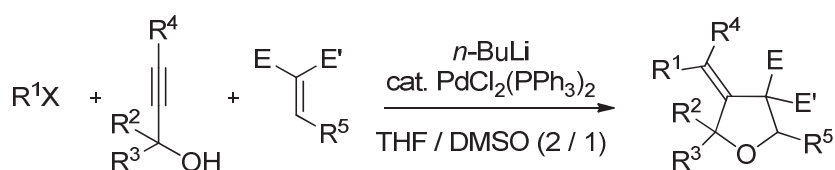
Schéma III-126 : biosynthèse de l'hydroxymatairésinol **252**

Cette biosynthèse réalisée en 2 étapes à partir d'un composé naturel **252** présente de bons rendements mais nécessite l'extraction du produit de départ, ce qui limite particulièrement l'accès à ces molécules.

Nous allons présenter dans un premier temps les synthèses totales ou formelles de lignanes utilisant la réaction multicomposants développée par le laboratoire puis dans un deuxième temps, nous développerons la stratégie que nous avons envisagée pour la nouvelle voie de synthèse totale de furanolignanes.

2 Synthèses de lignanes élaborées à partir d'une réaction multicomposants

Comme nous l'avons vu dans le chapitre II, notre laboratoire ¹²⁴ a également développé en 2001 une méthode mettant en jeu trois partenaires, permettant la construction d'hétérocycles furaniques (Schéma III-127).



X = I, Br, OTf

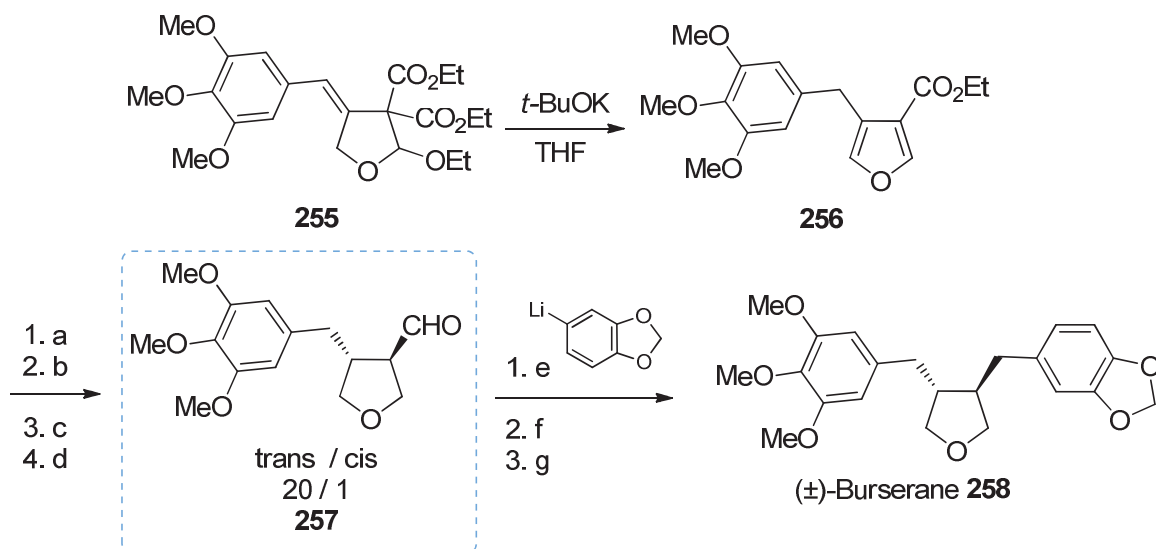
R¹, R², R³, R⁴ = alkyle, aryle

R⁵ = alkyle, aryle, O-alkyle

E, E' = groupements électroattracteurs

Schéma III-127 : diversification de la méthode

La première synthèse de lignanes tétrahydrofuraniques, utilisant la méthodologie issue de notre laboratoire a été décrite, en 2001, lors de la synthèse formelle du (±)-Burserane **258** ¹²⁵ (Schéma III-128). En effet, l'addition d'un léger excès de *tert*-butanolate de potassium sur le composé **255** a permis d'accéder au furane **256** par décarboxylation, élimination puis isomérisation de la double liaison. Après avoir procédé à la réduction de l'ester en alcool primaire puis à l'hydrogénation du furane, l'alcool est ensuite oxydé en aldéhyde **257**, intermédiaire connu de la synthèse du Burserane **258**. La synthèse pourrait se poursuivre par la méthode d'Hanessian ²⁷⁵ : une addition du méthylènedioxyphényle de lithium sur l'aldéhyde et une étape d'hydrogénation permettrait ensuite d'obtenir le Burserane **258**.



Conditions : (a) LiAlH_4 , THF, t.a., **quant.**; (b) Ni-Raney, H_2 (10 bars), THF, t.a., **93%**; (c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C ; Et_3N , -78°C à t.a. **90%**; (d) DBU, CH_2Cl_2 , t.a., **quant.**; (e) **74%** (f) Ac_2O , Et_3N , DMAP, **quant.**; (g) H_2 , Pd/C (10%), **70%**.

Schéma III-128 : synthèse formelle du (\pm)-Burserane **258**

Notre équipe a également utilisé cette méthodologie en 2005 pour réaliser la synthèse totale de quatre lignanes dont l'Isoyatéine **262**.^{276, 277} En effet, la double liaison du composé **259** a tout d'abord été réduite puis, un simple traitement de **260** par 10% de triflate d'ytterbium dans le méthanol à reflux a permis d'accéder à la lactone **261**. La synthèse totale se termine par l'alkylation en C_2 d'un bromure benzylique correspondant au précurseur du produit naturel, puis la décarboxylation de Krapcho réalisée sans isoler l'intermédiaire conduit au mélange de diastéréoisomères (85/15 *trans/cis*) de l'Isoyatéine **262** (Schéma III-129).

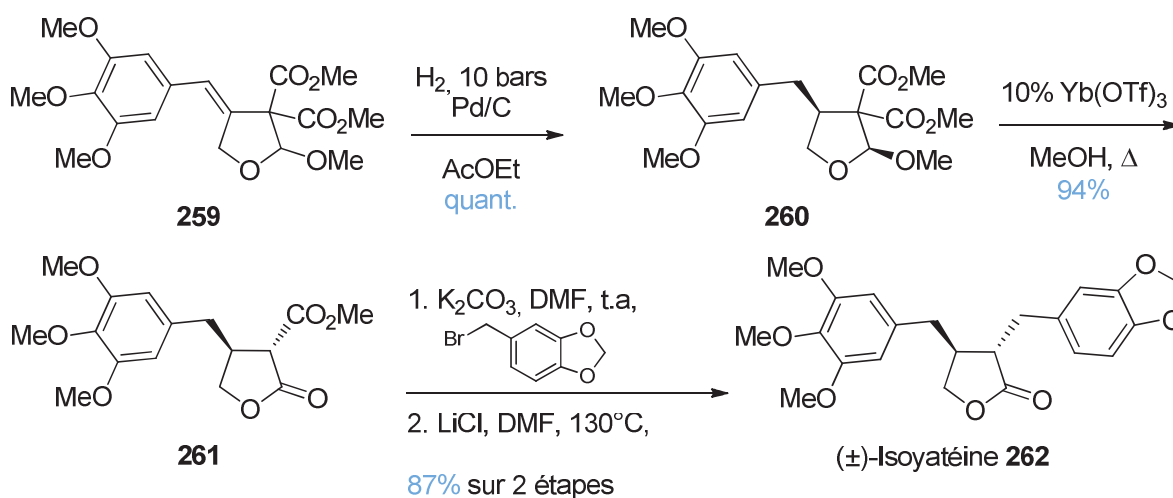
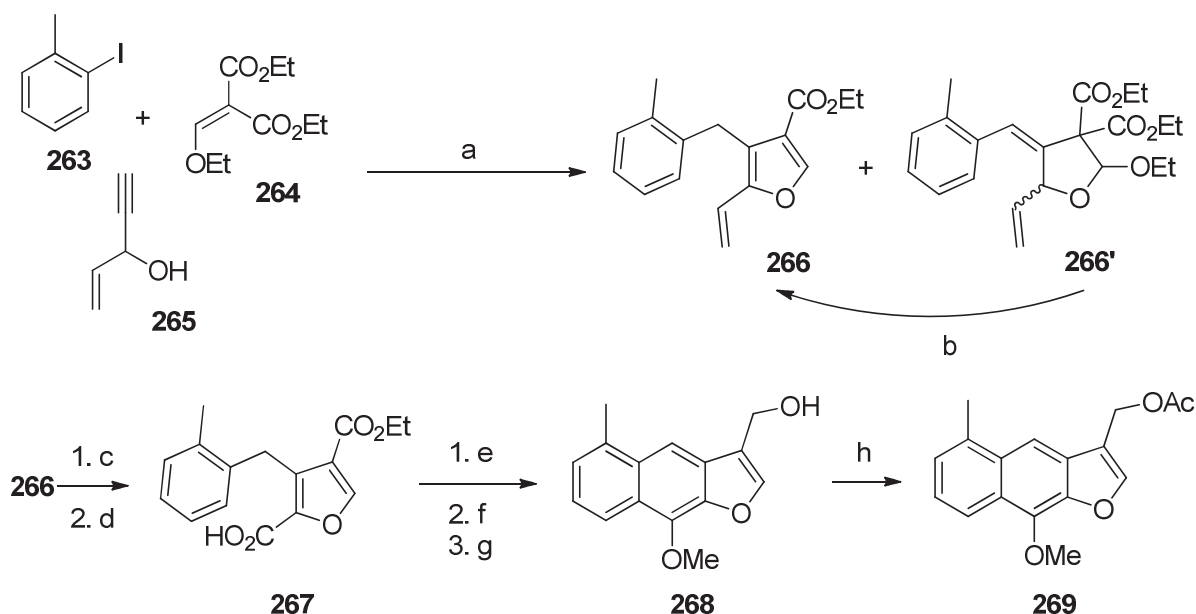


Schéma III-129: synthèse totale de l'Isoyatéine **262**

La méthodologie MCR développée par notre équipe a été utilisée en 2005 par l'équipe de Morimoto ²⁷⁸ pour réaliser la synthèse totale convergente de sesquiterpènes naturels **268** et **269** ayant des activités inhibitrices au niveau des mitochondries et des microsomes. La réaction à trois partenaires a permis de construire la structure furanique trisubstituée **266** qui est l'intermédiaire clé de la synthèse totale. Le produit exocyclique **266'** accompagne le composé **266** et peut être transformé en **266** par un traitement ultérieur (*t*-BuOK). Une étape de dihydroxylation et de coupure oxydante a permis d'obtenir un aldéhyde intermédiaire qui est ensuite transformé en acide carboxylique **267** par oxydation. Le cycle aromatique central a été construit par acylation intramoléculaire de Friedel-Crafts en présence d'anhydride trifluoroacétique dans le TFA. Après avoir méthylyé l'alcool formé, l'ester a été réduit en alcool primaire pour conduire au premier produit attendu **268**. L'acétylation de l'alcool a permis de conduire au deuxième produit tricyclique **269** (Schéma III-130).



Conditions : (a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, n\text{-BuLi}$, THF/DMSO, 40°C, 12h; (b) *t*-BuOK, THF, 40°C, 12h, 50% sur 2 étapes; (c) $\text{OsO}_4, \text{NaIO}_4$, THF, H_2O , 0°C, 30 min à 35°C, 2h, 50%; (d) $\text{NaClO}_2, \text{NaH}_2\text{PO}_4$, 2-méthyl-2-butène, *t*-BuOH, H_2O , 40°C, 1h, 80%; (e) TFAA, TFA, 35°C, 12h, 79%; (f) $\text{Me}_2\text{SO}_4, \text{K}_2\text{CO}_3$, acetone, reflux, 12h, 68%; (g) DIBAL-H, toluène, -78°C 1h, 79%; (h) Ac_2O , py, t.a., 2j, 88%.

Schéma III-130 : synthèse totale de produits naturels via la réaction multicomposants développée par notre équipe

En nous appuyant sur les travaux du laboratoire, nous allons maintenant présenter une nouvelle synthèse totale en cinq étapes de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués.

3 Nouvelle synthèse totale de lignanes furaniques trisubstitués

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1.2, nous nous sommes intéressés plus précisément à la préparation de quatre lignanes furaniques trisubstitués : la Dihydrosésamine **203**, le Diméthyl éther sanshodiol **204**, le Méthyl éther acuminatine **205** et le Diméthyl éther laricirésinol **207**. Le défi principal de cette synthèse a été d'ajouter un composé organométallique de manière conjuguée tout en contrôlant la stéréochimie relative des trois substituants du cycle tétrahydrofuranique.

3.1 Antécédents du laboratoire

Notre équipe avait déjà étudié la synthèse de lignanes trisubstitués, en 1997, en développant une nouvelle réaction à trois partenaires palladocatalysée.¹²³ Un alcool allylique, un accepteur de Michaël et un halogénure arylique sont les trois réactifs commerciaux ou aisément accessibles nécessaires pour réaliser la synthèse monotope de tétrahydrofuranes hautement fonctionnalisés. Cette nouvelle approche s'est appuyée sur la création en une seule étape de liaisons carbone-oxygène et carbone-carbone par l'addition nucléophile de l'alcoolate allylique sur un accepteur de Michaël. L'énoolate peut alors attaquer l'insaturation activée par le complexe σ -aryl-palladium préformé *in situ* (Schéma III-131). Le produit issu de cette réaction est sous la forme d'un mélange d'isomères *trans* / *cis* dans un rapport 85 / 15. L'isomère 2,4-*trans* majoritaire est le précurseur qui permet d'accéder au produit naturel correspondant.

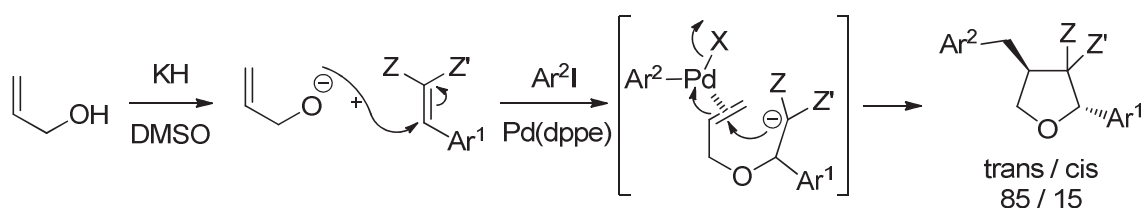
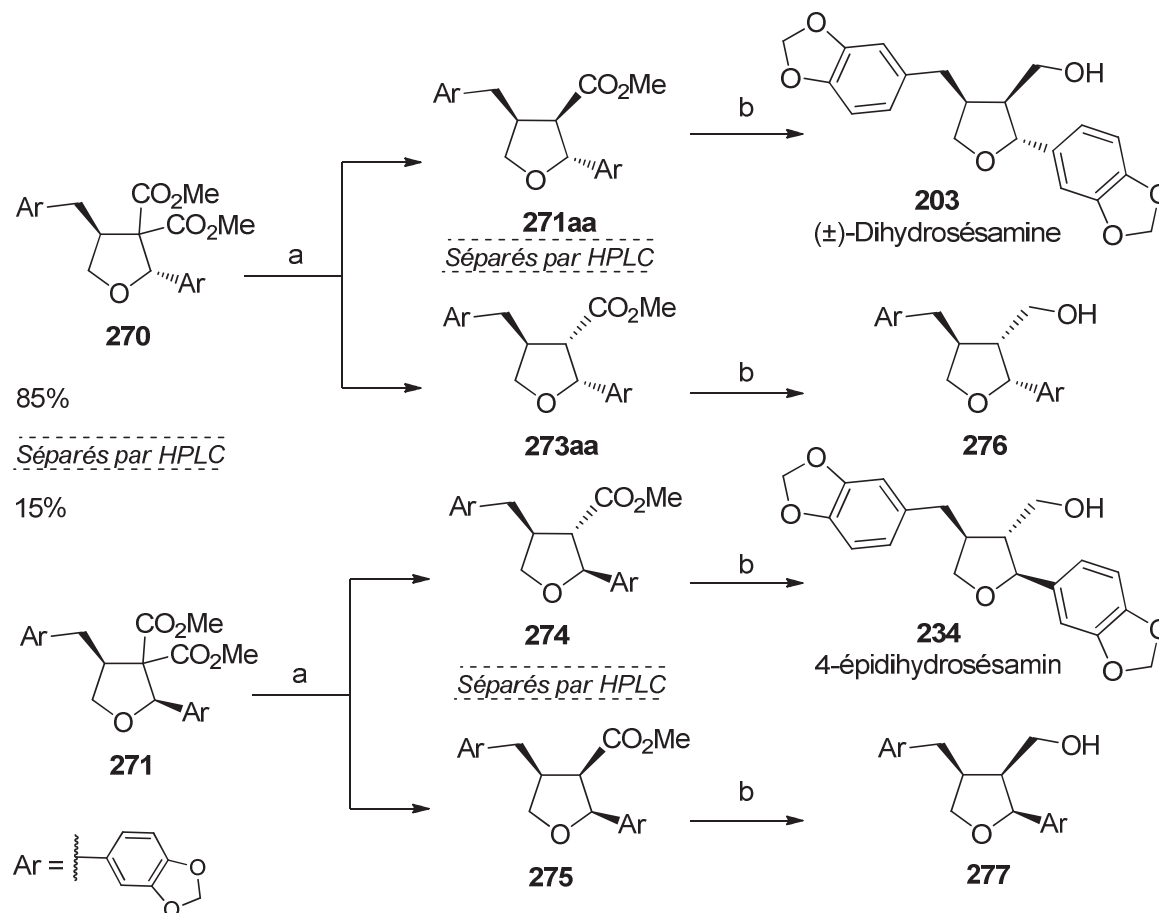


Schéma III-131 : MCR palladocatalysée

Après avoir séparé le mélange par HPLC, l'isomère 2,4-*trans* **270** a ensuite été décarboxylé dans des conditions de Krapcho pour conduire à un mélange de diastéréoisomère **272aa** et **273aa**, dans le rapport 67 / 33. Après une nouvelle séparation par HPLC, chaque isomère a ensuite été réduit en alcool correspondant. L'alcool majoritaire correspondait bien à la (\pm)-Dihydrosésamine **203** puisqu'il a effectivement pu être identifié comme étant le bon isomère grâce aux données de la littérature.²⁵⁷

En appliquant la même séquence au composé minoritaire **271**, les deux autres isomères **274** et **275** ont pu être obtenus dont celui correspondant à la 4-épidihydrosésamine **234** (Schéma III-132).



Conditions : (a) LiCl, H₂O, DMSO, 175°C, 12h, quant. (b) LiAlH₄, THF, 1h, t.a., quant.

Schéma III-132 : Synthèse totale de la Dihydrosésamine 203

Cette synthèse totale a permis d'obtenir et de caractériser les quatre isomères de la (±)-Dihydrosésamine **203**, mais elle n'a toutefois pas fait l'objet d'une publication en raison des difficultés de séparation des isomères, de la faible sélectivité des réactions et de la difficulté de mise en œuvre de la MCR avec l'alcool allylique.²⁷⁹

La synthèse de ces composés a ensuite été envisagée par une réaction de Heck sur le produit issu de la décarboxylation **278**, dont la préparation sera présentée par la suite (section 3.5, p 194). Notre équipe l'a réalisée dans les conditions ci-dessous et a obtenu un mélange difficilement séparable du dihydrofurane **279a** attendu minoritaire et du furane **279b** avec un rendement très faible. Cette méthode a rapidement été abandonnée car l'hydrogénation du dihydrofurane **279a**,

devrait nous conduire au produit 2,3-*cis*-3,4-*cis* **280a**, résultant de l'attaque de l'hydrogène du côté opposé du groupement aryle en position 2²⁸⁰ (Schéma III-133).

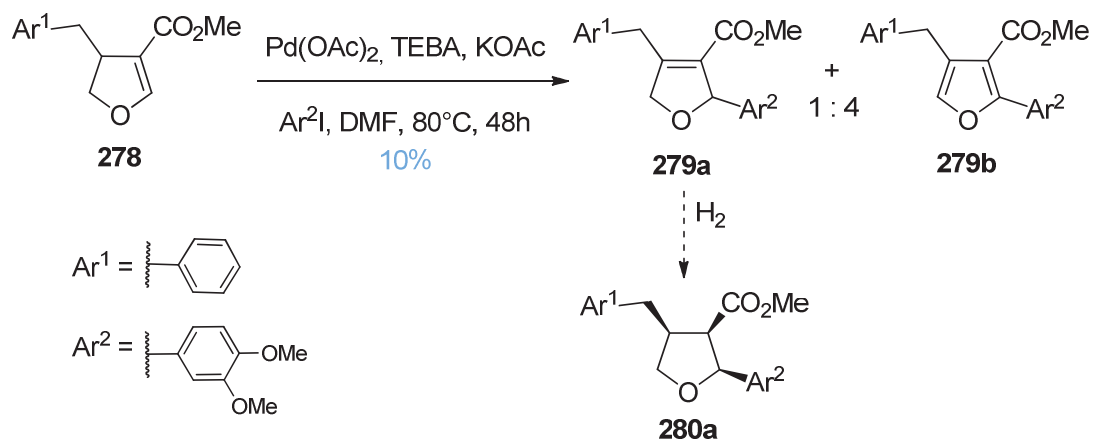


Schéma III-133 : stratégie basée sur la réaction de Heck

*C'est dans ce contexte que nous avons proposé une nouvelle stratégie basée sur l'introduction d'un composé organométallique en position 2 de **278** pour accéder aux lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués.*

3.2 Stratégie de synthèse

La synthèse du composé **283** contenant trois centres stéréogènes contigus de configuration 2,3-*trans*-3,4-*cis* que nous proposons repose sur trois étapes clés : une réaction multicomposants à trois partenaires, une réaction tandem de décarboxylation/élimination et une addition conjuguée du groupement Ar² métallocatalysée.

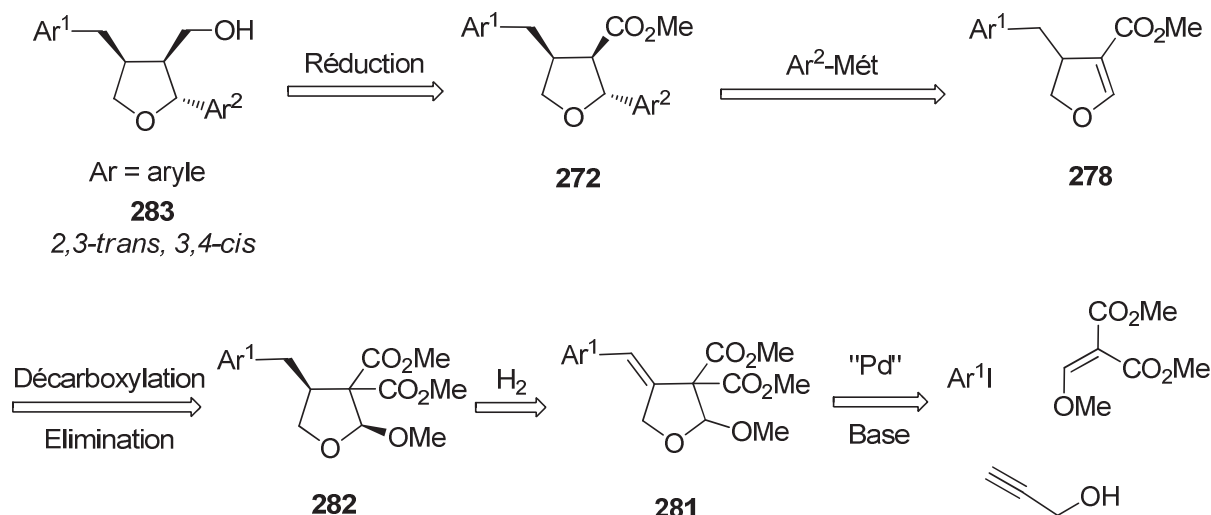


Schéma III-134 : analyse rétrosynthétique

En effet, la réaction à trois partenaires décrite précédemment permettra de construire le cycle tétrahydrofuranique **281** qui sera ensuite hydrogéné pour donner le composé **282**. Une réaction tandem de décarboxylation/élimination de type Krapcho conduirait à l'adduit α , β -insaturé **278**. Le défi de cette synthèse serait l'étape d'addition 1,4 d'un composé organométallique qui permettrait de former les trois centres stéréogènes et pourrait ainsi conduire par une simple réduction de l'ester aux produits naturels **283** (Schéma III-134).

Après avoir montré la stratégie envisagée, nous allons décrire et détailler l'ensemble des cinq étapes constituant la nouvelle synthèse totale de furanolignanes trisubstitués. La première est la construction du noyau furanique via la méthodologie du laboratoire.

3.3 Obtention de benzylidène tétrahydrofuranes par une réaction à 3 composants

Pour construire le squelette des furanolignanes, nous avons utilisé la MCR élaborée par notre équipe¹²⁵ décrite par le Schéma III-127 (p 186). Plusieurs modifications ont été apportées au mode opératoire en 2005, en utilisant NaH, plus facile d'utilisation que le *n*-BuLi et le catalyseur a été remplacé par PdCl₂(AsPh₃)₂.²⁷⁰ La préparation des benzylidène tétrahydrofuranes **281** nécessite l'emploi d'un alcool propargylique **284**, d'un accepteur de Michael **285**, d'un halogénure d'aryle **286** et d'un complexe de palladium en quantité catalytique (Schéma III-135).

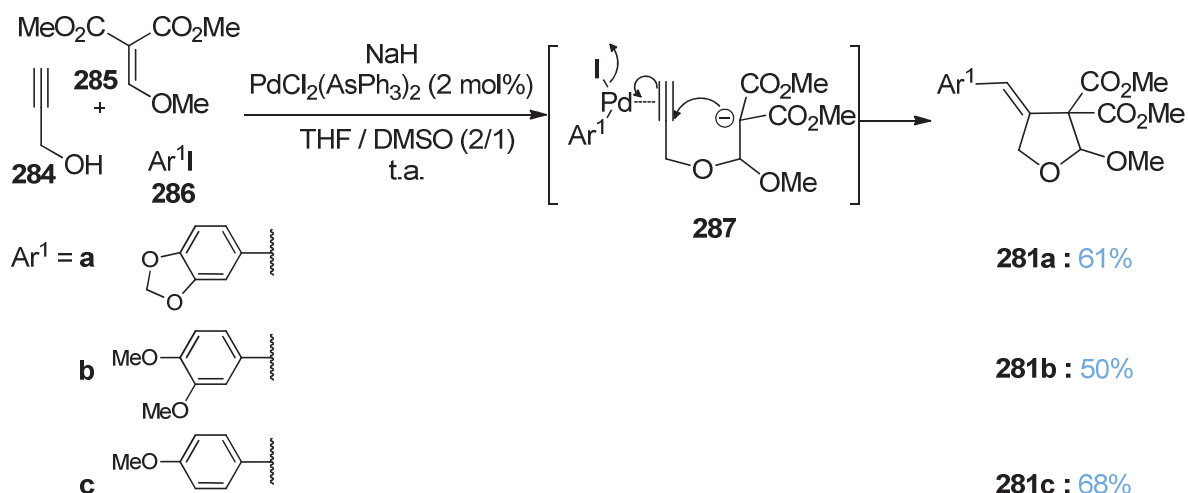


Schéma III-135 : résultats de la MCR du laboratoire

L'attaque nucléophile de l'alcoolate propargylique sur l'accepteur de Michael conduit à l'énolate **287**. Cet intermédiaire attaque l'insaturation, activée par le complexe σ -aryl palladium généré par addition oxydante de l'iodure d'aryle sur le complexe de Pd(0) formé *in situ*, pour conduire au composé **281** après élimination réductrice. Il est donc possible d'obtenir rapidement un ensemble de molécules possédant le même squelette mais qui diffèrent par la nature des substituants Ar¹. Ces conditions ont été utilisées afin de préparer les benzylidène tétrahydrofuranes **281a**, **281b** et **281c** avec de bons rendements allant de 50 à 68%.

Les iodures aromatiques **a** et **b** choisis en vue de la synthèse de produits naturels ont été synthétisés au préalable suivant la méthode du groupe de Kulkarni.²⁸¹ Elle consiste à générer une source d'iode électrophile à partir de l'iodure d'ammonium oxydé par l'oxone®. Cette iodation est régiosélective vers la position para du substituant électrodonneur (Schéma III-136).

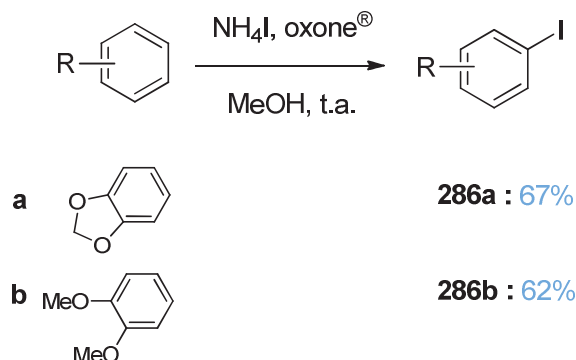


Schéma III-136 : préparation des iodures aromatiques

3.4 Hydrogénation de l'oléfine

L'étape d'hydrogénation de la double liaison de **281** est réalisée sous 10 bars d'hydrogène dans un réacteur de type Parr avec du palladium sur charbon (10%) dans l'acétate d'éthyle. Un seul diastéréoisomère est observé, correspondant au composé *cis* **282** (Schéma III-137). En effet, l'attaque de l'hydrogène doit s'effectuer sur la face la moins encombrée de la molécule. La réaction est quasi-quantitative.

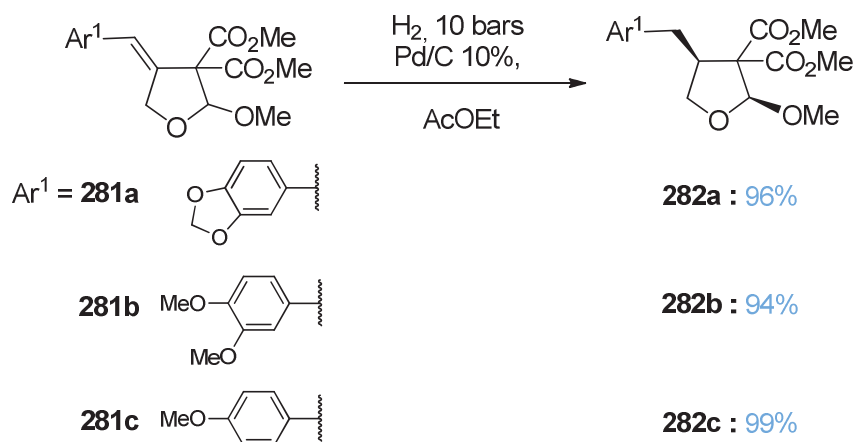


Schéma III-137 : résultats de l'hydrogénation

3.5 Décarboxylation de type Krapcho

La préparation du composé **278** a été envisagée selon une réaction tandem de décarboxylation - élimination effectuée sur le dérivé **282**. Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions classiques de déméthoxycarbonylation mise au point par Krapcho²⁸²⁻²⁸⁵ utilisant LiCl dans le mélange DMSO/H₂O à 130°C. La méthode a montré la formation de 43% d'un mélange équimolaire des composés **278c** attendu et de **278'c** (Schéma III-138).

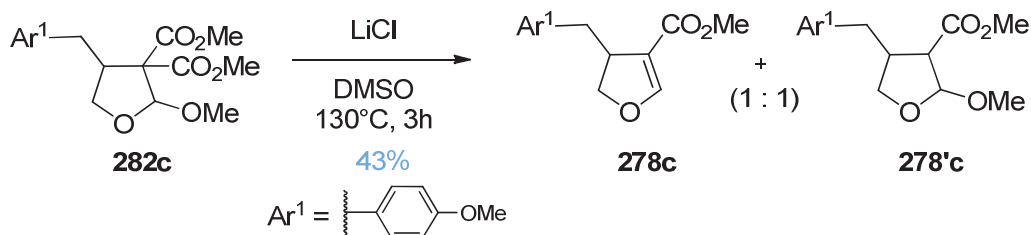
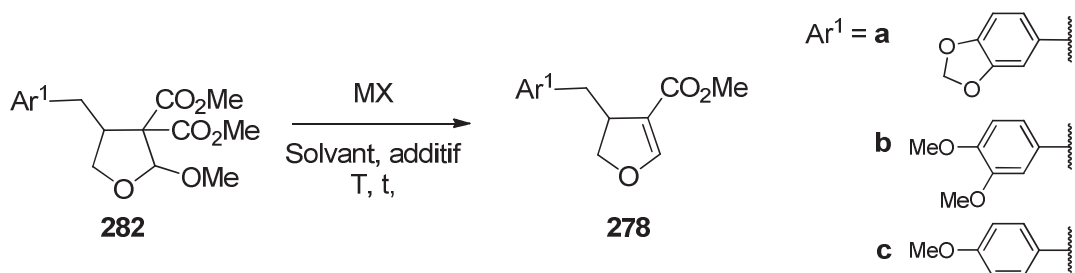


Schéma III-138: décarboxylation de Krapcho

Le produit secondaire **278'c** découle probablement de l'addition conjuguée du méthanolate de lithium généré pendant la réaction.²⁸⁶ Les composés **278c** et **278'c** étant difficile à séparer, nous avons cherché à ne plus obtenir le produit secondaire et donc désactiver la nucléophilie du méthanolate en ajoutant un acide dans le milieu.

Nous avons entrepris l'optimisation de cette réaction tandem en débutant l'étude avec 10 équivalents de LiCl en présence de 5 équivalents de TFA dans le DMSO anhydre qui nous a permis d'obtenir uniquement **278a** avec un faible rendement de 28% (Tableau III-25, entrée 2). Une température ou une durée trop importante semblent dégrader le milieu, il serait donc intéressant d'utiliser une irradiation micro-onde pour réduire le temps de réaction. Les premiers essais sous irradiation micro-onde n'ont donné que de faibles résultats (Tableau III-25, entrée 3-4). Le changement de la nature du sel ne montre pas d'amélioration significative, puisque nous obtenons seulement 49% de conversion (Tableau III-25, entrée 5-6). Nous conserverons LiCl pour la suite des essais. En changeant d'agent de protonation nous n'obtenons que le produit de départ et le produit secondaire **278'a** (Tableau III-25, entrée 7). Le choix d'un solvant comme la NMP nous a permis d'améliorer le rendement à 48% (Tableau III-25, entrée 8-9). Les modifications effectuées sur le nombre d'équivalents de LiCl et de TFA n'ont pas permis d'optimiser la réaction (Tableau III-25, entrée 10-12). Par contre, en diluant le mélange réactionnel 5 fois et en appliquant les conditions précédentes, nous obtenons un rendement encourageant (55%) (Tableau III-25, entrée 13).



Entrée	MX	Solvant	Additif	T (°C)	t (min)	Ar ¹	Rdt ^a / Conv.
1	LiCl	DMSO	-	Therm : 130	180	c	43% ^{a,b} + 278'
2	LiCl	DMSO	TFA	Therm : 130	180	a	28% ^c
3	LiCl	DMSO	TFA	μo : 140	30	c	21% ^c
4	LiCl	DMSO	TFA	μo : 150	10	c	33% ^c
5	NaCl	DMSO	TFA	μo : 160	35	c	- / 49% ^c
6	NaCN	DMSO	-	μo : 180	15	c	- / - ^d
7	LiCl	DMSO	APTS	μo : 160	15	a	- ^d + 278'
8	LiCl	DMF	TFA	μo : 160	35	C	- / 55% ^c
9	LiCl	NMP	TFA	μo : 180	15	c	48% ^c / 100%
10	LiCl (5 éq)	NMP	TFA (2 éq)	μo : 180	6	c	- / - ^d
11	LiCl (5 éq)	NMP	TFA (10 éq)	μo : 180	10	c	13%
12	LiCl (10 éq)	NMP	TFA (5 éq)	μo : 180	6	c	32%
13	LiCl	NMP (C = 0,05 M)	TFA	μo : 180	5	c	55% ^c
14	LiCl	NMP (C = 0,05 M)	TFA	μo : 180	5	c	73% ^b
15	LiCl	NMP (C = 0,05 M)	TFA	μo : 180	5	a	79% ^b
16	LiCl	NMP (C = 0,05 M)	TFA	μo : 180	5	b	76% ^b
17	LiCl	NMP (C = 0,05 M)	-	μo : 180	5	c	50% ^{a,e} + 278'

Tableau III-25 : optimisation de la déméthoxycarbonylation

(^a : produit isolé, ^b : réaction effectuée avec 10 éq LiCl et 5 éq TFA, ^c : réaction effectuée avec 5 éq LiCl et TFA, ^d : produits de départ récupérés, ^e : 10 éq LiCl)

Finalement, la conversion est totale et nous obtenons de bons rendements avec 10 équivalents de LiCl et 5 équivalents de TFA à 180°C pendant 5 minutes sous irradiation micro-ondes avec une concentration de 0,05 M (Tableau III-25, entrée 14-16) (Schéma III-139).

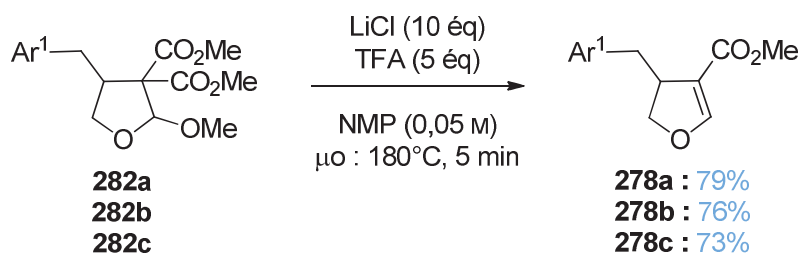


Schéma III-139 : résultats de la décarboxylation/élimination

Après avoir surmonté les difficultés rencontrées lors de la synthèse du composé α,β -insaturé **278** telle que la présence d'un produit secondaire ou les problèmes pour compléter la réaction, nous avons finalement obtenu de très bons résultats.

Le mécanisme que nous proposons repose sur l'élimination de CH_3Cl et de CO_2 , puis, la protonation de l'énolate intermédiaire **288** formé en milieu acide devrait provoquer plus facilement l'élimination du groupement méthoxy sous forme de méthanol (Schéma III-140). L'ajout de TFA a effectivement permis de s'affranchir du produit secondaire **278'**.

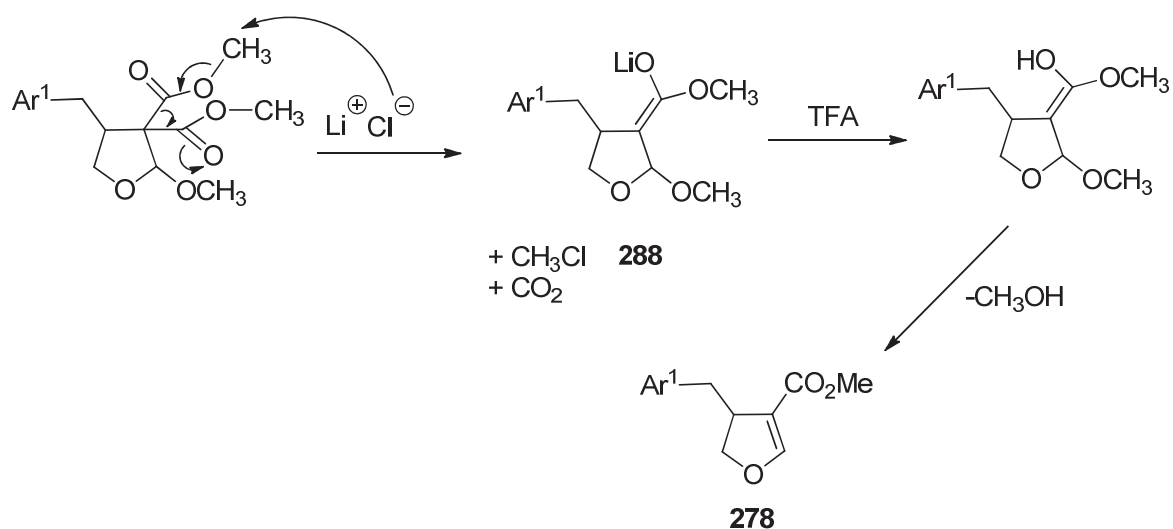


Schéma III-140 : mécanisme proposé de la déméthoxycarbonylation

Pour atteindre les produits naturels désirés, deux étapes doivent encore être réalisées dont l'une, l'addition conjuguée sur les produits **278**, représente le défi de la synthèse.

3.6 Méthodes classiques d'addition 1,4

Notre intérêt s'est ensuite porté sur l'addition conjuguée de nucléophiles organométalliques sur l'ester α,β -insaturé trisubstitué **278**. La formation d'une liaison carbone-carbone sur un composé de type énone peut être envisagée dans un premier temps par l'addition d'un dérivé organométallique de type organomagnésien,²⁸⁷ organolithien²⁸⁸ ou organozincique²⁸⁹ orientant ainsi l'addition nucléophile en β du composé carbonyle insaturé. Cette stratégie est limitée principalement par leur préparation systématique et délicate.

Une réaction secondaire est également possible comme l'a montré l'équipe de Mellor en 2000²⁹⁰ : l'addition conjuguée d'un nucléophile de type Grignard sur des β -alkoxy-carbonyles α,β -insaturés cycliques ou acycliques (Figure III-42) peut être suivie d'une élimination.

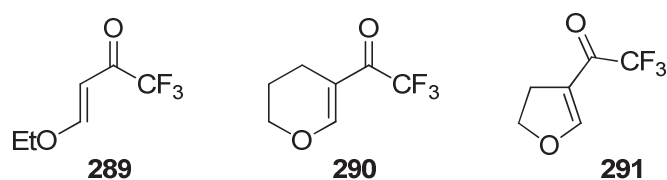


Figure III-42

En effet, l'attaque d'un nucléophile sur le pyrane **290** a provoqué l'ouverture du cycle du produit intermédiaire formé **292** puis l'addition de l'alcoolate sur la cétone a conduit à un produit secondaire minoritaire **296** en proportion 9/1 (Schéma III-141).

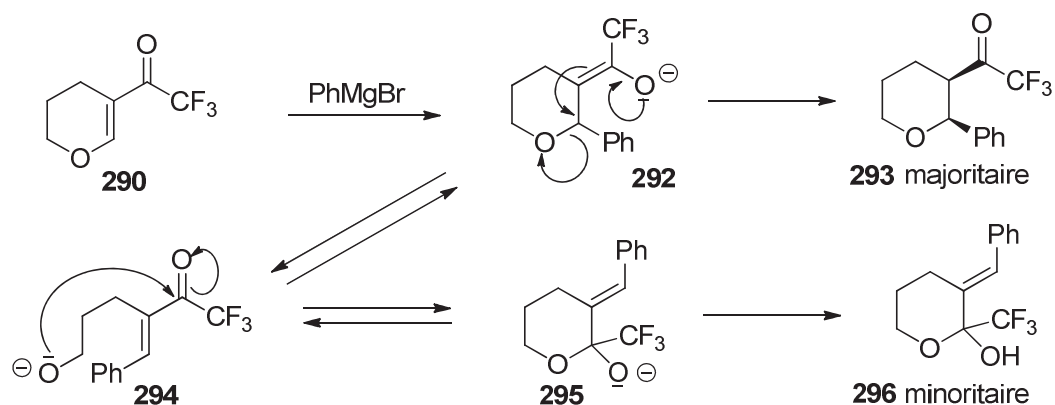


Schéma III-141 : mécanisme de l'ouverture du cycle

Pour pallier ces difficultés, nous nous proposons d'utiliser l'addition conjuguée d'Hayashi-Miyaura catalysée au Rhodium. De nombreux acides boroniques aryliques étant commerciaux, cela permettrait de diversifier plus facilement la structure du tétrahydrofurane. Cette réaction reste néanmoins délicate puisque la double liaison est β -alkoxy trisubstituée.

3.7 Etude bibliographique de la réaction d'Hayashi-Miyaura

Miyaura a décrit en 1997 la première addition 1,4 d'acides aryl- ou alcénylboroniques sur une cétone α,β -insaturée catalysée par un complexe de rhodium.^{291, 292}

La réaction a été optimisée dans un premier temps par l'équipe de Miyaura sur la méthyl vinyl cétone en utilisant 3 mol% de complexe formé par le $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ et le 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (dppb), un ligand bidenté. La réaction est chauffée à 50°C pendant 16h ce qui favorise la formation du complexe chiral de rhodium, dans un solvant aqueux. Cette méthode est très efficace sur des énonés non substitués en β mais moins performante sur des énonés cycliques²⁹³ (Schéma III-142).

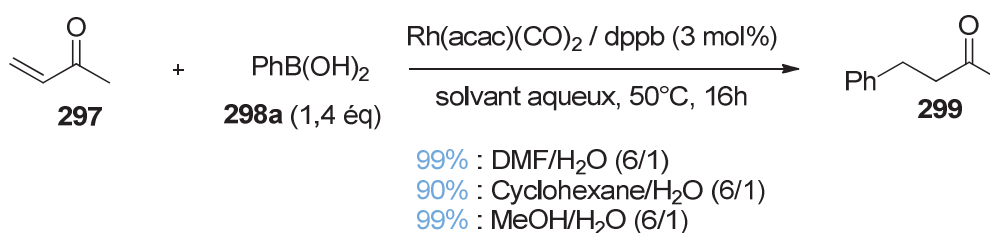


Schéma III-142 : addition 1,4 de Miyaura²⁹¹

C'est en 1998 que les équipes d'Hayashi et de Miyaura se sont associées pour être les pionnières des réactions d'addition 1,4 asymétriques d'acides boroniques **298** sur des énonés **10** catalysées par des complexes de rhodium.²⁹⁴ La méthode originale de Miyaura a été modifiée pour être performante sur la cyclohexénone. La réaction est optimale lorsqu'un nouveau complexe généré *in situ* à partir du $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ et du Binap est utilisé dans un mélange de solvant dioxane/eau (10/1) en chauffant à 100°C (Schéma III-143).

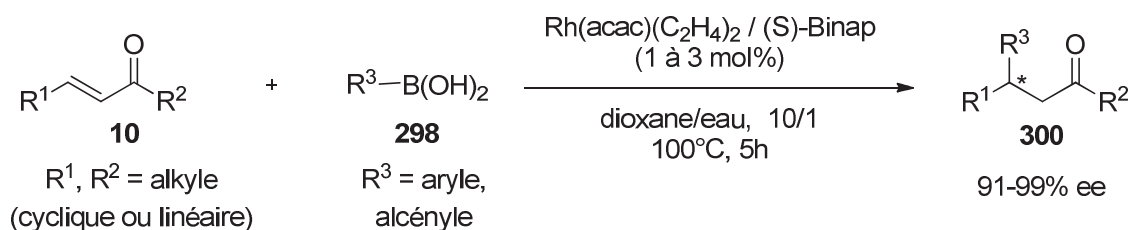


Schéma III-143 : addition 1,4 d'Hayashi-Miyaura²⁹⁴

Ces réactions offrent d'excellentes énantiosélectivités avec toute une série de cétones α,β -insaturées **10**. La quantité d'acide boronique **298** peut varier de 1,4 à 4 équivalents suivant la stabilité de celui-ci dans le milieu réactionnel. L'absence de base dans cette réaction contraste avec les réactions organométalliques classiques.

Les acides boroniques présentent des avantages non négligeables de part leur stabilité à l'air, à l'humidité et sont utilisés dans des solvants protiques voire aqueux. Les substrats sont pour la plupart commerciaux ce qui facilite la diversité moléculaire. Ils sont également beaucoup moins réactifs que les organolithiens ou organomagnésiens, ce qui permet de s'affranchir de réactions d'addition 1,2 parasites sur les énonés. Cette méthodologie est également appréciée pour l'utilisation catalytique de métal et de ligand.

Le mécanisme proposé par Hayashi²⁹⁵ en 2002 repose sur la formation de l'espèce $\text{Rh}(\text{Binap})\text{-Ph}$ **B** provenant de la transmétallation de l'espèce $\text{Rh}(\text{Binap})\text{-OH}$ **A** avec l'acide phénylboronique. Le cycle catalytique de l'addition 1,4 est illustré par le Schéma III-144 décrivant la condensation de l'acide phénylboronique sur la cyclohex-2-énone.²⁹⁶

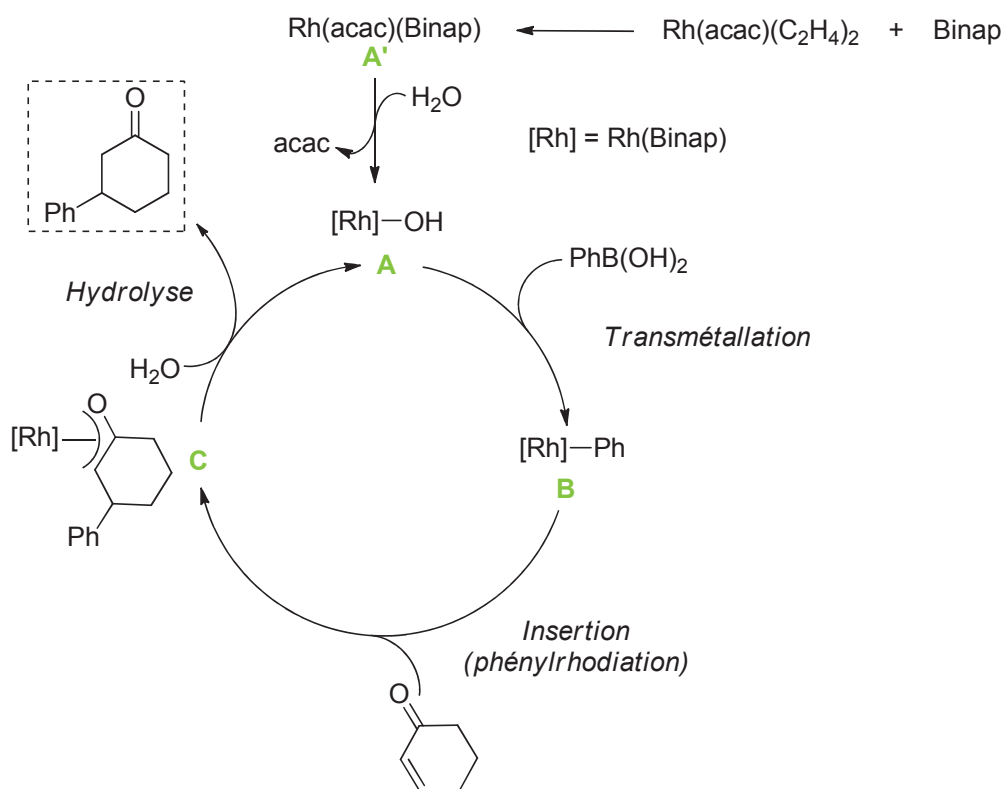


Schéma III-144 : cycle catalytique de l'addition 1,4 d'Hayashi-Miyaura

Le pré-catalyseur **A'** est un complexe de rhodium comportant un ligand diphosphino comme le Binap ou le dppb et un ligand chlorure ou acac. En milieu aqueux, le ligand acac est échangé par un groupement OH pour donner l'hydroxorhodium **A**. Une étape de transmétallation permet d'obtenir le phénylrhodium **B** qui vient ensuite s'insérer sur la double liaison de l'énone et conduire ainsi à l'oxa- π -allylrhodium **C**. L'hydrolyse de l'énolate de rhodium permet de libérer le produit d'addition

1,4 et de régénérer l'hydroxorhodium **A** et ainsi continuer le cycle. Chaque intermédiaire a été isolé et caractérisé par des études spectroscopiques RMN ^1H .

La plupart des additions catalysées au rhodium est effectuée sur des énones, des amides ou des nitroalcènes mais il existe peu d'exemples impliquant des esters.^{293, 296}

A notre connaissance, depuis 2000, seulement trois exemples d'addition catalysée au rhodium sur des énones trisubstituées ont été décrits dans la littérature.²⁹⁷ La réaction de **301** et de **302** en présence d'un complexe de Rh cationique très réactif et de deux équivalents d'acide boronique dans un mélange dioxane/eau (6/1) n'a donné que des traces de produit **304** et 9% de **305**. La réaction semble très lente même en chauffant à reflux. L'augmentation du temps de réaction à 24h et de la quantité d'acide boronique à quatre équivalents a permis d'améliorer le rendement de **306** (76%). Selon les auteurs, c'est un problème d'encombrement stérique autour du rhodium qui engendre probablement une conversion incomplète (Schéma III-145).

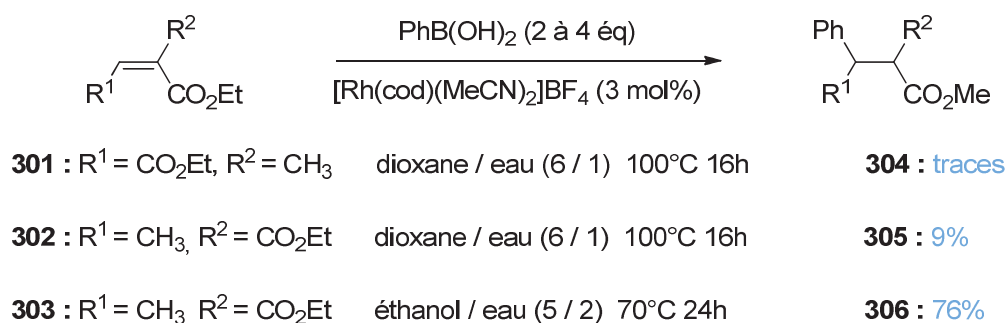


Schéma III-145 : réaction d'Hayashi-Miyaura sur des énones trisubstituées

Des études effectuées par Miyaura²⁹⁸ en 2003 ont montré l'influence du type de ligands ainsi que le rôle joué par la présence d'une base. En effet, l'addition 1,4 d'Hayashi-Miyaura doit répondre à certains critères pour obtenir des réactions efficaces :

- le complexe de Rh(I) doit être cationique ou neutre ;
- les ligands présents sur le pré-catalyseur les plus efficaces doivent être le cod ou l'éthylène ;
- les ligands introduits dans le milieu réactionnel à base de phosphine doivent être bidentés tels que dppp, dppb, dppm ou le Binap pour que l'angle de liaison P-Rh-P soit au maximum de 90° ;
- l'addition d'une base inorganique tel que NaHCO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ ou KOH en quantité stœchiométrique permet d'accélérer significativement la réaction. Les bases doivent faciliter la formation de l'espèce **A** ([Rh]-OH) et l'hydrolyse de l'énolate de rhodium afin de libérer plus facilement le produit d'addition.

Suite à ces travaux innovants, la méthodologie a très souvent été reprise puis modifiée comme le montre la littérature au niveau du complexe de Rh(I), des ligands et des bases.^{293, 296, 299}

Après avoir montré un aperçu bibliographique de la réaction d'Hayashi-Miyaura, nous allons décrire et détailler les deux dernières étapes constituant la nouvelle synthèse totale de furanolignanes trisubstitués.

3.8 Addition conjuguée d'acides boroniques catalysée au rhodium

Le challenge de cette synthèse totale a été la réalisation de l'addition conjuguée sur l'ester α,β -insaturé **278** afin de générer le composé **272** contenant trois centres stéréogènes contigus définis. Après avoir synthétisé **278**, nous allons appliquer la méthode d'Hayashi-Miyaura décrite précédemment. Cette addition conjuguée devrait nous permettre d'introduire de manière stéréosélective le deuxième groupement aryle (Ar^2) avant de réduire l'ester en alcool primaire. Cette méthodologie n'ayant jamais été appliquée sur ce type de substrat, nous devons faire face aux difficultés suivantes :

- nous allons devoir contrôler la diastéréosélectivité de la réaction puisque quatre isomères pourraient se former (Figure III-43). Nous souhaiterions orienter la réaction vers l'isomère 2,3-*trans*, 3,4-*cis* correspondant à celui du produit naturel. Nous avons vu dans le paragraphe 1.3 ci-dessus (p 171) que l'obtention du bon isomère de façon majoritaire était un problème souvent décrit dans la littérature lors la synthèse de lignanes ;

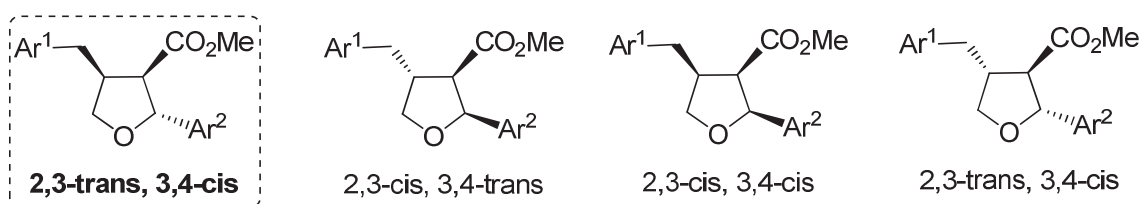


Figure III-43 : 4 isomères possibles lors de l'addition conjuguée

- pour se faire, nous proposons une démarche hypothétique qui se déroule en deux étapes (Figure III-44). L'attaque du composé organométallique sur l'énolate plan **278a** devrait s'effectuer du côté opposé au groupement benzyle, c'est-à-dire le côté le moins encombré, pour conduire à l'énolate intermédiaire. L'ester devrait ensuite se mettre en *trans* de l'aryle entrant par reprotonation de l'énolate lors de l'équilibration ;

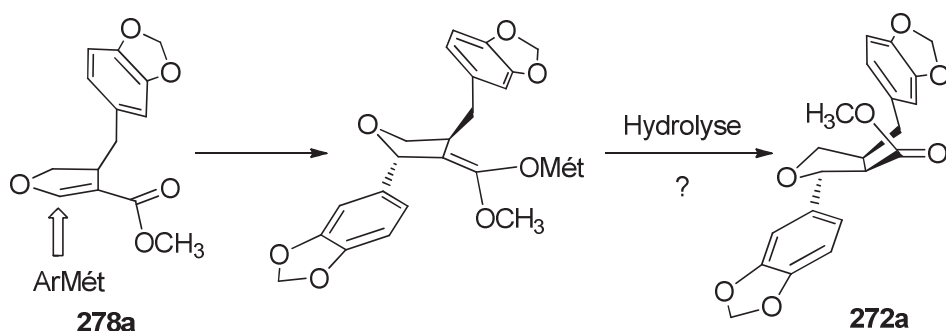


Figure III-44 : mécanisme hypothétique

Avant d'effectuer l'addition 1,4 sur les précurseurs de lignanes **278** issus de trois étapes, nous allons étudier la faisabilité de la réaction sur le substrat modèle **309** également α,β -insaturé et plus facile d'accès.

3.8.1 Addition conjuguée sur le substrat modèle 309

3.8.1.1 Accès au substrat modèle 309

Le substrat modèle est le dihydrofurane α,β -insaturé **309**. Il a été préparé à partir du 2,3-dihydrofurane commercial. En effet, ce dernier est mis en solution avec le chlorure de trichloroacétyle et la pyridine dans le dichlorométhane pour conduire au produit issu de la réaction de Friedel-Crafts **307**.³⁰⁰ Après un traitement acide et une extraction, le produit brut est directement dilué dans le méthanol en présence de triéthylamine afin d'effectuer la transformation en ester et obtenir **308**. Puisque l'élimination de méthanol n'était pas spontanée comme l'avait décrit Trost³⁰¹ sur un substrat voisin, nous avons concentré le produit **308** puis dilué dans le toluène et ajouté une quantité catalytique d'APTS. L'ensemble a été chauffé à reflux avec un montage Dean Stark pour conduire à l'élimination de méthanol et ainsi au substrat modèle **309** (Schéma III-146).

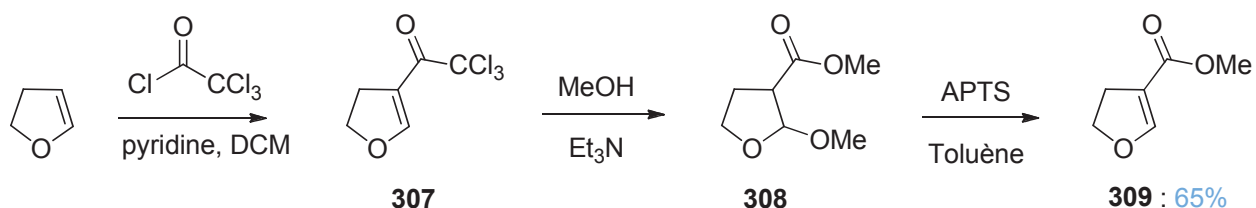
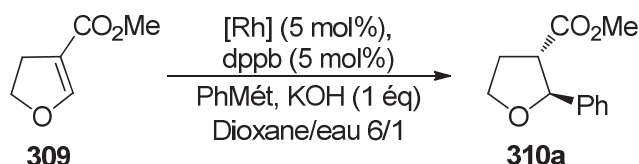


Schéma III-146 : synthèse du substrat modèle

Nous avons ainsi synthétisé en trois étapes sans purification des composés intermédiaires plusieurs grammes de 3-carbométhoxy-4,5-dihydrofurane **309** avec un rendement global de 65%.

3.8.1.2 Méthodologie de l'addition 1,4

Pour effectuer l'addition conjuguée d'un acide boronique sur le composé modèle **309**, nous avons choisi d'utiliser la méthode modifiée de Miyaura²⁹⁸ en rajoutant une base inorganique dans le milieu réactionnel. L'optimisation de la réaction s'effectue autour d'un complexe rhodium / dppb en quantité catalytique, un acide boronique aryle et un équivalent d'hydroxyde de potassium dans un mélange dioxane/eau (Tableau III-26).



Entrée	ArMét (ég)	Conditions		Système catalytique	Rdt ^a / Conv.
1	PhB(OH) ₂ (2)	Therm. : 100°C	40h	Rh(acac)(CO) ₂ , dppb	9% ^b /
2	PhB(OH) ₂ (2)	Therm. : 100°C	24h	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	28% ^b /
3	PhB(OH) ₂ (2)	Therm. : 100°C	48h	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	62% / 75%
4	PhB(OH) ₂ (2)	Therm. : 100°C	72h	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	- ^{b,c} /
5	PhB(OH) ₂ (2)	μo : 130°C	30 min	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	- / 60%
6	PhB(OH) ₂ (2)	μo : 150°C	35 min	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	82% /
7	PhB(OH) ₂ (2)	μo : 160°C	35 min	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	- ^c /
8	PhB(OH) ₂ (1,5)	μo : 150°C	35 min	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	- / 15%
9	PhBF ₃ K (1.2)	μo : 150°C	35 min	[Rh(cod)Cl] ₂ , dppb	- / 12%

Tableau III-26 : optimisation de l'addition 1,4

(^a : produit isolé, conversions déterminées par RMN ¹H du brut,

^b : résultats obtenus par G. Pousse (Master 2), ^c : dégradation)

Le premier essai (Tableau III-26, entrée 1) d'addition 1,4 met en jeu **309** avec 2 équivalents d'acide phénylboronique, 5 mol% de complexe Rh(acac)(CO)₂²⁹¹ et dppb dans un mélange dioxane/eau (6 : 1). L'ensemble est chauffé à reflux pendant 40 heures. Seulement 9% de produit d'addition désiré **310a** est obtenu. Cette tentative prouve la faisabilité de la réaction mais laisse entendre que les conditions opératoires doivent être améliorées.

La synthèse a été reprise avec le complexe [Rh(cod)Cl]₂²⁹⁸ décrit comme meilleur catalyseur. Les résultats ont donné dans un premier temps 28% de **310a** en chauffant 24h à 100°C puis se sont améliorés à 62% en prolongeant la durée à 48h. La conversion reste toutefois incomplète puisque 25% de produit de départ **309** n'a pas été engagé. En poursuivant la réaction au-delà de 48 heures, la dégradation des réactifs et des produits ne permet pas de compléter la réaction (Tableau III-26, entrées 2-4).

Pour réduire le temps de réaction, nous avons choisi d'optimiser la méthode sous irradiation micro-ondes. Nous avons tout d'abord appliqué les conditions définies à l'entrée 3 et en seulement 30 minutes à 130°C, on obtient 60% de conversion du produit d'addition **310a**. En augmentant la température à 160°C, le milieu réactionnel se dégrade complètement. C'est à 150°C pendant 35 minutes que nous avons obtenu un rendement de 82% de produit isolé **310a** (Tableau III-26, entrées 5-7).

En diminuant la quantité d'acide boronique, la conversion chute à 15%. (Tableau III-26, entrée 8) L'instabilité de ce dernier provoque en effet des réactions de déborylation et d'homocouplage. L'utilisation de phényltrifluoroborate de potassium,³⁰² pourtant réputé plus stable, n'a donné qu'une conversion de 12% (Tableau III-26, entrée 9).

Les analyses du spectre RMN ¹H du produit brut d'addition nous ont permis de détecter la présence de deux isomères *trans* et *cis* (85/15) du produit d'addition **310** dont un est très majoritaire (Figure III-45).

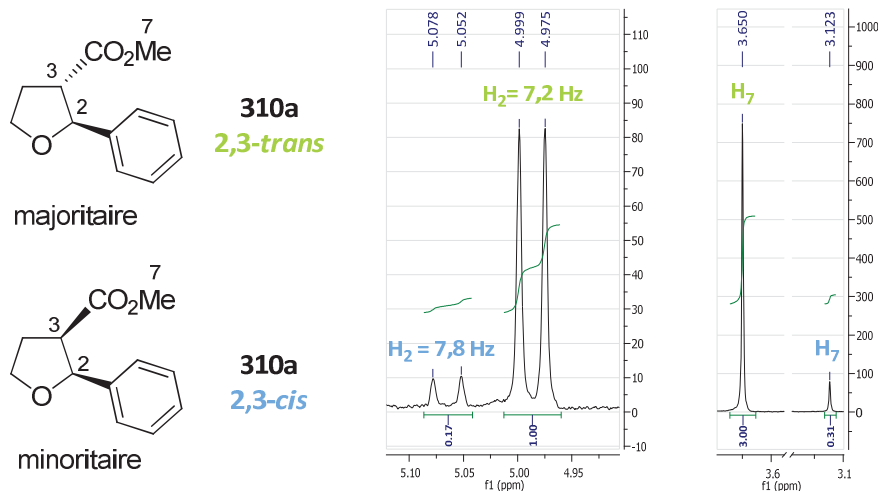
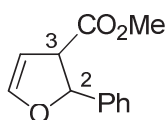


Figure III-45 : spectre RMN ¹H du produit brut d'addition **310a**

La distinction se fait par la différence de déplacements chimiques des groupements méthyles présents sur les esters (3,62 et 3,12 ppm) et par la différence de constante de couplage du proton H₂ ($J = 7,2$ et $7,8$ Hz). Par comparaison avec les données RMN ¹H de produits similaires **311**,³⁰³ **312**³⁰⁴ et **313**³⁰⁵ décrits dans la littérature (Figure III-46), nous pouvons confirmer la présence majoritaire du composé *trans*.

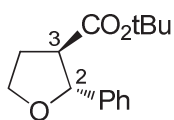


311trans : δ (OCH₃) = 3,80

J (H₂-H₃) = 7,5 Hz

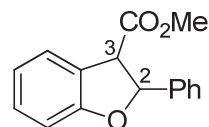
311cis : δ (OCH₃) = 3,30

J (H₂-H₃) = 11,1 Hz



312trans : δ (OtBu) = 1,44

J (H₂-H₃) = 7,2 Hz



313trans : δ (OCH₃) = 3,83

J (H₂-H₃) = 7,6 Hz

313cis : δ (OCH₃) = 3,21

J (H₂-H₃) = 9,9 Hz

Figure III-46 : molécules **311**, **312** et **313** voisins du substrat **310**

Le signal RMN ¹H (Figure III-45) correspondant au CH₃ de la fonction ester est à 3,65 ppm (plus déblindé) et la constante entre H₂ et H₃ est de 7,2 Hz (plus faible que l'isomère *cis*). La réaction est donc hautement sélective puisque le rapport diastéréoisomérique déterminé par l'intégration des protons *trans/cis* est de 85/15. L'isomère *cis*, même en faible quantité, a pu être isolé et caractérisé.

La structure donnée par diffraction des rayons X a pu confirmer également la stéréochimie 2,3-*trans* de la molécule formée majoritairement (Figure III-47).

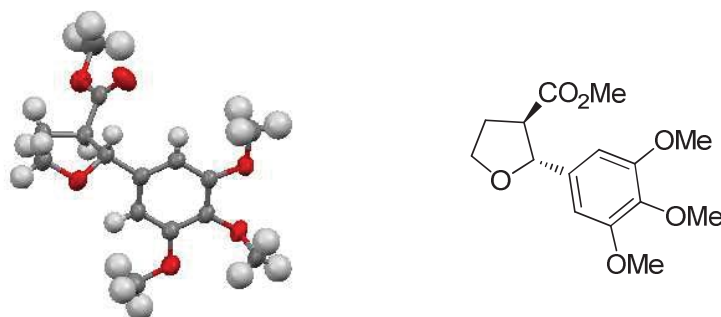


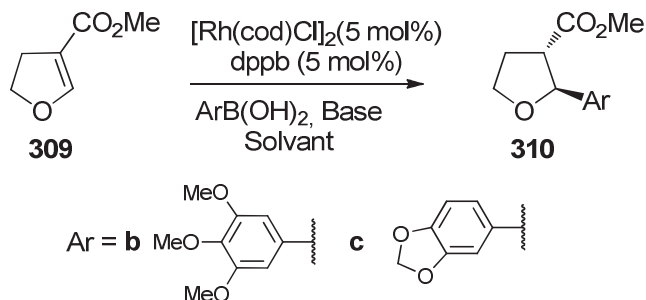
Figure III-47 : analyse par diffraction des rayons X de **310b**

Il existe plusieurs propositions qui expliqueraient le contrôle de la stéréochimie, nous les exposerons dans la partie 3.8.2 page 210.

Fort de ce résultat, nous avons entrepris d'appliquer la méthode avec des acides boroniques aromatiques diversement substitués. En débutant l'exemplification, nous avons rencontré des problèmes pour compléter la conversion avec certains substrats (Tableau III-27).

L'addition de l'acide boronique triméthoxybenzène n'étant pas complètement satisfaisante (66%), nous avons souhaité modifier les conditions opératoires. En premier lieu, nous avons prolongé la durée mais le milieu réactionnel s'est partiellement dégradé (50%). En second lieu, nous avons

abaissé la température à 110°C et la formation du produit attendu s'est limitée à 33% (Tableau III-27, entrées 1-3).



Entrée	Ar	Conditions	Base (ég)	Solvant (M)	Rdt ^a / Conv.
1	b	μo : 150°C 35 min	KOH (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 66%
2	b	μo : 150°C 45 min	KOH (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 50%
3	b	μo : 110°C 50 min	KOH (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 33%
4	b	μo : 130°C 35 min	Et ₃ N (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 16%
5	b	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	78% /
6	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	dioxane/eau 8/1 (0,22)	71% /
7	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	74% /
8	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	diglyme/eau 8/1 (0,22)	- / 44%
9	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (0,05)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 30%
10	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (0,5)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	- / 32%
11	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (2)	dioxane/eau 10/1 (0,22)	24% ^b /
12	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	dioxane/eau 10/1 (0,5)	- / 49%
13	c	μo : 130°C 35 min	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O (1)	dioxane/eau 10/1 (0,05)	- / 66%

Tableau III-27 : optimisation de l'addition 1,4 sur les substrats **309b** et **309c**

(Conversions déterminées par RMN ¹H du brut, ^a : produit isolé, ^b : produit issu de la saponification **310'c**)

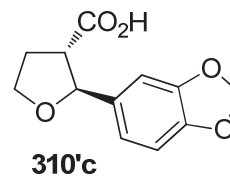
Nous avons donc approfondi notre étude d'optimisation en modifiant le type et la quantité de base, le solvant et la concentration.

D'après la littérature, les bases comme la triéthylamine^{299, 306} et l'hydroxyde de barium hydraté^{299, 307} donnent également de bons résultats pour effectuer l'addition 1,4. Dans notre cas, le test avec la triéthylamine n'a conduit qu'à une conversion de 16% de produit alors que l'utilisation de l'hydroxyde de barium hydraté nous a permis d'obtenir 78% de produit isolé **310b** (Tableau III-27, entrées 1,4-5).

Nous avons souhaité poursuivre l'étude de manière à faire varier tous les paramètres et voir l'influence de chacun.

En augmentant le rapport dioxane/eau à 10/1, nous avons constaté une augmentation de 3% du rendement (74%) de produit isolé **310c** (Tableau III-27, entrées 6-7). Par contre, la modification du solvant comme le diglyme n'a conduit qu'à 44% de produit formé (Tableau III-27, entrée 8).

Avec une quantité catalytique de base, la réaction n'évolue pas, tandis qu'avec 2 équivalents nous avons obtenu 24% de produit saponifié **310'c**. Ce faible rendement peut également s'expliquer par la saponification du produit de départ (Tableau III-27, entrées 9-11).



En multipliant par deux la concentration, le milieu s'est altéré et n'a conduit qu'à une conversion de 49% alors qu'en diluant la solution par un facteur trois, 66% de produit est converti (Tableau III-27, entrées 12-13).

Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant les conditions suivantes : un équivalent d'hydroxyde de baryum hydraté, 5 mol% de complexe formé par [Rh(cod)Cl]₂ / dppb, 2 équivalents d'acide boronique dans une solution dioxane/eau (10 : 1) à une concentration de 0,22 M (Tableau III-27, entrées 5 (78%) et 7 (74%)).

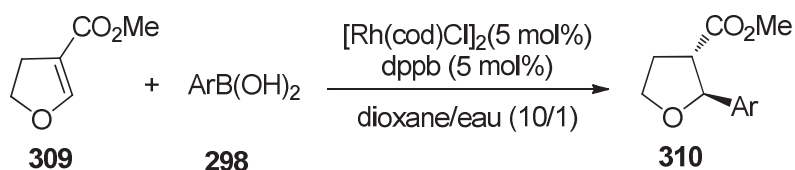
Encouragés par ces résultats, nous avons étudié la généralité de cette méthodologie. Pour la plupart des substrats, les deux méthodes ont été réalisées : la méthode **A** en présence de KOH et la méthode **B** avec Ba(OH)₂ (Tableau III-28).

La première constatation est qu'à l'exception des substrats **309n-q** (Tableau III-28, entrées 16-19), la méthodologie donne de bons rendements et de bons rapports diastéréoisomériques avec des acides boroniques aromatiques substitués par des substituants électrodonneurs ou électroaccepteurs quelle que soit leur position sur l'aryle. Lorsque les deux méthodes sont réalisées, la méthode **B** donne toujours de meilleurs résultats comparés à la **A**.

Les réactions témoins (Tableau III-28, entrées 1 et 10) ont été réalisées en l'absence de base ou de ligand. La formation de produit **310a** et **310c** à hauteur respectivement de 7% et 43% nous démontre que la réaction est possible mais que l'ajout de base²⁹² ou de ligand permet d'accélérer sensiblement la réaction²⁹⁸ et donne de meilleurs résultats.

L'acide 2-hydroxyphénylboronique (Tableau III-28, entrée 19) conduit uniquement à l'isomère *trans* avec un faible rendement de 10% en sachant que la conversion n'était que de 26%. Nous avons tenté d'optimiser cet exemple en utilisant d'autres bases inorganiques comme le fluorure de potassium, le carbonate de césium ou le carbonate de potassium mais la conversion reste inchangée. Avec un complexe de rhodium cationique plus réactif tel que [Rh(cod)]BF₄, aucune réaction n'est

observée. Ce faible résultat est peut être simplement dû à l'instabilité du réactif ou de la position *ortho* de l'hydroxyle gênante lors de l'addition.



Entrée	Ar	A	B	rd	Entrée	Ar	A	B	rd
1		(7%) ^b	-	-	10		(57%) ^c	-	-
2		82% ^a	NR	91%	11		(58%)	71% ^a	88%
3		74% ^a	NR	87%	12		(60%)	71% ^a	90%
4		70% ^{a,d}	NR	88%	13		(61%)	65% ^a	89%
5		NR	68% ^a	88%	14		(56%)	86% ^a	89%
6		(49%)	64% ^a	86%	15		59% ^a	NR	85%
7		71% ^a	NR	100%	16		Pas de réaction		
8		NR	70% ^a	86%	17		Pas de réaction		
9		(66%)	78% ^a	82%	18		Pas de réaction		
					19		0%	10% ^a	100%

Tableau III-28 : exemplification (A: KOH, μo , 35 min, 150°C ; B: Ba(OH)₂·8H₂O, μo , 35 min, 130°C)

(conversions entre parenthèses déterminées par RMN ¹H du brut, NR : non réalisé, ^a : produit isolé,

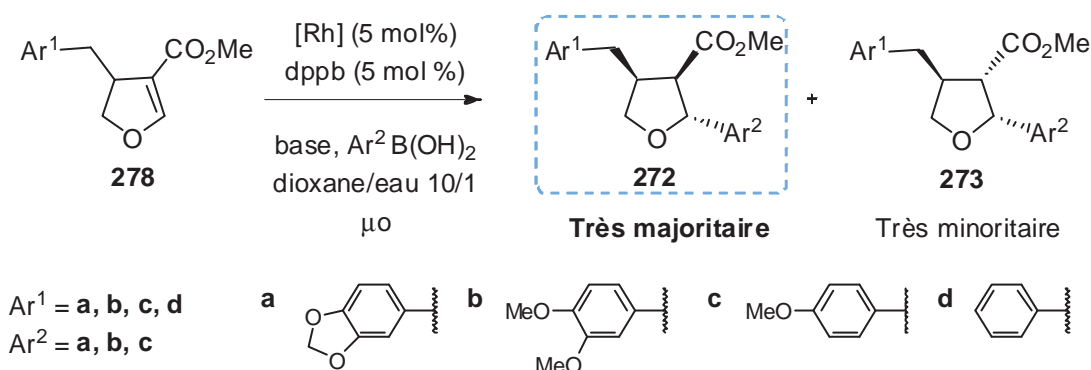
^b : réaction effectuée sans base, ^c : réaction effectuée sans ligand, ^d : 1h, rd : rapport diastéréoisomérique)

3.8.2 Application de la méthode sur les précurseurs de produits naturels

La méthodologie ayant été validée sur le substrat modèle, nous avons pu l'appliquer à la préparation des précurseurs de lignanes. L'étude qui va suivre repose sur les deux méthodes développées dans le paragraphe précédent.

Le Tableau III-29 présente l'optimisation de la réaction d'addition sur les composés **278** en appliquant les méthodes **A** (KOH, μo , 35 min, 150°C) et **B** ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, μo , 35 min, 130°C), développées précédemment.

D'après les premiers résultats, la méthode **A** est performante pour le substrat **278c** puisqu'il conduit à 78% de **272cd** et la méthode **B** donnent de meilleurs résultats pour les substrats **278a** et **278b** avec un même rendement de 57% de **272aa** et **272ba** (Tableau III-29, entrée 1-6). Nous obtenons uniquement deux produits parmi les quatre isomères proposés (Figure III-43, p 202) : le composé très majoritaire 2,3-*trans*-3,4-*cis* **272** et son isomère 2,3-*cis*-3,4-*trans* **273**.



Entrée	Ar ¹	Ar ² (éq)	Base	Conditions	[Rh]	Rdt. ^a /Conv.	N°
1	c	d (2 éq)	KOH	μo : 150°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	78% / -	272cd
2	c	d (2 éq)	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	μo : 130°C , 40 min	[Rh(cod)Cl] ₂	- / 68%	272cd
3	a	a (2 éq)	KOH	μo : 150°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	31 % / -	272aa
4	a	a (2 éq)	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	μo : 130°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	57% / -	272aa
5	b	a (2 éq)	KOH	μo : 150°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	28% / -	272ba
6	b	a (2 éq)	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	μo : 130°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	57% / -	272ba

Tableau III-29 : résultats initiaux d'addition 1,4 sur les substrats **278**

(^a : produit isolé, conversions déterminées par RMN ¹H du brut)

Cette addition conjuguée est particulièrement intéressante puisque nous avons obtenu avec une **excellente diastéréosélectivité** (19 : 1) un isomère très majoritaire. Plusieurs facteurs nous ont permis de confirmer la nature de ces diastéréoisomères **272** et **273** obtenus :

- la stéréosélectivité que nous avons envisagée au départ (illustrée par la Figure III-44, p 203), à savoir l'introduction du composé organométallique du côté opposé au groupement benzyle, est renforcée par un exemple semblable de la littérature. En effet, l'équipe de Knochel a observé lors de l'addition 1,4 d'un réactif de Grignard sur l'énone **314** une excellente diastéréosélectivité (>100/1) en faveur de l'isomère *trans* **315a**, indiquant que l'attaque du nucléophile se fait essentiellement par la face opposée à celle encombrée par le phényle. Toutefois, les auteurs ont observé un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 3 : 1 lorsque le substituant R est un méthyle³⁰⁸ (Schéma III-147) ;



Schéma III-147 : addition conjuguée par un réactif de Grignard

- les données spectrales, RMN ¹H du brut réactionnel, montrent la présence de seulement deux diastéréoisomères dans un rapport 95/5 dont l'un est très majoritaire en faveur du tétrahydrofurane espéré (Figure III-48). Par comparaison avec l'étude faite sur le substrat modèle **310**, (Figure III-45 p 205), nous avons observé que les constantes de couplages de H₂ et le déplacement chimique des protons H₇ sont similaires ;

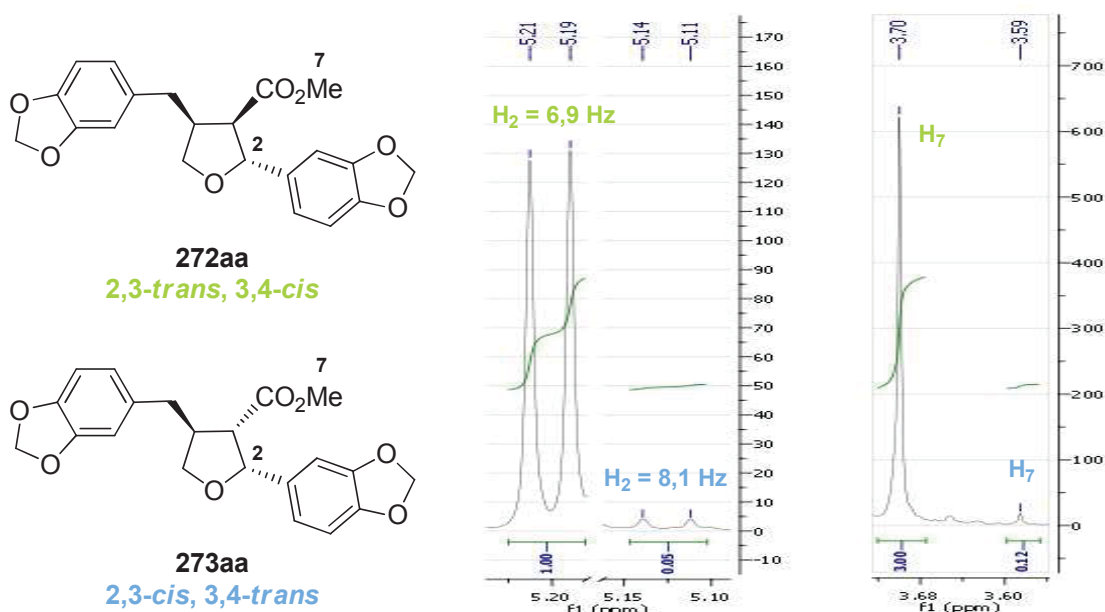
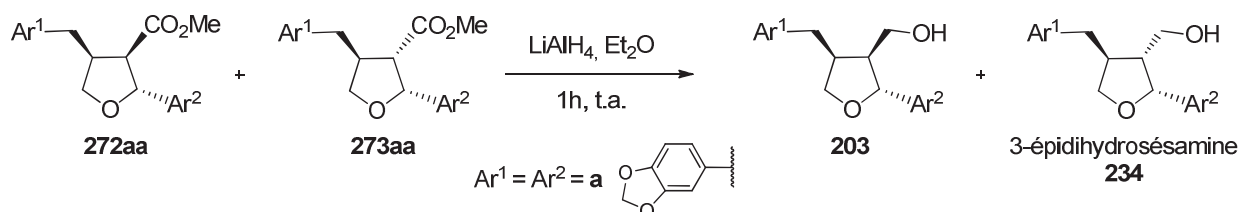


Figure III-48 : spectre RMN ¹H du produit brut d'addition **272aa**

- lors de la reprotonation de l'énolate, l'ester se met en *trans* de l'aryle entrant. On peut également suggérer l'épimérisation du produit cinétique obtenu en milieu basique conduisant au produit thermodynamique le plus stable, à savoir le 2,3-*trans*-3,4-*cis* **272** ;
- pour confirmer la structure de l'isomère minoritaire **273**, nous avons effectué la réduction du mélange, puis les analyses obtenues par RMN ^1H et ^{13}C ont pu être comparées avec celles de la littérature et correspondent bien à l'épidihydrosésamine **234**²⁷² (Schéma III-148).

Schéma III-148 : réduction du mélange **272** et **273**

Devant ces très bons résultats initiaux, nous avons encore fait varier certains paramètres (noté en gras) pour tenter de compléter la réaction mais sans succès (Tableau III-30).

Entrée	Ar ¹	Ar ² (éq)	Base	Conditions	[Rh]	Rdt ^a / Conv.	N°
1	a	a (2 éq)	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O	μo : 150°C , 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	- / 33%	272aa
2	b	a (4 éq)	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O	μo : 130°C , 2 × 35 min	[Rh(cod)Cl] ₂	45% /	272ba
3	b	a (2 × 1,2 éq)	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O	μo : 130°C , 2 × 20 min	[Rh(cod)Cl] ₂	- / 48%	272ba
4	a	a (2 éq)	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O	μo : 130°C , 35 min	[Rh(cod)]₂BF₄	- ^b /	272aa
5	a	a (2 éq)	Ba(OH) ₂ .8H ₂ O	μo : 130°C , 35 min	[Rh(C₂H₄)Cl]₂	- ^b /	272aa

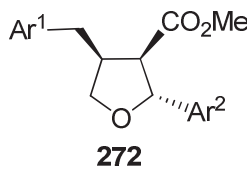
Tableau III-30 : optimisation de l'addition 1,4 sur les substrats **278**

(^a : produit isolé, conversions déterminées par RMN ^1H du brut, ^b : pas de réaction)

L'augmentation de la température ne permet pas de compléter la réaction mais dégrade au contraire le milieu (Tableau III-30, entrée 1). En ajoutant 4 équivalents d'acide boronique ou 1,2 équivalent en deux fois, nous obtenons le même type de résultats (Tableau III-30, entrées 2-3).

D'après la littérature, nous avons vu dans le paragraphe 3.7 que les complexes cationiques tel que [Rh(cod)]₂BF₄²⁹⁸ sont utilisés pour leur meilleure réactivité. Le complexe [Rh(C₂H₄)Cl]₂³⁰⁹ a également été employé pour effectuer des additions conjuguées et plus particulièrement asymétriques. En appliquant ces complexes à notre méthode, aucune réaction n'est observée (Tableau III-30, entrées 4-5).

Le Tableau III-31 récapitule les exemples réalisés. Nous avons obtenu des rendements allant de 57 à 78% et des rapports diastéréoisomériques à plus de 95 % en faveur de l'isomère 2,3-*trans*-3,4-*cis*. Avec cette conversion incomplète, nous avons pu récupérer le produit de départ. Les rendements sont alors plus significatifs à hauteur de 88 à 96%.



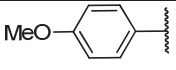
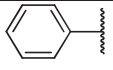
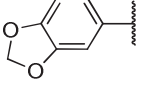
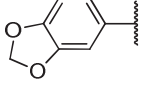
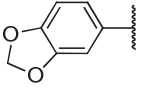
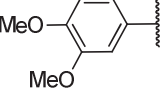
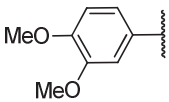
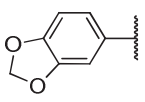
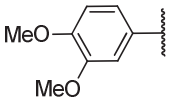
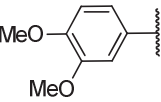
	Ar ¹	Ar ²	N°	Rdt	
	 c	 d	272cd	78% ^a	96% ^b
	 a	 a	272aa	57% ^a	88% ^b
	 a	 b	272ab	59% ^a	91% ^b
	 b	 a	272ba	57% ^a	88% ^b
	 b	 b	272bb	58% ^a	89% ^b

Tableau III-31 : récapitulatif des résultats d'addition d'Hayashi-Miyaura sur **272**

(^a : produit isolé ; ^b : basé sur le produit de départ non engagé)

L'addition d'Hayashi-Miyaura que nous venons de mettre au point nous a permis d'atteindre les objectifs en réalisant la synthèse de tétrahydrofuranes trisubstitués contenant trois centres stéréogènes contigus avec une excellente diastéréosélectivité en faveur de l'isomère correspondant à celui du produit naturel.

3.9 **Réduction de l'ester**

Pour terminer la synthèse totale, l'ester du composé **272** est réduit en présence de LiAlH_4 dans l'éther éthylique anhydre en alcool primaire avec d'excellents rendements (Schéma III-149).

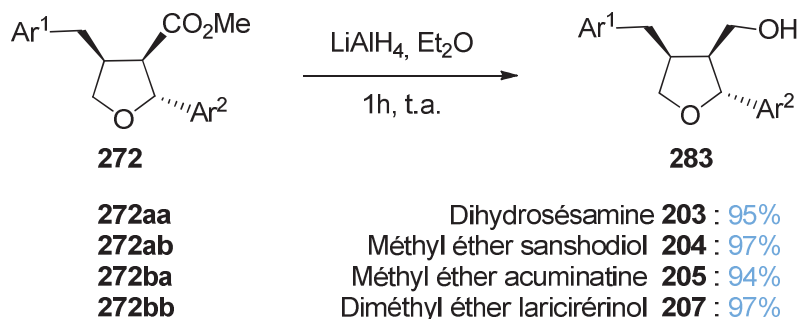


Schéma III-149 : réduction de l'ester **272**

Toutes les analyses des alcools finaux ont été comparées avec celles des produits naturels de la littérature et sont identiques.

Conclusion du chapitre III

Nous avons développé une nouvelle voie d'accès rapide aux lignanes furaniques trisubstitués contenant trois centres stéréogènes contigus en 5 étapes : une réaction à trois composants palladocatalysée, une hydrogénation, une décarboxylation-élimination, une addition conjuguée catalysée au rhodium et enfin une réduction (Schéma III-150). Cette méthode est hautement diastéréosélective puisque nous avons obtenu très majoritairement (>95/5) les tétrahydrofuranes trisubstitués correspondant aux produits naturels.

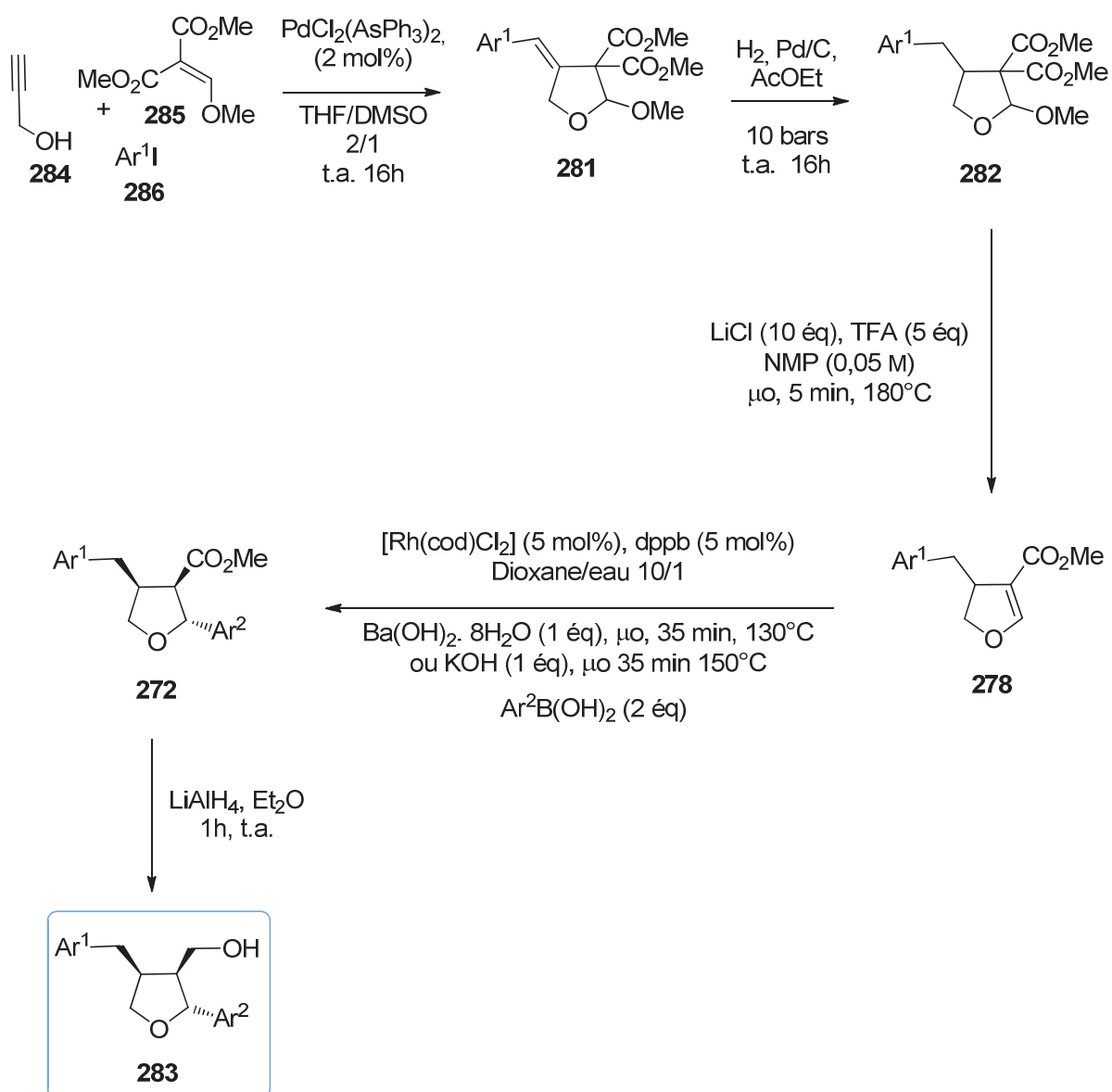


Schéma III-150

Ainsi, la (±)-Dihydrosésamine **203**, le (±)-Méthyl éther sanshodiol **204**, le (±)-Méthyl éther acuminatine **205** et le (±)-Diméthyl éther laricirésinol **207** ont été synthétisés avec des rendements globaux de 31 à 41% (basé sur le produit de départ **278** non engagé) (Schéma III-151).

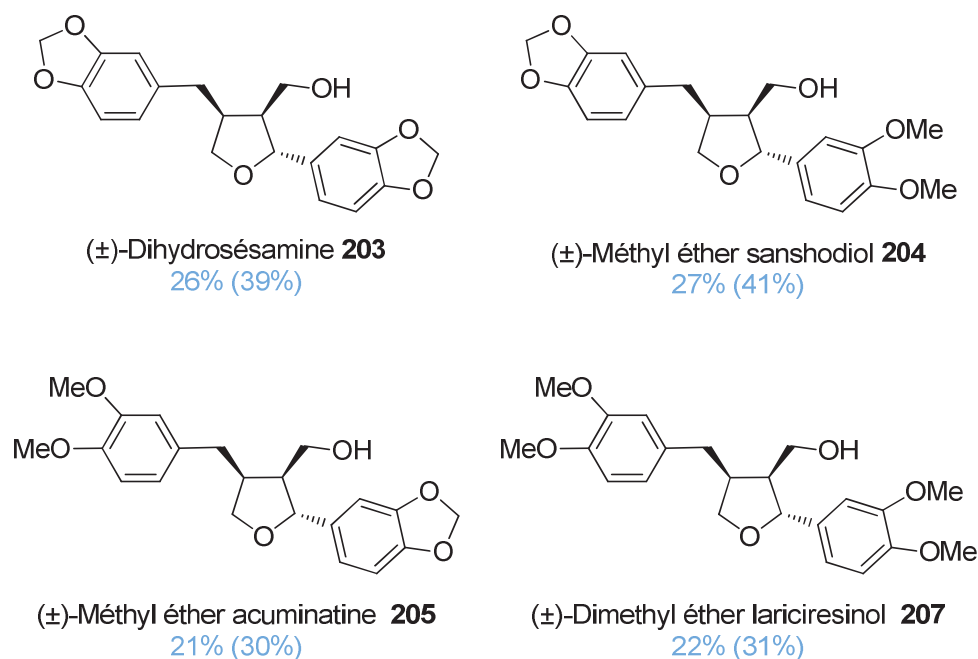


Schéma III-151 : Rendements globaux

(Entre parenthèses : rendements globaux basé sur le produit de départ **278** non engagé)

L'idée serait ensuite de développer la version énantiosélective de cette synthèse totale. Une étape d'hydrogénation asymétrique devrait permettre d'introduire la chiralité en fixant la stéréochimie du C₄ pour conduire ensuite aux produits naturels chiraux (Schéma III-152).

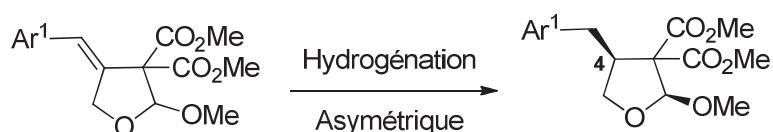


Schéma III-152

Des essais préliminaires avec [Rh(cod)Cl]₂ et [Ir(cod)Cl]₂, (S)-Tol-Binap, ou même [Ir(cod)]BAR_F, ligand de Platz à 30 bars dans le dichlorométhane n'ont donné aucun résultat intéressant. Une étude va être entreprise en augmentant la pression et en testant différents complexes chiraux.

Experimental part of chapter III

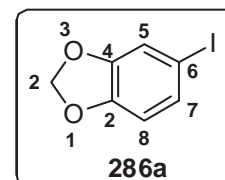
1 General Procedure for the iodination of aromatic compounds

Oxone (11 mmol), was added to a well-stirred solution of NH_4I (11 mmol) and substrate (10 mmol) in methanol (50 mL) and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature. The reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). After completion of the reaction, the reaction mixture was filtered and solvent evaporated under reduced pressure. Then, the residue was washed with sodium thiosulfate saturated and extracted with dichloromethane. The products were purified by distillation on pressure.

⇒ 6-iodo-1,3-benzodioxole 286a

Yield: 67%, **Appearance:** orange oil; **bp** = 260°C (1 bar); **TLC** (Eluent: 95/5 PE/AE); **R_f** = 0.75

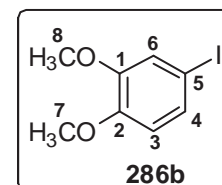
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.96 (2H, s, H-2) ; 6.59 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5) ; 7.12 (2H, m, H-7, 8)



⇒ 4-iodo-1,2-dimethoxybenzene 286b

Yield: 62%, **Appearance:** yellow oil; **Mp** = 35°C, **bp** = 152°C (20 mbars); **TLC** (Eluent: 95/5 PE/AE); **R_f** = 0.30

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.84 (6H, 2s, H-7, 8) ; 6.60 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-6) ; 7.11 (1H, d, J = 2 Hz); 7.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz, H-4)



2 General procedure for the multi-component reaction of tetrahydrofuran 281

A 100mL, dried round-bottomed flask was equipped with a magnetic stirring bar, nitrogen inlet, and a rubber septum and the flask was immersed in an ice-water bath. To 1.05 equivalent of sodium hydride (60% in mineral oil) in anhydrous THF (15 mL), was added slowly 1 equivalent of propargylic alcohol at 0°C. After 30 minutes, solution of 1.05 equivalent of dimethyl methoxymethylene malonate in dry DMSO (7 mL) was added to alkoxide solution of *via* a cannula. The reaction mixture was stirred for few minutes, and white precipitate disappeared. Then, 1.05 of equivalent of aryl iodide and $\text{PdCl}_2(\text{AsPh}_3)_2$ were added successively. The progress of reaction was followed by TLC until the reaction was finished : 80/20 petroleum ether/ ethyl acetate. Then, the reaction was quenched with water and ethyl acetate. The mixture was washed with water another time and the aqueous layers were extracted with AcOEt (2 times). The organics layers were washed time with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under high vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (90/10 PE/AE).

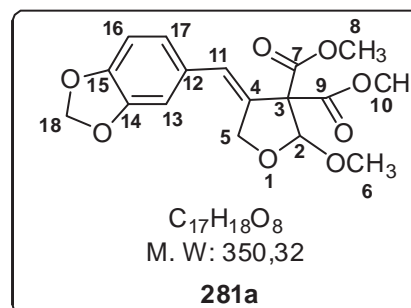
⇒ Dimethyl (4Z)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethylene)-2-methoxydihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **281a**

Yield: 61%, **Appearance:** solid; **Mp** = 108-109°C; **TLC** (Eluent: 80/20 PE/AE); **R_f** = 0.40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.41 (3H, s, H-6); 3.77 (3H, s, H-8); 3.78 (3H, s, H-10); 4.77 (2H, dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz, H-5); 6.54 (1H, s, H-2); 5.97 (2H, s, H-18); 6.67-6.72 (2H, m, H-16, 17); 6.78-6.83 (2H, m, H-11, 13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 53.3 (C-8); 53.7 (C-10); 55.7 (C-6); 69.1 (C-5); 77.0 (C-3); 101.6 (C-18); 105.8 (C-16); 108.76 (C-2); 108.80 (C-13); 123.6 (C-11); 128.9 (C-4); 131.1 (C-17); 131.4 (C-12); 147.4 (C-15); 148.3 (C-14); 167.2 (C-7); 168.2 (C-9).

HR-MS (ESI⁺): MNa⁺, found : 373.0899; calcd. : 373.0899



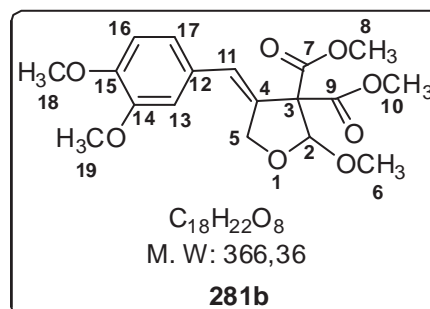
⇒ Dimethyl (4Z)-4-(3,4-dimethoxybenzylidene)-2-methoxydihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **281b**

Yield: 50%, **Appearance:** solid; **Mp** = 129-130°C; **TLC** (Eluent: 80/20 PE/AE); **R_f** = 0.20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.41 (3H, s, H-6); 3.78 (3H, s, H-8); 3.79 (3H, s, H-10); 3.88 (3H, s, H-18); 3.89 (3H, s, H-19); 4.75 (2H, dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz; H-5); 3.50 (1H, s, H-2); 6.73-6.78 (2H, m, H-16, 17); 6.84-6.87 (2H, m, H-11, 13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 53.3 (C-10); 53.7 (C-8); 55.7 (C-6); 56.2 (C-19); 56.3 (C-18); 69.1 (C-5); 77.0 (C-3); 105.8 (C-2); 111.5 (C-13); 112.3 (C-16); 121.8 (C-17); 129.0 (C-11); 129.9 (C-12); 131.1 (C-4); 149.0 (C-14); 149.2 (C-16); 167.2 (C-7); 168.3 (C-9).

HR-MS (ESI⁺): MNa⁺, found: 389.1216; calcd.: 389.1212

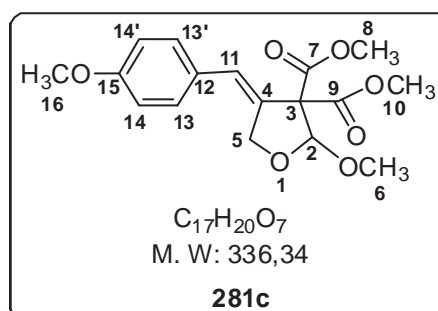


⇒ Dimethyl (4Z)-2-methoxy-4-(4-methoxybenzylidene)-dihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **281c**

Yield: 68%, **Appearance:** yellow solid; **Mp** = 86-87°C; **TLC** (Eluent: 80/20 PE/AE); **R_f** = 0.33

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.39 (3H, s, H-6); 3.75 (3H, s, H-8); 3.76 (3H, s, H-10); 3.78 (3H, s, H-16); 4.77 (2H, dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz, H-5); 5.53 (1H, s, H-2); 6.83 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H-11), 6.86 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-14, 14'), 7.11 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-13, 13')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 52.7 (C-8); 53.1 (C-10); 55.17 (C-6); 55.18 (C-16); 68.7 (C-5); 68.8 (C-3); 105.3 (C-2); 113.9 (C-11); 128.2 (C-14, 14'); 129.1 (C-4); 129.9 (C-12); 130.2 (C-13, 13'); 158.9 (C-15); 166.7 (C-7); 167.8 (C-9).



3 General procedure for hydrogenation of previous alkene (**282**)

In a stainless steel Parr reactor equipped with pressure controller and magnetic stirring bar, 0.05 equivalent of palladium on activated charcoal 10% was added to a solution of benzylidene tetrahydrofuran **281** in 6 mL of AcOEt. The reactor was sealed and stirred under 10 bar of pressure of hydrogen at room temperature overnight. After releasing the pressure, the mixture was filtered over celite and washed 3 times with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give product **282**.

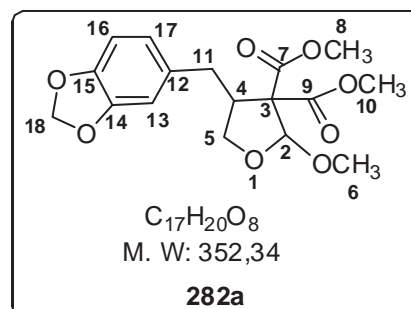
⇒ Dimethyl 4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-2-methoxy-dihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **282a**

Yield: 96%, **Appearance:** solid; **Mp** = 129-130°C; **TLC** (Eluent: 85/15 PE/AE) R_f = 0.25

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.72-2.89 (2H, m, H-11); 3.16-3.20 (1H, m, H-4); 3.45 (3H, s, H-6); 3.77 (3H, s, H-8); 3.80-3.82 (4H, m, H-10, 5a); 4.01 (1H, t, J = 8.7 Hz, H-5b); 5.46 (1H, s, H-2); 5.92 (2H, s, H-18); 6.59-6.65 (2H, m, H-16, 17); 6.71 (2H, d, J = 8Hz, H-13).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.4 (C-11); 48.2 (C-4); 52.8 (C-8); 53.5 (C-10); 57.0 (C-6); 67.5 (C-7); 72.2 (C-3); 101.3 (C-18); 107.7 (C-2); 108.7 (C-16); 109.4 (C-13); 121.9 (C-17); 134.4 (C-12); 146.4 (C-15); 148.1 (C-14); 166.9 (C-7); 170.1 (C-9).

HR-MS (ESI⁺): MNa^+ , found: 375.1055; calcd.: 375.1056



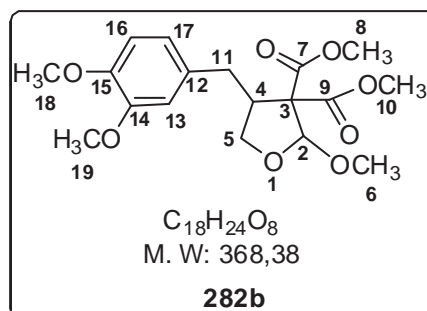
⇒ Dimethyl 4-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-methoxydihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **282b**

Yield: 94%, **Appearance:** solid; **Mp** = 65-66°C; **TLC** (Eluent: 80/20 PE/AE) R_f = 0.33

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.81-2.91 (2H, m, H-11); 3.19-3.23 (1H, m, H-4); 3.77 (3H, s, H-6); 3.77 (3H, s, H-8); 3.82 (3H, s, H-10); 3.85 (2H, s, H-18), 3.84-3.87 (4H, m, H-19, 5a); 4.00-4.06 (1H, m, H-5b); 5.46 (1H, s, H-2); 6.67 (1H, t, J = 1.8 Hz, H-17); 6.69 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-13); 6.71-6.79 (1H, m, H-16).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.2 (C-11); 47.9 (C-4); 52.8 (C-8); 53.7 (C-10); 56.3 (C-18, 19); 57.1 (C-6); 67.6 (C-3); 72.2 (C-5); 107.9 (C-2); 111.6 (C-16); 111.9 (C-13); 121.0 (C-17); 132.4 (C-12); 148.1 (C-15); 149.3 (C-14); 167.0 (C-7); 170.2 (C-9).

HR-MS (EI): MH^+ , found: 368.1472; calcd.: 368.1471

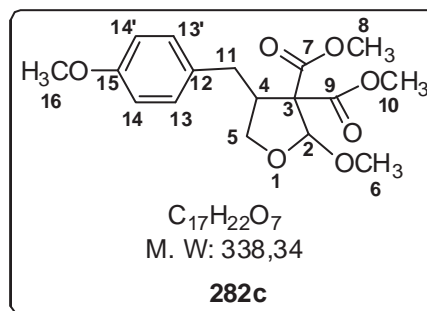


⇒ Dimethyl 2-methoxy-4-(4-methoxybenzyl)dihydrofuran-3,3(2H)-dicarboxylate **282c**

Yield: 99%, **Appearance:** viscous oil; **TLC** (Eluent: 80/20 PE/AE); R_f = 0.38

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.75-2.92 (2H, m, H-11); 3.19-3.22 (1H, m, H-4); 3.46 (3H, s, H-10); 3.77 (3H, s, H-8); 3.83 (3H, s, H-16); 3.75-3.88 (2H, m, H-10, 5b), 5.53 (1H, s, H-2); 4.00-4.02 (1H, m, H-5a), 5.47 (1H, s, H2); 6.83 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$, H14, 14'); 7.12 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$, H-13, 13')

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.7 (C-11); 48.2 (C-4); 52.8 (C-8); 53.4 (C-10); 55.6 (C-6); 57.0 (C-16); 67.5 (C-3); 72.2 (C-5); 107.9 (C-2); 114.3 (C-14, 14'); 129.9 (C-13, 13'); 132.6 (C-12); 158.5 (C-15); 166.9 (C-7); 170.2 (C-9).



4 General procedure for decarboxylation of krapcho modified of trisubstituted tetrahydrofuran (278)

Furane (**282**) was dissolved in 13 mL of N-methylpyrrolidinone (0.05 M) in vial microwave. 10 equivalents of LiCl, 5 equivalents of trifluoroacetic acid were added successively in the mixture. The flask was sealed and irradiated under microwave during 5 minutes at 180°C . The black mixture was diluted with 20 ml of ethyl acetate. The organic layers were washed 3 times with hydrochloric acid 1N. The aqueous layers were extracted twice with AcOEt. The organics layers were combined and washed again 3 times with HCl 1N. The crude product was purified by flash chromatography with eluent 90/10 petroleum ether/ethyl acetate.

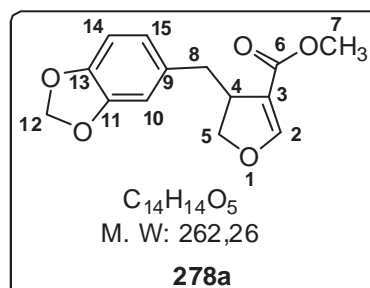
⇒ Methyl 4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 278a

Yield: 79%, **Appearance:** tan oil; **TLC** (85/15 PE/AE): $R_f = 0.43$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz, H-8a); 3.17 (1H, dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz, H-8b); 3.36-3.46 (1H, m, H-4); 3.74 (3H, s, H-7); 4.29-4.41 (2H, m, H-5); 5.93 (2H, s, H-12); 6.60-6.67 (2H, m, H-14, 15); 6.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.31 (1H, s, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 39.3 (C-8); 42.8 (C-4); 51.5 (C-7); 77.0 (C-5); 101.3 (C-12); 108.6 (C-14); 109.8 (C-10); 112.9 (C-3); 122.4 (C-15); 133.3 (C-9); 146.5 (C-13); 148.2 (C-11); 158.4 (C-2); 165.9 (C-6).

HR-MS (EI): M^+ , found: 262.0841; calcd.: 262.0841



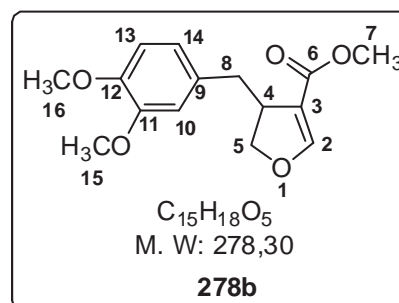
⇒ Methyl 4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 278b

Yield: 76%, **Appearance:** tan oil; **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.23$

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.48 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz, H-8a); 3.20 (1H, dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz, H-8b); 3.39-3.49 (1H, m, H-4); 3.74 (3H, s, H-7); 3.85 (3H, s, H-15); 3.86 (3H, s, H-16); 4.31-4.41 (2H, m, H-5); 6.70 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-13, 14); 6.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-10); 7.24 (1H, s, H-2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 39.2 (C-8); 42.8 (C-4); 51.5 (C-7); 56.25 (C-15); 56.29 (C-16); 78.0 (C-5); 111.6 (C-13); 112.7 (C-10); 112.9 (C-3); 121.4 (C-14); 132.1 (C-14, 9); 148.0 (C-12); 149.3 (C-11); 158.5 (C-2); 166.0 (C-6).

HR-MS (EI): M^+ , found: 278.11599; calcd.: 278.1154

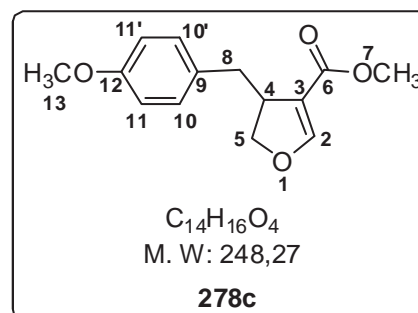


⇒ Methyl 4-(4-methoxybenzyl)-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 278c

Yield: 73%, **Appearance:** yellow oil; **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.26$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz, H-8a); 3.19 (1H, dd, $J = 13.8, 3.6$ Hz, H-8b); 3.38-3.50 (1H, m, H-4); 3.74 (3H, s, H-7); 3.79 (1H, s, H-13); 4.30-4.41 (2H, m, H-5); 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H11, 11'); 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-10, 10'); 7.24 (1H, s, H2)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 38.7 (C-8); 42.8 (C-4); 51.5 (C-7); 55.6 (C-13); 78.0 (C-5); 113.0 (C-2); 114.3 (C-11, 11'); 130.5 (C-10, 10'); 131.5 (C-9); 158.4 (C-9, 2); 165.9 (C-6).



5 Synthesis of methyl 4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 309

2,3-dihydrofuran (6.5 mL; 6.0 g; 85.0 mmol) and 1.5 equivalent of trichloroacetyl chloride (5.0 mL; 23.2 g; 127.5 mmol) in the presence of pyridine (10 mL) were stirred at room temperature for 2 hours in chloroform (40 mL). Then, the mixture was neutralized with hydrochloric acid (10%), sodium bicarbonate and water. After extraction with ethyl acetate, the organic layer is dried with magnesium sulfate and evaporated to give the intermediate 4,5-dihydro-3trichloroacetylfuran.

Methanol (25 mL) and triethylamine (20 mL) were added to the residue, and then the reaction was stirred and left overnight at room temperature. Once the reaction was finished, the solvent was evaporated on a rotary evaporator.

The crude product was treated with a catalytic quantity of APTS in Toluene (20 mL) and heated at reflux with a dean stark apparatus. Then, the mixture was washed twice with water. The organic layers were extracted twice with ethyl acetate and dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

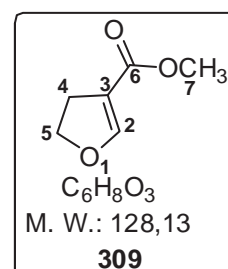
The crude product was purified by flash chromatography with gradient of eluent 95/5 to 90/10 PE/AE to give white crystals of 3-methylcarboxy-4,5-dihydrofuran **309**.

Yield: 67% on 3 steps

TLC (80/20 PE/AE): $R_f = 0.45$

Mp = 38-39 °C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.80 (2H, td, $J = 9.7, 1.7$ Hz, H-4); 3.67 (3H, s, H-7); 4.58 (2H, t, $J = 9.7$ Hz, H-5); 7.20 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-2).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.2 (C-4); 51.4 (C-7); 73.5 (C-5); 109.3 (C-3); 157.8 (C-6); 166.0 (C-2).

6 General procedure for preparation of methyl 2-aryltetrahydrofuran-3-carboxylate 310

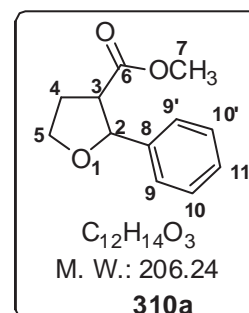
5 mol% of rhodium complex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and 5 mol% of dppb in dioxane (1 mL) were dissolved in microwave vial. Then, water (0.25 mL), 1 equivalent of base, 1 equivalent of **309** and 2 equivalents of boronic acid were added successively. The vial was sealed and was irradiated under microwave at 150°C or 130°C during defined time. Time and temperature were depending of base: 150°C for potassium hydroxide. We obtained a mixture of diastereoisomers where the *trans* isomer is the major product. The mixture was washed with water and extracted with dichloromethane. The organics layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography.

⇒ Methyl 2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 310a

Yield: 82%, **Base:** KOH; **Time:** 35min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.42$, **de** = 91%

Trans: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.16-2.28 (2H, m, H-4); 2.88 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-3); 3.65 (3H, s, H-7); 3.94 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.2, 8.6$ Hz, H-5a); 4.07 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-5b); 4.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2), 7.16-7.28 (5H, m, H-9, 9', 10, 10', 11).

Cis: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06-2.17 (1H, m, H-4a); 2.33-2.45 (1H, m, H-4b); 3.12 (3H, s, H-7); 3.28-3.36 (1H, ddd, $J = 6.0, 7.8, 7.8$ Hz, H-3); 3.82 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, H-5a); 4.30 (1H, ddd, $J = 4.5, 7.9, 7.9$ Hz, H-5b); 5.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-2), 7.16-7.28 (5H, m, H-9, 9', 10, 10', 11).



Trans: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.2 (C-4); 52.6 (C-3); 52.7 (C-7); 68.9 (C-5); 83.8 (C-2); 126.3 (C-10, 10'); 128.3 (C-11); 128.9 (C-9, 9'); 141.8 (C-8); 174.4 (C-6).

Cis: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 29.4 (C-4); 50.5 (C-3); 53.8 (C-7); 68.9 (C-5); 83.0 (C-2); 126.6 (C-10, 10'); 128.1 (C-11); 128.3 (C-9, 9'); 139.2 (C-8); 172.9 (C-6).

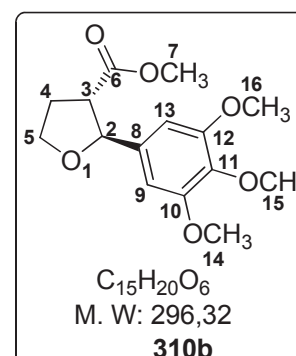
HR-MS (CI): MH^+ , found: 206.0951; calcd.: 206.0943

IR: ν (cm^{-1}) = 2952.9; 1731.9; 1604.7; 1436.1.

⇒ Methyl 2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310b

Yield: 78%, **Base:** $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, **Time:** 35min; **Appearance:** white solid, **Mp** = 66-67°C; **TLC** (80/20 PE/AE) : $R_f = 0.15$, **de** = 82%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.25-2.32 (2H, m, H-4); 2.93 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-3); 3.70 (3H, s, H-7); 3.80 (3H, s, H-15); 3.82 (6H, s, H-14, 16); 4.00 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.2, 8.6$ Hz, H-5a); 4.12 (1H, ddd, $J = 7.2,$

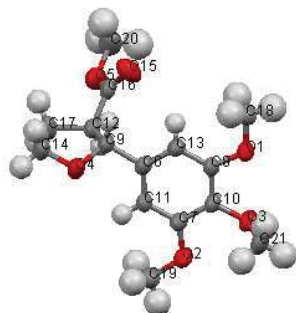


7.2, 8.6 Hz, H-5b), 4.95 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2), 6.56 (2H, s, H-9, 13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.6 (C-4); 51.94 (C-3); 51.95 (C-7); 55.9 (C-14, 16); 60.6 (C-15); 68.2 (C-5); 83.2 (C-2); 102.4 (C-9, 13); 136.7 (C-8); 150.4 (C-11); 153.1 (C-10, 12); 174.0 (C-6).

HR-MS (CI): MH^+ , found: 297.1336; calcd.: 297.1338

X-Ray



Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$	$V = 743.5 (3) \text{ \AA}^3$
$M_r = 296.32$	$Z = 2$
Triclinic, $P-1$	$D_x = 1.324 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 7.6220 (10) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 9.260 (2) \text{ \AA}$	Cell parameters from 2257 reflections
$c = 11.310 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 3.0\text{--}29.5^\circ$
$\alpha = 88.48 (2)^\circ$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 75.35 (2)^\circ$	$T = 293 \text{ K}$
$\gamma = 74.49 (2)^\circ$	Block, colorless

Data collection

Goniometer Xcalibur, detector: (Gemini ultra Mo) diffractometer	AtlasR _{int} = 0.033
ω scans	$\theta_{\text{max}} = 29.6^\circ$
Absorption correction: none	$h = -9 \rightarrow 9$
$T_{\text{min}} = 0, T_{\text{max}} = 0$	$k = -9 \rightarrow 12$
6204 measured reflections	$l = -15 \rightarrow 14$
3484 independent reflections	0 standard reflections
1623 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$	every . reflections

Refinement

Refinement on F^2	H atoms constrained to parent site
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.052$	Calculated weights Method = Modified Sheldrick $w = 1/[\sigma^2(F^2) + (0.1P)^2 + 0.0P]$, where $P = (\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.159$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.0001$
$S = 0.82$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.40 \text{ e \AA}^{-1}$

3484 reflections	$\Delta\rho_{\min} = -0.42 \text{ e \AA}^{-1}$
190 parameters	Extinction correction: None

Geometric parameters (Å, °) for 1

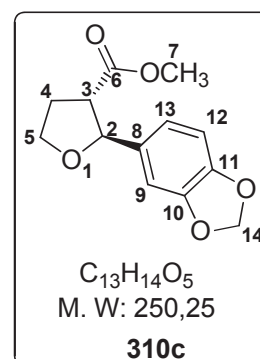
O1—C2	1.364 (2)	O8—C9	1.427 (3)
O1—C21	1.420 (3)	O10—C11	1.426 (2)
C2—C3	1.393 (3)	C12—O13	1.426 (2)
C2—C7	1.387 (3)	C12—C16	1.523 (3)
C3—C4	1.382 (3)	O13—C14	1.429 (3)
C4—C5	1.390 (3)	C14—C15	1.500 (3)
C4—C12	1.516 (3)	C15—C16	1.538 (3)
C5—C6	1.382 (3)	C16—C17	1.499 (3)
C6—C7	1.397 (3)	C17—O18	1.328 (3)
C6—O10	1.369 (2)	C17—O20	1.195 (2)
C7—O8	1.379 (2)	O18—C19	1.439 (3)
C2—O1—C21	118.22 (17)	C7—O8—C9	114.38 (17)
O1—C2—C3	124.32 (19)	C6—O10—C11	117.36 (17)
O1—C2—C7	115.46 (18)	C4—C12—O13	109.42 (15)
C3—C2—C7	120.22 (18)	C4—C12—C16	114.88 (18)
C2—C3—C4	119.4 (2)	O13—C12—C16	103.63 (15)
C3—C4—C5	120.5 (2)	C12—O13—C14	105.25 (14)
C3—C4—C12	118.89 (19)	O13—C14—C15	106.74 (18)
C5—C4—C12	120.61 (18)	C14—C15—C16	103.99 (18)
C4—C5—C6	120.46 (18)	C15—C16—C12	103.50 (17)
C5—C6—C7	119.23 (18)	C15—C16—C17	112.38 (18)
C5—C6—O10	125.35 (18)	C12—C16—C17	114.44 (17)
C7—C6—O10	115.41 (18)	C16—C17—O18	110.62 (19)
C6—C7—C2	120.24 (19)	C16—C17—O20	126.5 (2)
C6—C7—O8	120.08 (18)	O18—C17—O20	122.9 (2)
C2—C7—O8	119.63 (17)	C17—O18—C19	117.13 (19)

⇒ *Methyl 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310c*

Yield: 71%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 60min; **Appearance:** white solid, **Mp** = 41-42°C; **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.38, **de** = 88%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.27-2.34 (2H, m, H-4); 2.90 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.71 (3H, s, H-7); 4.00 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.14 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 4.93 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 5.94 (2H, s, H-14); 6.74-6.86 (3H, m, H-9, 12, 13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.1 (C-4); 52.5 (C-3); 52.6 (C-7); 68.7 (C-5); 83.7 (C-2); 101.4 (C-14); 106.7 (C-12); 109.5 (C-9); 113.7 (C-13); 135.5 (C-8); 147.6 (C-11); 148.2 (C-10); 174.1 (C-6).



HR-MS (CI): MH^+ , found: 251.0917; calcd.: 251.0919

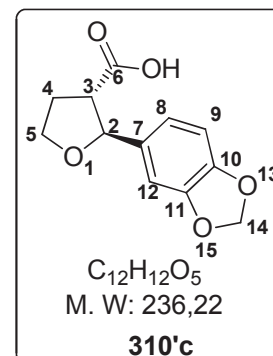
⇒ 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)tetrahydrofuran-3-carboxylic acid 310'c

Yield: 24%, **Base:** $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (2eq.); **Time:** 60min; **Appearance:** tan oil, **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.23$, **de** = 85%

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.30-2.37 (2H, m, H-4); 2.96 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-3); 4.01 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.2, 8.6$ Hz, H-5a); 4.16 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-5b); 4.98 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2), 5.95 (2H, s, H-14); 6.75-6.87 (3H, m, H-9, 12, 13).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 31.0 (C-4); 52.5 (C-3); 68.7 (C-5); 83.6 (C-2); 101.5 (C-14); 106.8 (C-9); 108.6 (C-12); 119.8 (C-8); 135.2 (C-7); 147.6 (C-10); 150.4 (C-11); 178.9 (C-6).

HR-MS (CI): MH^+ , found: 237.0763; calcd.: 237.0763



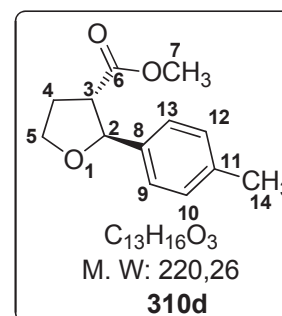
⇒ Methyl 2-(4-methylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310d

Yield: 74%, **Base:** KOH; **Time:** 35min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.42$, **de** = 87%

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.27-2.33 (2H, m, H-4); 2.34 (3H, s, H-14); 2.97 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-3); 3.71 (3H, s, H-7); 4.03 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.2, 8.6$ Hz, H-5a); 4.15 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-5b); 5.01 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2), 7.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-10, 12); 7.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9, 13).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 21.6 (C-14); 31.1 (C-4); 52.5 (C-3); 52.6 (C-7); 68.7 (C-5); 83.7 (C-2); 126.1 (C-9, 13); 129.5 (C-10, 12); 137.8 (C-11); 138.6 (C-8); 174.3 (C-6).

HR-MS (EI): MH^+ , found: 221.1180; calcd.: 221.1178



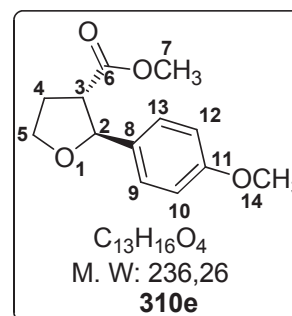
⇒ Methyl 2-(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310e

Yield: 70%, **Base:** KOH; **Time:** 60min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.40$, **de** = 88%

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.27-2.37 (2H, m, H-4); 2.97 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-3); 3.72 (3H, s, H-7); 3.81 (3H, s, H-14); 4.01 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.2, 8.6$ Hz, H-5a); 4.15 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 8.6$ Hz, H-5b); 4.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2), 6.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-10, 12); 7.29 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9, 13).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 31.3 (C-4); 52.5 (C-3); 52.6 (C-7); 53.8 (C-14); 67.6 (C-5); 83.7 (C-2); 114.4 (C-9, 13); 127.7 (C-10, 12); 133.6 (C-8); 159.8 (C-11); 174.4 (C-6).

HR-MS (EI): M^+ , found: 236.1055; calcd.: 236.1049

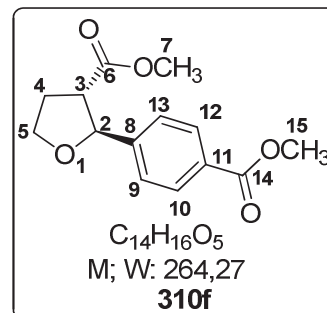


⇒ Methyl 2-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]tetrahydrofuran-3-carboxylate 310f

Yield: 68%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.25, **de** = 88%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26-2.35 (2H, m, H-4); 2.93 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.71 (3H, s, H-7); 3.89 (3H, s, H-15); 4.05 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.16 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.09 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.42 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-9, 13); 8.00 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-10, 12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.7 (C-4); 52.2 (C-3); 52.3 (C-7); 52.4 (C-15); 68.1 (C-5); 82.8 (C-2); 125.7 (C-9, 13); 129.4 (C-11); 129.9 (C-10, 12); 146.7 (C-8); 166.9 (C-14); 173.6 (C-6).



HR-MS (EI): MH⁺, found: 265.1076; calcd.: 265.1076

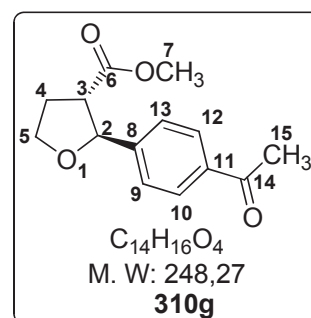
IR: ν (cm⁻¹) = 2953.8; 2881.0; 1719.1; 1612.6; 1435.6; 1274.7

 ⇒ Methyl 2-(4-acetylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310g

Yield: 64%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** white solid, **Mp** = 26-27°C; **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.20, **de** = 86%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26-2.35 (2H, m, H-4); 2.57 (3H, s, H-15); 2.94 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.72 (3H, s, H-7); 4.05 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.16 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.09 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.44 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-9, 13); 7.92 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-10, 12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.7 (C-15); 30.7 (C-4); 52.3 (C-3); 52.3 (C-7); 68.7 (C-5); 82.7 (C-2); 125.9 (C-9, 13); 128.7 (C-10, 12); 136.7 (C-11); 146.9 (C-8); 173.5 (C-6); 197.8 (C-14);



HR-MS (EI): MH⁺, found: 249.1123; calcd.: 249.1127

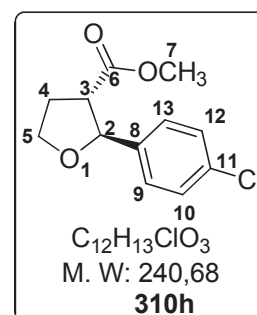
IR: ν (cm⁻¹) = 2955.6; 1733.1; 1681.9; 1608.7; 1359.4; 1266.3; 1240.8

 ⇒ Methyl 2-(4-chlorophenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310h

Yield: 71%, **Base:** KOH; **Time:** 35min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.35, **de** = 100%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.27-2.35 (2H, m, H-4); 2.91 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.72 (3H, s, H-7); 4.03 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.15 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.01 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.30 (4H, s, H-9, 10, 12, 13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.1 (C-4); 52.7 (C-3); 52.8 (C-7); 68.9 (C-5); 83.1 (C-2); 127.7 (C-10, 12); 129.1 (C-9, 13); 133.0 (C-11); 140.4 (C-8); 174.0 (C-6).



HR-MS (EI): M⁺, found: 240.0549; calcd.: 240.0553

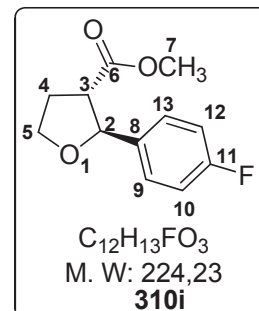
IR: ν (cm⁻¹) = 2953.2; 2876.2; 1731.9; 1625.7; 1493.1; 1169.7; 1014.5

⇒ Methyl 2-(4-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310i

Yield: 70%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** oil, **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.33, **de** = 86%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26-2.33 (2H, m, H-4); 2.90 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, H-3); 3.69 (3H, s, H-7); 4.00 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.12 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 4.99 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.00 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-10, 12); 7.31 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, H-9, 13).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 31.1 (C-4); 52.5 (C-3); 52.7 (C-7); 68.7 (C-5); 83.1 (C-2); 115.7 (d, *J* = 86.1 Hz, C-10, 12); 127.6 (d, *J* = 32.3 Hz, C-9, 13); 137.3 (C-8); 162.8 (d, *J* = 977.3 Hz, C-11); 174.0 (C-6).



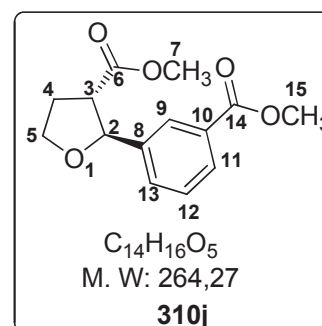
HR-MS (CI): MH⁺, found: 225.0924; calcd.: 225.0927

⇒ Methyl 2-[3-(methoxycarbonyl)phenyl]tetrahydrofuran-3-carboxylate 310j

Yield: 71%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** oil; **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.22, **de** = 90%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.28-2.34 (2H, m, H-4); 2.97 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.72 (3H, s, H-7); 3.91 (3H, s, H-15); 4.07 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.19 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 7.2 Hz, H-5b); 5.09 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.41 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-12), 7.55 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-13), 7.96 (1H, dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H-11), 8.04 (1H, t, *J* = 1.7 Hz, H-9)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.7 (C-4); 52.2 (C-3); 52.3 (C-7); 52.3 (C-15); 68.6 (C-5); 82.9 (C-2); 127.0 (C-11); 128.7 (C-9); 129.1 (C-12); 130.5 (C-10); 130.5 (C-13); 142.0 (C-8); 167.0 (C-14); 174.0 (C-6).



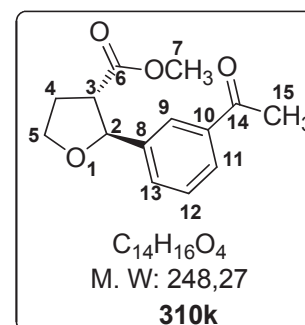
HR-MS (CI): MH⁺, found: 265.1073; calcd.: 265.1076

⇒ Methyl 2-(2-acetylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 310k

Yield: 65%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** oil; **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.11, **de** = 89%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.27-2.38 (2H, m, H-4); 2.59 (3H, s, H-15); 2.95 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.71 (3H, s, H-7); 4.04 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.18 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.08 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.43 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H-12), 7.55 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-13), 7.86 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-11), 7.95 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, H-9)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.1 (C-15); 31.0 (C-4); 52.58 (C-3); 52.60 (C-7); 68.9 (C-5); 83.2 (C-2); 126.0 (C-11); 128.2 (C-12); 129.2 (C-9); 131.0 (C-13); 137.8 (C-10); 142.4 (C-8); 173.9 (C-6); 197.4 (C-14).



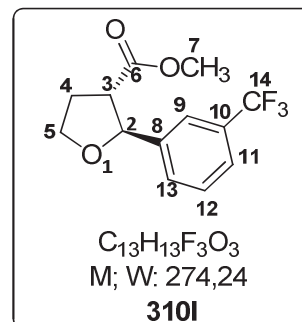
HR-MS (CI): MH⁺, found: 249.1127; calcd.: 249.1127

⇒ Methyl 2-(4-trifluorophenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate **310l**

Yield: 86%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O; **Time:** 35min; **Appearance:** oil; **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.33, **de** = 89%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.31-2.40 (2H, m, H-4); 2.97 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.76 (3H, s, H-7); 4.08 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.21 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.12 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.45-7.57 (3H, m, H-9, 10, 11), 7.66 (1H, s, H-9)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.8 (C-4); 52.4 (C-3); 52.5 (C-7); 68.7 (C-5); 82.7 (C-2); 122.7 (q, *J* = 15.0 Hz, C-11); 124.7 (q, *J* = 15.0 Hz, C-13); 129.1 (C-9); 129.4 (q, *J* = 5.4 Hz, C-10); 142.7 (C-8); 173.6 (C-6).



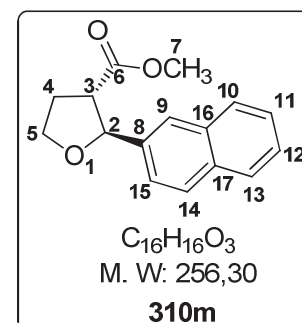
HR-MS (CI): MH⁺, found: 275.0892; calcd.: 275.0895

 ⇒ Methyl 2-naphthalentetrahydrofuran-3-carboxylate **310m**

Yield: 59%, **Base:** KOH; **Time:** 35min; **Appearance:** oil; **TLC** (90/10 PE/AE): **R_f** = 0.39, **de** = 85%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.28-2.35 (2H, m, H-4); 3.08 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-3); 3.72 (3H, s, H-7); 4.12 (1H, ddd, *J* = 6.1, 7.2, 8.6 Hz, H-5a); 4.25 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 8.6 Hz, H-5b); 5.26 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 7.45-7.49 (4H, m, H-9, 11, 12, 15), 7.83-7.85 (3H, m, H-10, 13, 14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 30.9 (C-4); 52.26 (C-3); 52.32 (C-7); 68.7 (C-5); 83.6 (C-2); 123.7 (C-15); 124.8 (C-9); 126.0 (C-11); 126.3 (C-12); 127.8 (C-13); 128.1 (C-10); 128.5 (C-14); 138.8 (C-16); 150.8 (C-17); 162.4 (C-8); 174.0 (C-6).

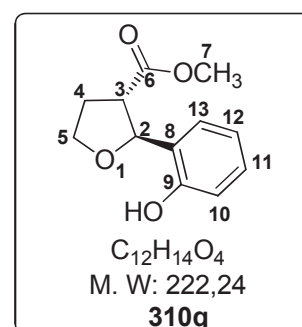


HR-MS (CI): MH⁺, found: 257.1176; calcd.: 257.1178

 ⇒ Methyl 2-(2-hydroxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate **310q**

Yield: 10%, **Base:** Ba(OH)₂·8H₂O ; **Time:** 35min; **Appearance:** oil; **TLC** (80/20 PE/AE): **R_f** = 0.27, **de** = 100%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.32-2.42 (2H, m, H-4); 3.12-3.16 (1H, m, H-3); 3.73 (3H, s, H-7); 4.02-4.06 (1H, m, H-5a); 4.19-4.24 (1H, m, H-5b); 5.18 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2), 6.82-6.89 (2H, m, H-10, 12), 7.03-7.08 (1H, s, H-13), 7.16-7.22 (1H, m, H-11), 8.00 (1H, br s, OH).



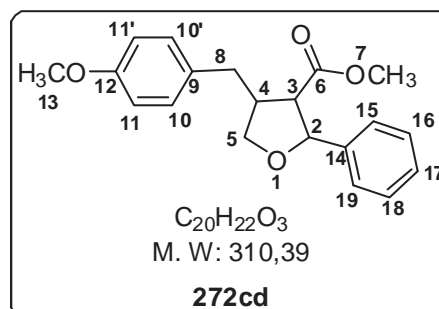
7 General procedure for the preparation of trisubstituted tetrahydrofuran (272)

5 mol% of rhodium complex [Rh(cod)Cl]₂ and 5 mol% of dppb in dioxane (2 mL) were dissolved in microwave vial. Then, water (0.20 mL), 1 equivalent of base (KOH for **272a** or Ba(OH)₂·8H₂O for the others), 1 equivalent of **278** and 2 equivalent of boronic acid were added successively. The vial was sealed and irradiated for 35 minutes under microwave at 130°C or 150°C for **272a**.

⇒ Methyl 4-(4-methoxybenzyl)-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 272cd

Yield: 81%, **Appearance:** yellow oil; **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.44$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.51 (1H, dd, $J = 13.7$, 10.5 Hz, H-8a); 2.70 (1H, dd, $J = 13.7$, 5.1 Hz, H-8b); 2.77-2.89 (1H, m, H-4); 3.03 (1H, dd, $J = 8.4$, 7.2 Hz, H-3); 3.62 (3H, s, H-7); 3.71 (1H, s, H-13); 3.75 (1H, dd, $J = 8.4$, 6.9 Hz, H-5a); 4.02 (1H, dd, $J = 8.4$, 6.3 Hz, H-5b); 5.24 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, H-2); 6.75 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-11, 11'); 7.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-10, 10'); 7.02-7.27 (5H, m, H-15, 16, 17, 18, 19.)



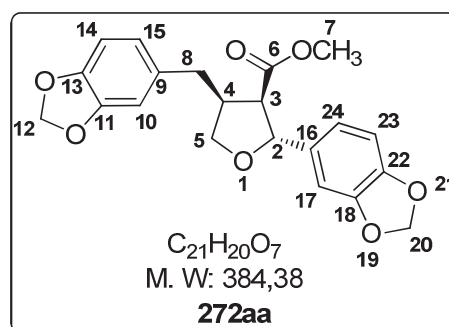
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.9 (C-8); 44.3 (C-4); 51.9 (C-7); 55.4 (C-13); 56.1 (C-3); 73.2 (C-5); 82.5 (C-2); 114.1 (C-11, 11'); 125.8 (C-16, 18); 127.8 (C-17); 128.6 (C-13, 15); 129.7 (C-10, 10'); 131.6 (C-9); 142.0 (C-14); 158.3 (C-12); 172.6 (C-6).

HR-MS (CI): MH^+ , found: 327.1595; calcd.: 327.1596

 ⇒ Methyl 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) tetrahydrofuran-3-carboxylate 272aa

Yield: 57%, **Appearance:** tan oil; **TLC** (90/10 PE/AE): $R_f = 0.20$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.53 (1H, dd, $J = 13.7$, 10.5 Hz, H-8a); 2.73 (1H, dd, $J = 13.8$, 5.1 Hz, H-8b); 2.80-2.90 (1H, m, H-4); 3.05 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.9 Hz, H-3); 3.70 (3H, s, H-7); 3.78 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.2 Hz, H-5a); 4.07 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.2 Hz, H-5b); 5.20 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, H-2); 5.93 (2H, s, H-12); 5.94 (2H, s, H-17); 6.61 (1H, dd, $J = 7.8$, 1.8 Hz, H-15); 6.65 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-10); 6.74 (2H, dd, $J = 6.9$, 1.8 Hz, H-23, 24); 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-14); 6.83 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-17).



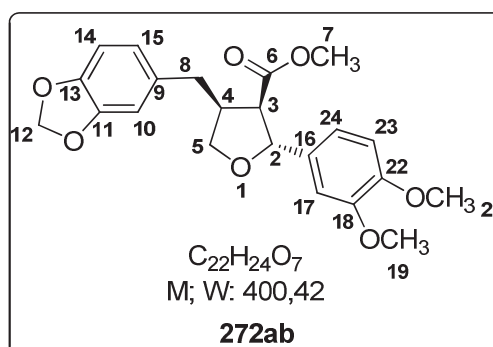
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.8 (C-8); 44.5 (C-4); 52.2 (C-3); 56.4 (C-7); 73.3 (C-5); 82.7 (C-2); 101.3 (C-12); 101.4 (C-20); 106.7 (C-23); 108.6 (C-14); 108.7 (C-10); 109.4 (C-17); 119.6 (C-24); 122.0 (C-15); 133.6 (C-9); 136.0 (C-17); 146.8 (C-22); 147.5 (C-13); 148.2 (C-18); 148.2 (C-11); 172.8 (C-6).

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 423.1416; calcd.: 423.1420

 ⇒ Methyl 4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 272ab

Yield: 59%, **Appearance:** tan oil; **TLC** (80/20 PE/AE): $R_f = 0.14$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.54 (1H, dd, $J = 13.8$, 10.5 Hz, H-8a); 2.74 (1H, dd, $J = 13.8$, 5.1 Hz, H-8b); 2.84-2.92 (1H, m, H-4); 3.08 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.9 Hz, H-3); 3.69 (3H, s, H-7); 3.78 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.4 Hz, H-5a); 3.86 (3H, s, H-19); 3.87 (3H, s, H-20); 4.08 (1H, dd, $J =$



8.7, 6.4 Hz, H-5b); 5.23 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2); 5.91 (2H, s, H-12); 6.63 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, H-15); 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-10); 6.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-23); 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-24); 6.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-14); 6.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-17).

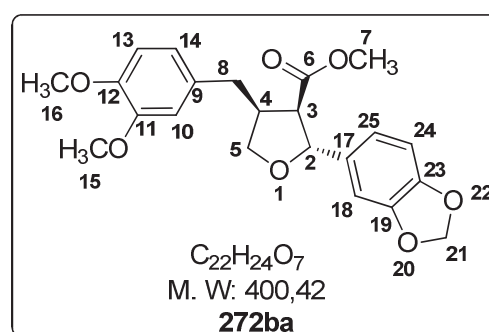
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.5 (C-8); 44.5 (C-4); 52.2 (C-3); 56.3 (C-19); 56.3 (C-21); 56.4 (C-7); 73.3 (C-5); 82.7 (C-2); 101.3 (C-12); 108.7 (C-23); 109.3 (C-17); 109.4 (C-14); 110.8 (C-10); 118.5 (C-24); 122.0 (C-15); 133.6 (C-9); 134.4 (C-16); 146.5 (C-13); 148.2 (C-22); 149.0 (C-11); 149.4 (C-18); 172.9 (C-6).

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 423.1419; calcd.: 423.1420

⇒ Methyl 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzyl) tetrahydrofuran-3-carboxylate
272ba

Yield: 57%, Appearance: tan oil; TLC (80/20 PE/AE): $R_f = 0.26$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.56 (1H, dd, $J = 13.8, 10.4$ Hz, H-8a); 2.77 (1H, dd, $J = 13.8, 5.1$ Hz, H-8b); 2.84-2.97 (1H, m, H-4); 3.07 (1H, dd, $J = 8.7, 6.9$ Hz, H-3); 3.70 (3H, s, H-7); 3.80 (1H, dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, H-5a); 3.86 (3H, s, H-15); 3.87 (3H, s, H-16); 4.07 (1H, dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, H-5b); 5.22 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2); 5.93 (2H, s, H-21); 6.68 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-14); 6.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-10); 6.77 (2H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, H-24, 25); 6.80 (2H, m, H-13, 18).



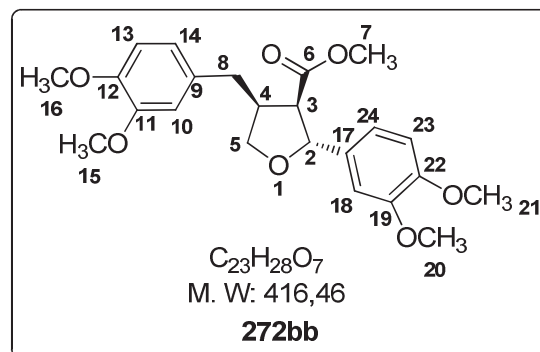
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.7 (C-8); 44.5 (C-4); 52.2 (C-3); 56.3 (C-7); 56.5 (C-15); 56.6 (C-16); 73.4 (C-5); 82.7 (C-2); 101.4 (C-21); 106.7 (C-24); 108.6 (C-18); 111.7 (C-13); 112.3 (C-10); 119.6 (C-25); 121.0 (C-14); 132.4 (C-9); 136.0 (C-17); 147.5 (C-23); 148.0 (C-12); 148.2 (C-19); 149.3 (C-11); 172.8 (C-6).

HR-MS (CI): MH^+ , found: 401.1601; calcd.: 401.1600

⇒ Methyl 4-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate
272bb

Yield: 58%, Appearance: tan oil; TLC (60/40 PE/AE): $R_f = 0.14$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.57 (1H, dd, $J = 13.8, 10.5$ Hz, H-8a); 2.81 (1H, dd, $J = 13.8, 5.1$ Hz, H-8b); 2.86-2.99 (1H, m, H-4); 3.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.9$ Hz, H-3); 3.70 (3H, s, H-7); 3.80 (1H, dd, $J = 8.9, 6.8$ Hz, H-5a); 3.86 (6H, s, H-15, 16); 3.87 (3H, s, H-20); 3.88 (3H, s, H-21); 4.10 (1H, dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, H-5b); 5.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-2); 6.69-6.73 (2H, m, H-10, 14); 6.81 (2H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-23, 24); 6.85-6.89 (2H, m, H-18, 13).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 34.8 (C-8) ; 44.5 (C-4) ; 52.2 (C-3) ; 56.3 (C-7, 15, 16, 20, 21) ; 73.4 (C-5) ; 82.7 (C-2) ; 109.3 (C-18) ; 111.5 (C-23) ; 111.7 (C-13) ; 112.3 (C-10) ; 118.4 (C-24) ; 121.0 (C-14) ; 132.4 (C-9) ; 134.4 (C-17) ; 148.0 (C-22) ; 149.0 (C-12) ; 149.3 (C-19) ; 149.4 (C-11) ; 172.9 (C-6).

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 439.1733; calcd.: 439.1733

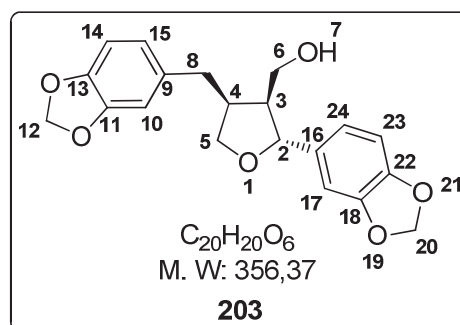
8 General procedure for the reduction of ester to alcohol (283)

At 0°C , Lithium aluminium hydride was suspended in diethyl ether. Then, a solution of furan **272** in diethyl ether was added dropwise *via* a cannula to the previous suspension. The mixture was left an hour and diluted with ether and quenched with water. The precipitate formed was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash chromatography.

\Rightarrow (\pm)-dihydrosesamin **203**

Yield: 95%, Appearance: tan oil; TLC (70/30 PE/AE): $R_f = 0.14$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.56 (1H, br s, H-7); 2.36 (1H, qu, $J = 6.9$ Hz, H-3); 2.56 (1H, dd, $J = 13.2, 10.5$ Hz, H-8a); 2.66-2.78 (1H, m, H-4); 2.90 (1H, dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, H-8b); 3.74 (1H, dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, H-5a); 3.78 (1H, dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, H-6a); 3.91 (1H, dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, H-6b); 4.07 (1H, dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, H-5b); 4.81 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-2); 5.95 (2H, s, H-12); 5.96 (2H, s, H-20); 6.67 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, H-15); 6.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-10); 6.76 (2H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, H-23, 24); 6.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-14); 6.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-17)

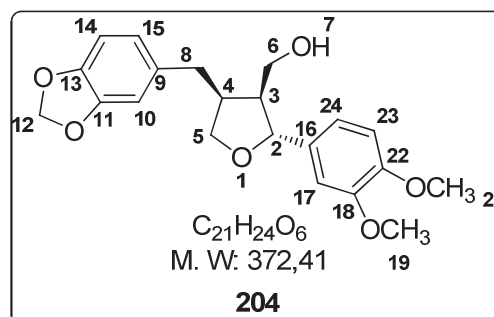


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.7 (C-8) ; 42.7 (C-4) ; 53.0 (C-3) ; 61.3 (C-6) ; 73.3 (C-5) ; 83.3 (C-2) ; 101.3 (C-12) ; 101.4 (C-20) ; 106.7 (C-17) ; 108.5 (C-14) ; 108.7 (C-10) ; 109.4 (C-23) ; 109.3 (C-10) ; 119.5 (C-24) ; 121.8 (C-15) ; 134.6 (C-9) ; 137.5 (C-16) ; 146.3 (C-22) ; 147.3 (C-13) ; 148.17 (C-18) ; 148.24 (C-11)

\Rightarrow (\pm)-sanshodiol methyl ether **204**

Yield: 97%, Appearance: tan oil; TLC (60/40 PE/AE): $R_f = 0.15$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55 (1H, br s, H-7); 2.40 (1H, qu, $J = 6.9$ Hz, H-3); 2.55 (1H, dd, $J = 13.2, 10.5$ Hz, H-8a); 2.66-2.78 (1H, m, H-4); 2.89 (1H, dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, H-8b); 3.73 (1H, dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, H-5a); 3.77 (1H, dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, H-6a); 3.87 (3H, s, H-19); 3.88 (3H, s, H-21); 3.91 (1H, dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, H-6b); 4.06 (1H, dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, H-5b); 4.82 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-2); 5.93 (2H, s, H-12); 6.64 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, H-15); 6.69 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-10); 6.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-23); 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-24); 6.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-14); 6.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-17).



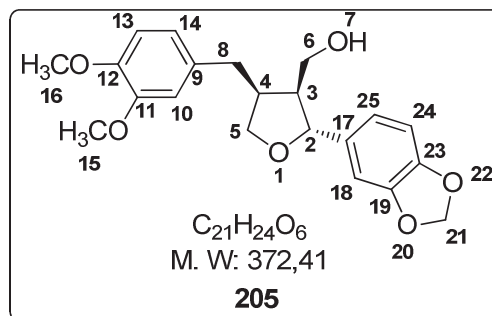
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.8 (C-8); 42.8 (C-4); 52.8 (C-3); 56.30 (C-19); 56.34 (C-21); 61.4 (C-6); 73.3 (C-5); 83.2 (C-2); 101.3 (C-12); 108.7 (C-14); 109.3 (C-17); 109.3 (C-10); 111.4 (C-23); 118.4 (C-24); 121.8 (C-15); 134.6 (C-9); 135.8 (C-16); 146.3 (C-13); 148.2 (C-22); 148.8 (C-11); 148.5 (C-18)

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 395.1470; calcd.: 395.1471

\Rightarrow (±)-acuminatin methyl ether 205

Yield: 94%, Appearance: tan oil; TLC (50/50 PE/AE): R_f = 0.23

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (1H, br s, H-7); 2.38 (1H, qu, J = 6.9 Hz, H-3); 2.56 (1H, dd, J = 13.2, 10.5 Hz, H-8a); 2.68-2.80 (1H, m, H-4); 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz, H-8b); 3.75 (1H, dd, J = 8.4, 6.3 Hz, H-5a); 3.78 (1H, dd, J = 10.8, 6.6 Hz, H-6a); 3.86 (3H, s, H-15); 3.87 (3H, s, H-16); 3.91 (1H, dd, J = 10.8, 6.6 Hz, H-6b); 4.05 (1H, dd, J = 8.4, 6.6 Hz, H-5b); 4.79 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-2); 5.94 (2H, s, H-21); 6.71 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-10); 6.73 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz, H-14); 6.78 (2H, 2d, J = 6.3 Hz, H-24, 25); 6.79 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-13); 6.84 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-18).



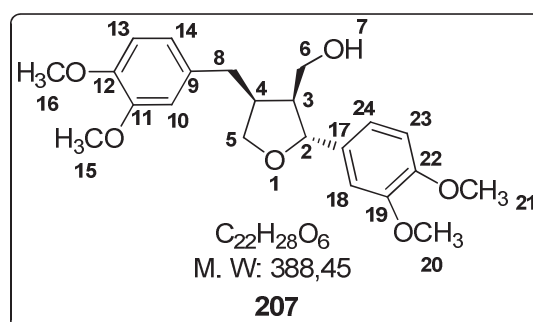
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.6 (C-8); 42.8 (C-4); 53.18 (C-3); 56.29 (C-15); 56.31 (C-16); 61.3 (C-6); 73.4 (C-5); 83.2 (C-2); 101.4 (C-21); 106.7 (C-18); 108.5 (C-24); 111.7 (C-13); 112.3 (C-10); 119.5 (C-25); 120.9 (C-14); 133.3 (C-9); 137.4 (C-17); 147.3 (C-23); 147.9 (C-12); 148.3 (C-19); 149.4 (C-11).

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 395.1471; calcd.: 395.1572

\Rightarrow (±)-lariciresinol dimethyl ether 207

Yield: 97%, Appearance: tan oil; TLC (60/40 PE/AE): R_f = 0.13

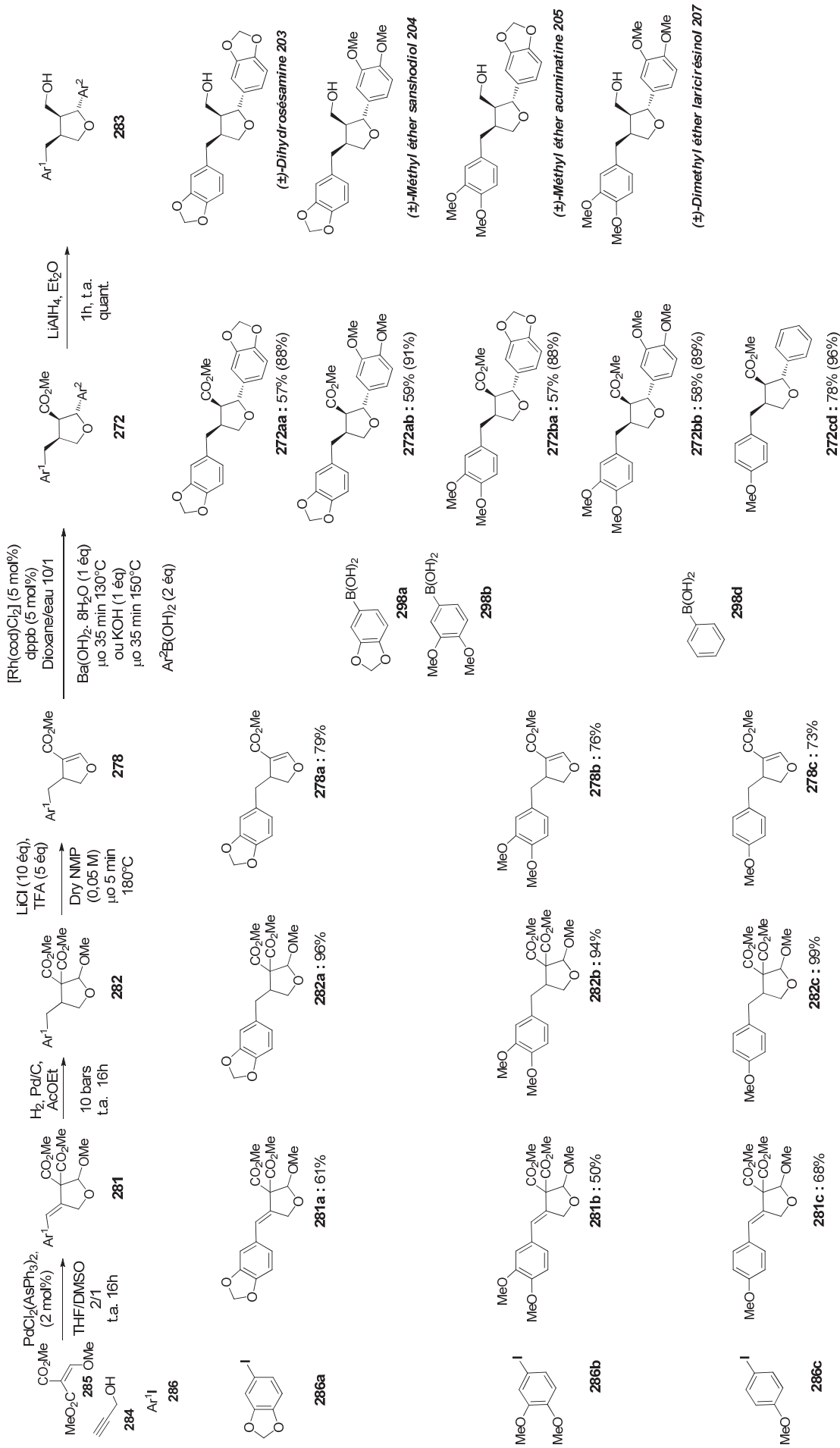
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60 (1H, br s, H-7); 2.43 (1H, qu, J = 6.9 Hz, H-3); 2.57 (1H, dd, J = 13.2, 10.5 Hz, H-8a); 2.82-2.70 (1H, m, H-4); 2.90 (1H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz, H-8b); 3.76 (1H, dd, J = 8.4, 6.3 Hz, H-5a); 3.79 (1H, dd, J = 10.8, 6.6 Hz, H-6a); 3.86 (3H, s, H-15); 3.87 (3H, s, H-16); 3.87 (3H, s, H-20); 3.88 (3H, s, H-21); 3.93 (1H, dd, J = 10.8, 6.6 Hz, H-6b); 4.07 (1H, dd, J = 8.4, 6.6 Hz, H-5b); 4.82 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-2); 6.74 (2H, s+d, J = 8.4 Hz, H-10, 14); 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-13); 6.84 (2H, 2d, J = 8.3 Hz, H-23, 24); 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-18).



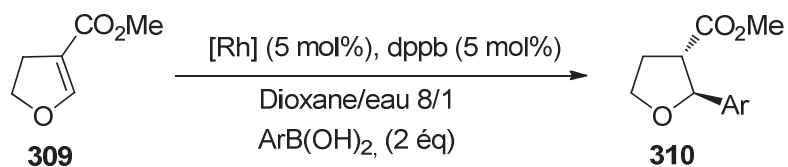
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 33.7 (C-8); 42.8 (C-4); 53.0 (C-3); 56.30 (C-15, 16); 56.34 (C-20, 21); 61.4 (C-6); 73.4 (C-5); 83.2 (C-2); 109.4 (C-18); 111.4 (C-13); 111.7 (C-23); 112.3 (C-10); 118.4 (C-24); 120.9 (C-14); 133.4 (C-9); 135.8 (C-17); 147.9 (C-12); 148.8 (C-22); 149.4 (C-11); 149.5 (C-19).

HR-MS (ESI): MNa^+ , found: 411.1783; calcd.: 411.1783

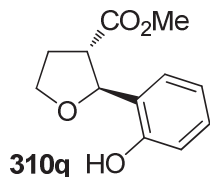
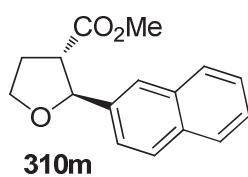
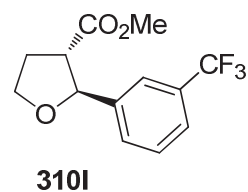
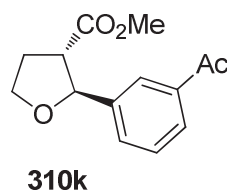
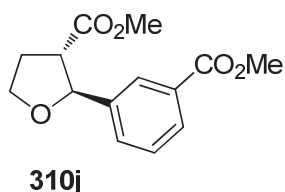
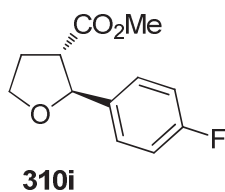
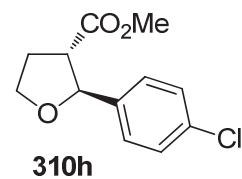
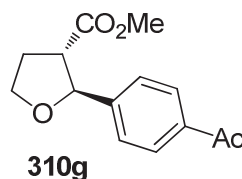
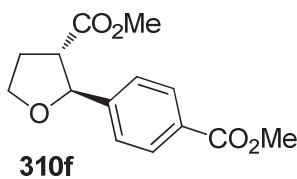
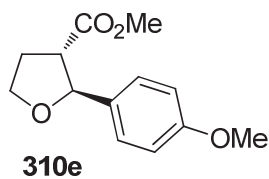
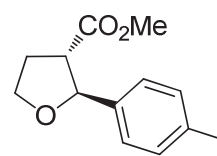
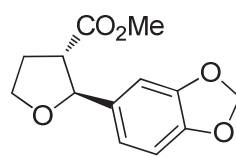
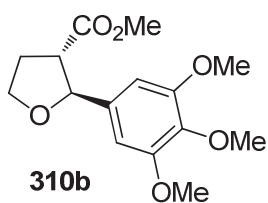
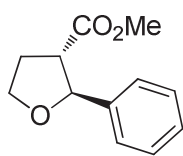
Récapitulatif de la nouvelle synthèse totale de lignanes naturels



Récapitulatif de l'addition 1,4 sur le substrat modèle

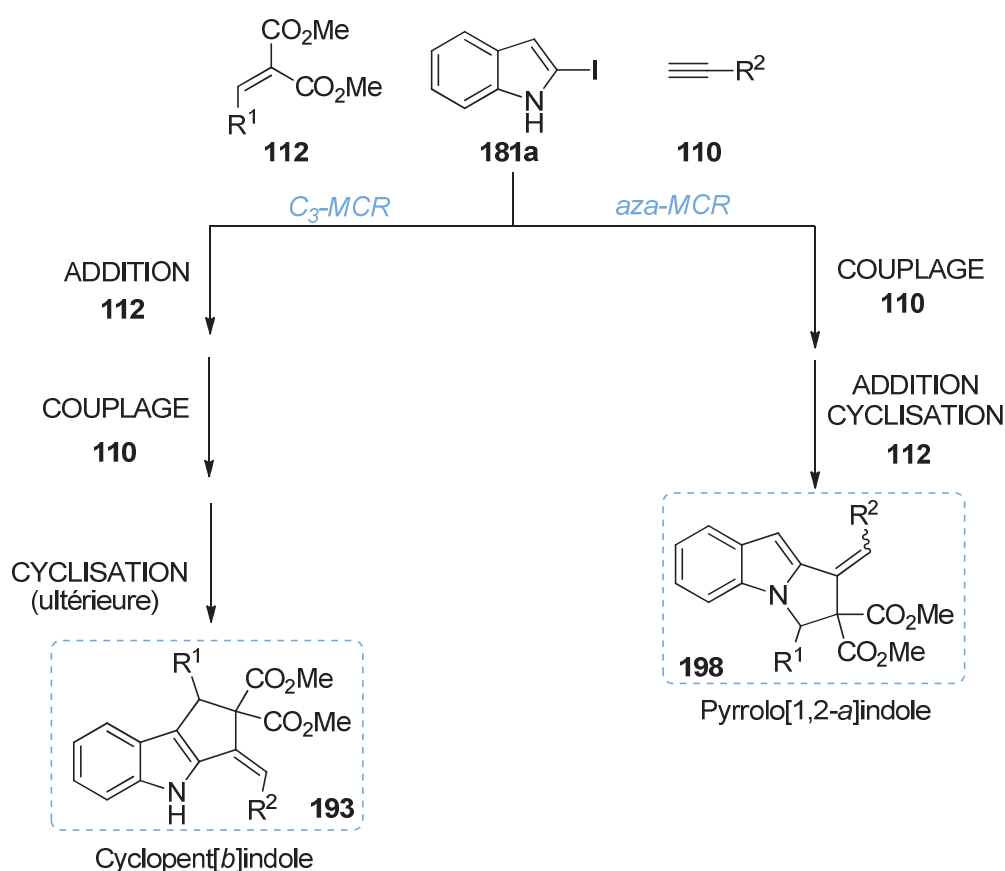


A : KOH (1 \acute{e}q), μo 35 min, 150°C
B : Ba(OH) \cdot 8H $_2$ O, μo 35 min, 130°C

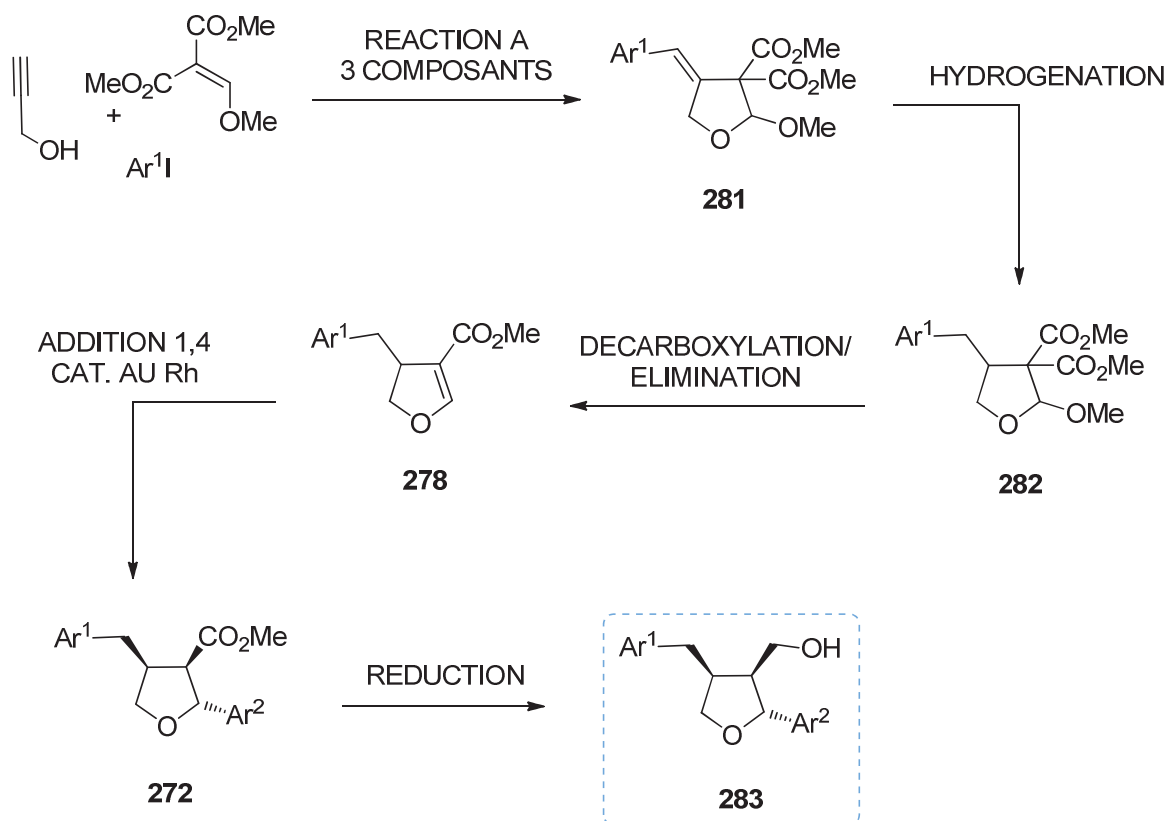


Conclusion générale

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons développé une nouvelle réaction multicomposants impliquant le 2-iodoindole **181a**, un alcyne vrai **110** et un accepteur de Michael **112** permettant l'accès à des composés tricycliques polyfonctionnalisés. En déterminant l'ordre d'ajout des réactifs dans le milieu, nous pouvons accéder rapidement à deux familles de composés : les cyclopent[*b*]indoles et les pyrrolo[1,2-*a*]indoles.



Dans la seconde partie, nous avons décrit une nouvelle synthèse totale de quatre lignanes trisubstitués contenant trois centres stéréogènes contigus. Cette synthèse est courte puisqu'elle n'est constituée que de cinq étapes, une réaction à trois composants palladocatalysée suivi d'une étape d'hydrogénation, puis une décarboxylation-élimination de type Krapcho, une addition 1,4 catalysée par le rhodium suivie d'une réduction. L'enjeu central de cette synthèse a été la mise au point de l'addition conjuguée d'un composé organométallique sur **278** donnant l'accès très majoritairement aux isomères 2,3-*trans*, 3,4-*cis* des composés **272**.



Références bibliographiques

1. Sundberg, R. J.; Ed. *Indoles*. 1996.
2. Baeyer, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 295-313.
3. Van Order, R. B.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69-96.
4. Joule, J. A.; Smith, G.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd edn. Chapman & Hall, London: 1995; p 8 et p 301-320.
5. Milcent, R.; Chau, F. *Chimie Organique Hétérocyclique*. EDP Sciences: 2003; p 8 et p 354-409.
6. Eicher, T.; Haputmann, S.; Suschitzky, H. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd edn. Wiley: 2003; p 99 -111.
7. Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
8. Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632-635.
9. Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 1-61.
10. Garnick, R. L.; Levery, S. B.; Le Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1226-1229 et références citées.
11. Dujardin, G.; Poirier, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 900-909.
12. Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047-1048.
13. Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1256-1265.
14. Manabe, K.; Aoyama, N.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 174-176.
15. Jafarpour, M.; Rezaeifard, A.; Aliabadi, M. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 94-99.
16. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Nowrouzi, F. *Chem. Commun.* **2005**, 789-791.
17. Babu, K. S.; Rao, V. R. S.; Sunitha, P.; Babu, S. S.; Rao, J. M. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1784-1791.
18. Gu, Y.; Ogawa, C.; Kobayashi, J.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7217-7220.
19. Gu, Y.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 175-178.
20. Hagiwara, H.; Sekifuji, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Quanxi, B.; Qiao, K.; Yokoyama, C. *Synlett* **2008**, 608-610.
21. Wu, P.; Wan, Y.; Cai, J. *Synlett* **2008**, 1193-1198.
22. Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165-2169.
23. Miyamoto, H.; Okawa, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1805-1808.
24. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700-3704.
25. Huang, Z.-H.; Zou, J.-P.; Jiang, W.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7965-7968.
26. Xu, R.; Ding, J. C.; Chen, X. A.; Liu, M. C.; Wu, H. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 676-679.
27. Maiti, G.; Kundu, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2309-2316.
28. Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Ayazi-Nasrabadi, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 264-268.
29. Li, Z.; Shi, Z.; He, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049-5054.
30. Nayak, S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1307-1315.
31. Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7001-7005.
32. Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4172-4177.
33. Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebti, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 39-42.
34. Tahir, R.; Banert, K.; Sebti, S. *Appl. Catal., A* **2006**, *315*, 147-149.
35. Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594-4597.
36. Zhan, Z.-P.; Yang, R.-F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859-3862.
37. Zhan, Z.-P.; Lang, K. *Synlett* **2005**, 1551-1554.
38. Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* **1998**, 975-976.

39. Bandini, M.; Fagioli, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Synthesis* **2003**, 397-402.
40. Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7126-7129.
41. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T. *Synthesis* **2004**, 106-110.
42. Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115-5119.
43. Lin, Y.-D.; Kao, J.-Q.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5195-5198.
44. Sun, L.; Gao, C.; Zhou, W.; Wei, Y. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2008**, *47B*, 481-484.
45. Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.
46. Cavdar, H.; Saracoglu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401-2405.
47. Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Synlett* **2003**, 2377-2379.
48. Banik, B. K.; Fernandez, M.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2479-2482.
49. Li, W.-J.; Lin, X.-F.; Wang, J.; Li, G.-L.; Wang, Y.-G. *Synlett* **2005**, 2003-2006.
50. Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Choudary, B. M.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 867-872.
51. Zhou, W.; Li, L.; Xu, L.-W.; Qiu, H.-Y.; Lai, G.-Q.; Xia, C.-G.; Castanet, A.-S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1638-1645.
52. Ji, S.-J.; Wang, S.-Y. *Synlett* **2003**, 2074-2076.
53. Ismail, N. S. M.; El Dine, R. S.; Hattori, M.; Takahashi, K.; Ihara, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7877-7887.
54. Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941-1944.
55. Bandini, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Synthesis* **2002**, 1110-1114.
56. Lin, C.; Hsu, J.; Sastry, M. N. V.; Fang, H.; Tu, Z.; Liu, J.-T.; Ching-Fa, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11751-11757.
57. Ye, M.-C.; Yang, Y.-Y.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ma, Z.; Qin, W.-M. *Synlett* **2006**, 1240-1244.
58. Gao, K.; Wu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2251-2254.
59. Li, J.-T.; Lin, Z.-P. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 265-268.
60. Iqbal, Z.; Jackson, A. H.; Rao, K. R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2577-2580.
61. Singh, D.; Singh, P.; Samant, S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1265-1271.
62. Chen, W.-Y.; Li, X.-S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2014-2021.
63. Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K.; Reddy, K. R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 340-345.
64. Kusurkar, R.; Alkobati, N.; Gokule, A.; Chaudhari, P.; Waghchaure, P. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1075-1081.
65. Murugan, R.; Karthikeyan, M.; Perumal, P. T.; Reddy, B. S. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12275-12281.
66. Azizi, N.; Arynasab, F.; Saidi, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4275-4277.
67. Bandini, M.; Fagioli, M.; Umani-Ronchi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 545-548.
68. Lopez-Alvarado, P.; Alonso, M. A.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7971-7974.
69. Ghorbani-Vaghei, R.; Veisi, H. *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 385-392.
70. Krawczyk, H.; Sliwinski, M. *Synthesis* **2002**, 1351-1354.
71. Couthon-Gourves, H.; Simon, G.; Haelters, J.-P.; Corbel, B. *Synthesis* **2006**, 81-88.
72. An, L.-T.; Zou, J.-P.; Zhang, L.-L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4297-4300.
73. Damodiran, M.; Kumar, R. S.; Sivakumar, P. M.; Doble, M.; Perumal, P. T. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 65-73.
74. Ekbote, S. S.; Panda, A. G.; Bhor, M. D.; Bhanage, B. M. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1569-1573.
75. Ji, S.-J.; Wang, S.-Y. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 339-343.
76. Zeng, X.-F.; Ji, S.-J.; Shen, S.-S. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1777-1780.
77. An, L.; Zhang, L.; Zou, J. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 2223-2228.
78. Habib, P. M.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7005-7007.
79. Moran, J.; Suen, T.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 676-679.
80. Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608-9644.

81. Jensen, K. B.; Thorbaug, J.; Hazell, R. G.; Joergensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 160-163.
82. Zhuang, W.; Hansen, T.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 347-348.
83. Jorgensen, K. A. *Synthesis* **2003**, 1117-1125.
84. Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 432-433.
85. Zhou, J.; Ye, M.-C.; Tang, Y. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 301-304.
86. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154-4155.
87. Yamazaki, S.; Iwata, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 739-743.
88. Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309-1320.
89. Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030-9031.
90. Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102.
91. Schaetz, A.; Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7259-7265.
92. Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601-2604.
93. Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285-3287.
94. Liu, Y.; Shang, D.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2055-2058.
95. Guo, F.; Lai, G.; Xiong, S.; Wang, S.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6438-6441.
96. Terrasson, V.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635-2655.
97. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
98. Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816-821.
99. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403-1405.
100. Hong, L.; Wang, L.; Chen, C.; Zhang, B.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 772-778.
101. Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018.
102. Enders, D.; Narine, A. A.; Toulgoat, F.; Bisschops, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661-5665.
103. Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Moreth, S. A.; Bolte, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 593-596.
104. Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.
105. Hong, L.; Sun, W.; Liu, C.; Wang, L.; Wong, K.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11105-11108.
106. Tian, T.; Pei, B.-J.; Li, Q.-H.; He, H.; Chen, L.-Y.; Zhou, X.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *Synlett* **2009**, 2115-2118.
107. Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847-1850.
108. Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759-1772.
109. Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 111-114.
110. Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson, H. W., Jr.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3066-3068.
111. Hong, L.; Sun, W.; Liu, C.; Wang, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 440-444.
112. Enders, D.; Wang, C.; Raabe, G. *Synthesis* **2009**, 4119-4124.
113. Qiu, G.; Ding, Q.; Peng, Y.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4391-4394.
114. Bandini, M.; Eichholzer, A.; Monari, M.; Piccinelli, F.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2917-2920.
115. Lee, H. S.; Kim, S. H.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7183-7190.
116. Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2006**, *63*, 904-909.
117. Zhu, J.; Bienaymé, H.; Eds. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim: 2005.
118. Monteiro, N.; Balme, G. Réactions multicomposants et organométalliques. *Technique de l'ingénieur* 10 févr. 2010.
119. Fournet, G.; Balme, G.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4533-4536.
120. Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Handb. Organopalladium Chem. Org. Synth.* **2002**, *2*, 2245-2265.

121. Balme, G.; Bouyssi, D.; Lomberget, T.; Monteiro, N. *Synthesis* **2003**, 2115-2134.
122. Martinon, L.; Azoulay, S.; Monteiro, N.; Kundig, E. P.; Balme, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3831-3836.
123. Cavicchioli, M.; Sixdenier, E.; Derrey, A.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1763-1766.
124. Bottex, M.; Cavicchioli, M.; Hartmann, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 175-179.
125. Garcon, S.; Vassiliou, S.; Cavicchioli, M.; Hartmann, B.; Monteiro, N.; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4069-4073.
126. Azoulay, S.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9311-9314.
127. Coia, N.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3158-3165.
128. Rappoport, Z. *The Chemistry of Enamines*. J. Wiley, Chichester, UK ed.; 1994.
129. Larock, R. L. *Comprehensive organic transformations : a guide to functional group preparation*. 2nd edn, Wiley-VCH, New York: 1999.
130. Barluenga, J.; Valdes, C. *Chem. Commun.* **2005**, 4891-4901 et références citées.
131. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
132. Janey, J. M. *Name React. Funct. Group Transform.* **2007**, 564-609.
133. Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067.
134. Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2005**, 973-986.
135. Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314-322.
136. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361.
137. Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131-209.
138. Hartwig, J. F. *Synlett* **2006**, 1283-1294.
139. Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104-14114.
140. Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
141. Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
142. Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.
143. Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729-7737.
144. Reddy, C. R. V.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4427-4430.
145. de Meijere, A.; Diederich, F.; Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, 2nd edn. 2004.
146. Lebedev, A. Y.; Izmer, V. V.; Kazyl'kin, D. N.; Beletskaya, I. P.; Voskoboynikov, A. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 623-626.
147. Willis, M. C.; Brace, G. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9085-9088.
148. Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2362-2363.
149. Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 494-507.
150. Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1400-1401.
151. Willis, M. C.; Chauhan, J.; Whittingham, W. G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3094-3095.
152. Ratovelomanana, V.; Hammoud, A.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1649-1650.
153. Theobald, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 101-105.
154. Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *ARKIVOC* **2004**, (VII), 208-222.
155. Diker, K.; De Maindreville, M. D.; Royer, D.; Le Provost, F.; Levy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7463-7467.
156. Turet, L.; Marko, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Touillaux, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591-6595.
157. Chataigner, I.; Piettre, S. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4159-4162.
158. Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1759-1762.
159. Boisbrun, M.; Kovacs-Kulyassa, A.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Toupet, L.; Laronze, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9771-9775.
160. Sun, C.; Ji, S.-J.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8987-8989.
161. Zhu, S.-L.; Ji, S.-J.; Zhao, K.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2578-2582.

162. Zhao, K.; Xu, X.-P.; Zhu, S.-L.; Shi, D.-Q.; Zhang, Y.; Ji, S.-J. *Synthesis* **2009**, 2697-2708.
163. Thirumurugan, P.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4145-4150.
164. Liu, H.; Domling, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898.
165. Wang, W.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Chem Commun* **2010**, *46*, 770-772.
166. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Yadav, N. N.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2815-2819.
167. Enders, D.; Wang, C.; Mukanova, M.; Greb, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2447-2449.
168. Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2159-2163.
169. Mewshaw, R. E.; Taylor, M. D.; Smith, A. B., III. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3449-3462 et références citées.
170. Bergman, J.; Venemalm, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2993-2994.
171. Campos, K. R.; Journet, M.; Lee, S.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 268-274.
172. Skibo, E. B.; Xing, C.; Dorr, R. T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3545-3562.
173. Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5378-5386 et références citées.
174. Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578-9579.
175. Schiffner, J. A.; Machotta, A. B.; Oestreich, M. *Synlett* **2008**, 2271-2274.
176. Schiffner, J. A.; Woeste, T. H.; Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 174-182.
177. Kerr, M. A.; Keddy, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5671-5675.
178. England, D. B.; Kuss, T. D. O.; Keddy, R. G.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4704-4709.
179. Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5378-5386.
180. Harvey, M. J.; Banwell, M. G.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4780-4783.
181. Orlemans, E. O. M.; Verboom, W.; Scheltinga, M. W.; Reinhoudt, D. N.; Lelieveld, P.; Fiebig, H. H.; Winterhalter, B. R.; Double, J. A.; Bibby, M. C. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1612-1620.
182. Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739-758.
183. Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P.; Augert, G.; Dupassieux, P.; Lenoir, P.; Peck, M. J.; Jasserand, D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669-685.
184. Wilson, R. M.; Thalji, R. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1745-1747.
185. Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 329-332.
186. Vepsalainen, J. J.; Auriola, S.; Tukiainen, M.; Ropponen, N.; Callaway, J. C. *Planta Med.* **2005**, *71*, 1053-1057.
187. Borah, H. N.; Deb, M. L.; Boruah, R. C.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3391-3393.
188. Manian, R. D. R. S.; Jayashankaran, J.; Raghunathan, R. *Synlett* **2007**, 874-880.
189. Caddick, S.; Aboutayab, K.; Jenkins, K.; West, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 675-682.
190. Shiue, J. S.; Fang, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1277-1278.
191. Bannasar, M. L.; Roca, T.; Ferrando, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 759-762.
192. Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 368-371.
193. Peters, R.; Waldmeier, P.; Joncour, A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 508-512.
194. Yavari, I.; Adib, M.; Sayahi, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1517-1519.
195. Gerard, J.; Hevesi, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 367-381.
196. Ishikura, M.; Ida, W.; Yanada, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1015-1024.
197. Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5413-5418.
198. Siebeneicher, H.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3042-3044.
199. Fuchibe, K.; Kaneko, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8070-8073.
200. Liu, J.; Shen, M.; Zhang, Y.; Li, G.; Khodabocus, A.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3573-3575.
201. Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4839-4842.
202. Coleman, R. S.; Chen, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1141-1144.

203. Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935-5938.
204. Bergman, J.; Venemalm, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497.
205. Bergman, J.; Eklund, N. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1439-1443.
206. Hirschmann, R.; Nicolaou, K. C.; Pietranico, S.; Leahy, E. M.; Salvino, J.; Arison, B.; Cichy, M. A.; Spoons, P. G.; Shakespeare, W. C.; Sprengeler, P. A.; Hamley, P.; B. Smith III, A.; Reisine, T.; Raynor, K.; Maechler, L.; Donaldson, C.; Vale, W.; Freidinger, R. M.; Cascieri, M. R.; Strader's, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550-12568.
207. Ketcha, D. M.; Lieurance, B. A.; Homan, D. F. J.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4350-4356.
208. Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schaechtele, C.; Ueberall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Boehmer, F.-D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002-1018.
209. Lawson, W. B.; Patchornik, A.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *80*, 5918-5922.
210. Lawson, W. B.; Witkop, B. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 263-264.
211. Hinman, R. L.; Bauman, C. P. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1206-1215.
212. Roy, S.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1325-1328.
213. Perez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Gonzalez-Perez, P.; Perez-Castells, J. *Synthesis* **2002**, 1810-1812.
214. Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 904-909.
215. Shi, M.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11887-11894.
216. Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4123.
217. Ripin, D. H.; Evans, D. A.; Group., D. E. R. http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (Juillet 2010).
218. Conia, J. M.; Le Perchec, P. *Synthesis* **1975**, 1-19.
219. Deng, C.-L.; Zou, T.; Wang, Z.-Q.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 412-414 et références citées.
220. Monteiro, N.; Balme, G.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1645-1648.
221. Bouyssi, D.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1297-1300.
222. Montel, S.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2315-2320.
223. Yu, F.; Lian, X.; Ma, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1703-1706.
224. Montel, S.; Bouyssi, D. *Rapport Master 2, UCB-Lyon 1*; 2009.
225. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
226. Lemaire, P.; Balme, G.; Desbordes, P.; Vors, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4209-4219.
227. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
228. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.
229. Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5363-5364.
230. Okuro, K.; Furuune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716-4721.
231. Ma, D.; Liu, F. *Chem. Commun.* **2004**, 1934-1935.
232. Wang, Y. F.; Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 1197-1200.
233. Jiang, H.; Fu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synthesis* **2008**, 2417-2426.
234. Thakur, K. G.; Jaseer, E. A.; Naidu, A. B.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2865-2869.
235. Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4050-4054.
236. Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3203-3206.
237. Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315-4317.
238. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727-4729.
239. Saejueng, P.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Synthesis* **2005**, 1706-1712.
240. Wang, J.-X.; Liu, Z.; Hu, Y.; Wei, B.; Kang, L. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1937-1945.
241. Chen, G.; Zhu, X.; Cai, J.; Wan, Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.
242. Colacino, E.; Daich, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Synlett* **2007**, 1279-1283.
243. Turner, E. E.; Hirst, E. L.; Peat, S.; Haworth, R. D.; Baker, W.; Linstead, R. P.; Cook, J. W. *Annu. Rep. Prog. Chem.* **1936**, *33*, 228-382.
244. Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1942**, 448-456.

245. Lamblin, F.; Hano, C.; Fliniaux, O.; Mesnard, F.; Fliniaux, M.-A.; Laine, E. *Med Sci* **2008**, *24*, 511-519.
246. Piller, R.; Chang-Claude, J.; Linseisen, J. *Eur. J. Cancer Prev.* **2006**, *15*, 225-232.
247. Pan, J.-Y.; Chen, S.-L.; Yang, M.-H.; Wu, J.; Sinkkonen, J.; Zou, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1251-1292.
248. Lin-Gen, Z.; Seligmann, O.; Lotter, H.; Wagner, H. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 265-267.
249. Takahashi, K.; Hayashi, Y.; Takani, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 421-428.
250. Cuca S, L. E.; Martinez V, J. C.; Delle Monache, F. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1437-1439.
251. Tanaka, H.; Nakamura, T.; Ichino, K.; Ito, K. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 952-954.
252. Roy, S. C.; Rana Kalyan, K.; Guin, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242-3248.
253. Banerjee, B.; Roy, S. C. *Synthesis* **2005**, 2913-2919.
254. Ayoub, S. M. H.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 875-876.
255. Vidigal, M. C. S.; Cavalheiro, A. J.; Kato, M. J.; Yoshida, M. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1259-1261.
256. Lee, J.; Lee, D.; Jang, D. S.; Nam, J.-W.; Kim, J.-P.; Park, K. H.; Yang, M. S.; Seo, E.-K. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 137-139.
257. Maiti, G.; Adhikari, S.; Roy, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3985-3986.
258. Maiti, G.; Adhikari, S.; Roy, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 927-929.
259. Roy, S. C. *J. Indian Inst. Sci.* **2001**, *81*, 477-482.
260. Roy, S. C.; Guin, C.; Kumar Rana, K.; Maiti, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2435-2439.
261. Rana, K. K.; Guin, C.; Roy, S. C. *Synlett* **2001**, 1249-1250.
262. Stevens, D. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 425-426.
263. Stevens, D. R.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 633-637.
264. Lawlor, J. M.; McNamee, M. B. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 2211-2212.
265. Mitra, J.; Mitra, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1285-1286.
266. Yoda, H.; Kimura, K.; Takabe, K. *Synlett* **2001**, 400-402.
267. Yamauchi, S.; Tanaka, T.; Kinoshita, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2158-2160.
268. Tomioka, K.; Mizuguchi, H.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4304-4313.
269. Nasveschuk, C. G.; Jui, N. T.; Rovis, T. *Chem. Commun.* **2006**, 3119-3121.
270. Nasveschuk, C. G.; Rovis, T. *Synlett* **2008**, 126-128.
271. Takano, S.; Samizu, K.; Ogasawara, K. *Synlett* **1993**, 785-787.
272. Miles, S. M.; Marsden, S. P.; Leatherbarrow, R. J.; Coates, W. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6874-6882.
273. Bouyssi, D.; Monteiro, N.; Balme, G. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1570-1587.
274. Eklund, P.; Sillanpaae, R.; Sjoeholm, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1906-1910.
275. Hanessian, S.; Leger, R. *Synlett* **1992**, 402-404.
276. Ferrie, L.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3143-3146.
277. Ferrie, L.; Bouyssi, D. *Rapport DEA, UCB-Lyon1*; 2004.
278. Doe, M.; Shibue, T.; Haraguchi, H.; Morimoto, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1765-1768.
279. Derrey, A.; Cavicchioli, M.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Résultats non publiés*.
280. Pousse, G.; Bouyssi, D. *Rapport Master 2 Recherche, UBC-Lyon1*; 2007.
281. Krishna Mohan, K. V. V.; Narender, N.; Kulkarni, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8015-8018.
282. Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805-822.
283. Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 893-914.
284. Krapcho, A. P. *ARKIVOC* **2007**, 54-120.
285. Krapcho, A. P.; Cadamuro, S. A.; Macnee, L. *ARKIVOC* **2007**, 28-44.
286. Kim, Y. M.; Kwon, T. W.; Chung, S. K.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 343-350.
287. Modi, S. P.; Gardner, J. O.; Milowsky, A.; Wierzbka, M.; Forgione, L.; Mazur, P.; Solo, A. J.; Duax, W. L.; Galdecki, Z.; Grochulski, P.; Wawrzak, Z. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2317-2321.
288. Cooke, M. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1144-1146.
289. Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.

290. Mellor, J. M.; Reid, G.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E. S. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10039-10055.
291. Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.
292. Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553.
293. Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.
294. Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
295. Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
296. Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.
297. Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951-5955.
298. Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000-6004.
299. De la Herran, G.; Murcia, C.; Csakye, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5629-5632.
300. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016-1017.
301. Trost, B. M.; Balkovec, J. M.; Mao, M. K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4974-83.
302. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.
303. Aldous, D. J.; Batsanov, A. S.; Yufit, D. S.; Dalencon, A. J.; Dutton, W. M.; Steel, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2912-2927.
304. Makosza, M.; Judka, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4234-4240.
305. Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3887-3890.
306. Zigterman, J. L.; Woo, J. C. S.; Walker, S. D.; Tedrow, J. S.; Borths, C. J.; Bunel, E. E.; Faul, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8870-8876.
307. Segura, A.; Csakye, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3667-3670.
308. Graf, C.-D.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8801-8814.
309. Facchetti, S.; Cavallini, I.; Funaioli, T.; Marchetti, F.; Iuliano, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 4150-4158.

RESUME

Ce mémoire de thèse est composé de deux parties distinctes ayant comme thématique commune, les réactions multicomposants (MCR).

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps au développement d'une nouvelle MCR conduisant à des dérivés de l'indole, hétérocycle rencontré dans de nombreuses substances naturelles et composés biologiquement actifs. Nous avons ainsi mis au point une nouvelle méthodologie MCR séquentielle, rapide et efficace permettant d'accéder sélectivement, à partir des trois mêmes substrats (un précurseur indolique, un alcyne vrai et un accepteur de Michael) à deux familles de composés : les cyclopent[*b*]indoles ou les pyrrolo[1,2-*a*]indoles par une simple inversion de l'ordre des réactions.

Puis dans un deuxième temps, nous avons élaboré une nouvelle synthèse totale diastéréosélective de lignanes tétrahydrofuraniques trisubstitués, connus pour leur abondance dans la nature et leurs propriétés biologiques très variées. Cette synthèse courte est composée de trois étapes clés : une réaction de cyclofonctionnalisation multicomposants palladocatalysée, une déméthoxycarboxylation-élimination utilisant des conditions de Krapcho modifiées et une réaction de type Hayashi-Miyaura permettant d'introduire le deuxième groupement aryle. Cette dernière réaction d'addition conjuguée a représenté le défi de cette synthèse et a donc fait l'objet d'une étude particulière sur un substrat modèle.

TITLE

Multicomponent reaction and applications:

- Synthesis of cyclopent[*b*]indoles and pyrrolo[1,2-*a*]indoles
- Diastereoselective synthesis of trisubstituted tetrahydrofurans-type lignans

ABSTRACT

This thesis was split in two parts with the same thematic: multicomponent reactions (MCR).

In the first one, we were focused on the development of two novel MCR leading to indole derivatives, an important heterocycle with numerous biological properties. We elaborated two new sequential, rapid and efficient methodologies involving three same partners, an indolic precursor, a terminal alkyne and a Michael acceptor added in predetermined order. This sequence allowed us to obtain two type of heterocycles, cyclopent[*b*]indoles or pyrrolo[1,2-*a*]indoles.

In the second one, we developed a new diastereoselective total synthesis of trisubstituted tetrahydrofurans-type lignans, known for their abundance in nature and diverse biological activities. This short and efficient synthesis was composed of three key steps: a palladium-catalyzed three-components cyclization step, a Krapcho demethoxycarboxylation-elimination procedure and a stereoselective rhodium-catalyzed conjugate addition of an aryl group. This Hayashi-Miyaura reaction has represented the synthetic challenge that we have firstly studied on a model substrate.

MOTS-CLES

Réactions multicomposants, méthodologie organique, synthèse totale, réaction d'Hayashi-Miyaura, réaction de Friedel-Crafts, indole, lignanes, acide de Lewis

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

ICBMS-COSMO- UMR 5246 - Université Claude Bernard Lyon 1, Domaine Scientifique de la Doua
43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne CEDEX