

N° d'ordre :

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

U.F.R. SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

Spécialité : Chimie Organique

par

Corinne MINARD

Sujet :

**Doubles couplages de Suzuki-Miyaura sélectifs sur des dérivés
dihalogénés symétriques
Application vers la synthèse de la ningaline B et de ses analogues**

Travaux effectués sous la direction du Dr Robert H. Dodd
à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS

Soutenue le 22 Octobre 2013 devant la commission d'examen :

Dr Laurence GRIMAUD

Rapporteur

Pr Philippe BELMONT

Rapporteur

Pr Erwan POUPON

Examineur

Pr Vincent GANDON

Président

Dr Kevin CARIOU

Examineur

Dr Robert H. DODD

Directeur de thèse

« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne.

La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi.

Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi ! »

Albert Einstein

A vous, partis trop tôt, qui auraient pourtant aimé être présents à mes côtés en ce jour,

Remerciements

Si cette thèse a été une belle aventure scientifique, elle n'en a pas moins demeuré une merveilleuse aventure humaine. Aussi, quoi de plus normal que de profiter des premières pages de ce manuscrit pour adresser, dans un désordre presque ordonné, quelques mots à tous ceux qui de près ou de loin y ont participé...

Pour commencer, je tiens à remercier mon directeur de thèse Robert Dodd qui m'a donné la chance d'intégrer son équipe, chaleureuse et motivante, dans laquelle il a fait bon de travailler. Merci pour la confiance que vous m'avez témoigné tout au long de cette thèse, pour vos nombreux conseils avisés, pour votre aide et votre soutien durant les épreuves parfois délicates qu'il a été nécessaire de surmonter. Je tiens également à saluer votre bonne humeur au quotidien, toujours ponctuée de blagues, qui contribue fortement à la bonne ambiance présente au sein de l'équipe.

La suite de mes remerciements s'adresse à mon dénommé « mini-chef », Kevin Cariou, sans qui cette aventure n'aurait vraiment pas été la même. Je ne pense pas avoir de mots pour te dire à quel point je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris... Ta patience a parfois été mise à rude épreuve au cours de répèt' ou de corrections diverses et variées depuis le M2. Néanmoins, tu as toujours été présent pour m'apporter toute ton expérience et tes conseils au travers d'innombrables discussions. Au-delà de l'aspect scientifique, d'une façon plus générale, merci de partager autant tes connaissances, avec un point d'honneur en matière de musique, surf/bodyboard et vie en société à l'étranger ! Merci de ta gentillesse, cela a été un vrai plaisir de travailler à tes côtés. Merci d'avoir toujours été présent, tu as été un pilier sur lequel j'ai pu m'appuyer tout au long de cette thèse et grâce à toi j'en sors « grandie » (enfin presque !). Merci maxi-chef !

J'aimerais aussi remercier les membres de mon jury, les Drs Laurence Grimaud, Philippe Belmont, Vincent Gandon et Erwan Poupon qui ont pris le temps d'examiner ce travail avec beaucoup de soin et d'y apporter leurs remarques pertinentes lors de la discussion qui a suivi la soutenance de thèse.

J'adresse ensuite un grand merci à toute l'équipe 46 ! Sa composition a bien changé au fil des années ce qui m'a permis de faire des rencontres inoubliables. Tout d'abord, merci Josiane d'avoir été présente pour m'apporter votre aide et vos conseils même une fois partie à la retraite, c'est toujours un plaisir de vous revoir parmi nous. Vous avez en quelque sorte été, pour bon nombre d'entre nous, notre maman du labo dont on devine facilement le passage grâce à la présence de chouquettes, de chocolats ou de bonbons gentiment déposés à la cafét' ! Je remercie ensuite les « anciens » Valoche, Florence, Simon L, Maxime, Guillaume, Ronan et Jix qui m'ont rapidement intégré dans l'équipe avec un programme chargé en chansons, chorégraphies, bizutage et batailles d'eau !! Des moments magiques, inoubliables...

Merci aussi à ceux qui ont rejoint l'équipe un peu plus tard et qui sont déjà partis. Je pense notamment aux postdocs Steph, Rosa et Nico, car vous avez trouvé les mots pour me rassurer quand cela a été nécessaire et m'avez donné d'excellents conseils en vous servant de votre expérience, alors merci pour cette générosité scientifique mais aussi humaine. Un grand merci « aux brésiliens », João, Diego et Fernanda, vous m'avez fait voyager et j'ai un peu découvert le Brésil à travers vous. Merci d'avoir apporté un peu de soleil au labo grâce à vos sourires et à votre bonne humeur. Malgré la distance géographique qui nous sépare, impossible de vous oublier !

Mes remerciements vont ensuite aux membres actuels de l'équipe, que j'ai eu la chance de côtoyer jusqu'au bout. Sophie, plus rapide que l'éclair, on entend tes souliers raisonner dans le couloir ! Un énorme merci pour ta générosité et ton sourire, tu es un modèle de motivation, bref tu es extra. Un très grand merci à toi Alex, un personnage plein de surprises grâce à qui la vie au labo est pleine de notes de couleurs et d'humour. Si on prend le temps de « démystifier le mystère » on peut apprécier un personnage au grand cœur. Je souhaite ensuite adresser mes remerciements à mon binôme, Carole, avec qui j'ai eu la chance de travailler main dans la main durant la dernière ligne droite de ma thèse. Cela a été un plaisir de partager ces derniers mois avec toi ! Enfin, je remercie Kala et Marco, très récemment arrivés au laboratoire.

Je ne peux pas oublier de remercier mon CEI, avec lequel nous avons démarré cette thèse en menant de front les événements de l'institut ! Restent des souvenirs de galères mais surtout de franches rigolades. Chaque vendredi midi, j'ai pris plaisir à déjeuner avec vous tous car il faut dire que nous vivions plus ou moins la même expérience au même moment et votre soutien a été fondamental ! J'aimerais ajouter une mention spéciale pour la dream-team, Marion, Olga, Xavier, Geoffroy et Alexandre, un noyau dur qui s'est rapidement établi et qui a tenu bon jusqu'au bout. Je n'oublierai jamais toutes ces soirées, apéros, vache qui tâche, barbecues avec ou sans vélo, nouvel an et j'en passe...des dossiers monumentaux mais ce qu'il se passe entre dream-team reste entre dream-team ! Tous ces moments me manqueront énormément et vous aussi.

Cette thèse a aussi été l'occasion du début d'une belle amitié. Aussi je tiens à t'adresser un merci un peu spécial à ma Laura, pour avoir été cette super copine présente à tout moment pour moi. Tu m'as fait découvrir ta terre natale et nous avons partagé énormément de bons moments de-ci de-là toutes les deux. Tu es l'une de mes plus belles rencontres dans cet institut, de tout ce que l'on a vécu, je n'oublierai rien, reste à écrire la suite de l'histoire...

Mes amis, bien qu'extérieures à l'institut et éloignés du monde de la chimie ont également largement contribué au bon déroulement de cette aventure par leur soutien permanent. Ainsi, je remercie du fond du cœur ma Carole, plus qu'une amie mon ange-gardien, tu veilles sur moi plus que je ne le fais moi-même. Je te remercie simplement d'être celle que tu es ma poulette ! Merci aussi à tes parents Christiane et Hervé, pour leur gentillesse et leurs encouragements, jusqu'à leur présence le jour-J lors de ma soutenance. Un énormissime merci à Elodie et Eric, des amis formidables qui ont toujours cru en moi, qui m'ont encouragé et soutenu lorsque j'en avais le plus besoin, merci mille fois...

La suite de mes remerciements s'adresse à l'ensemble des membres de ma famille dont je suis plus que fière de faire partie. Tel un véritable cocon protecteur, vous avez toujours été présents aux moments les plus importants de ma vie et je sais que je peux compter sur vous... en bref, une famille au top ! Je souhaite adresser un merci particulier à toi « la grand-mère » car je n'oublie pas nos longues discussions qui m'ont toujours encouragé à aller vers ce qui me plaisait.

Enfin, il me reste à remercier les deux êtres les plus chers à mon cœur, mes parents. Les mots me manquent pour pouvoir vous témoigner mon éternelle reconnaissance. Présents à tout moment pour moi, vous êtes les deux piliers sur lesquels j'ai toujours pu m'appuyer. D'abord, vous m'avez guidé puis vous m'avez laissé décider de ma vie en me soutenant et en me donnant la possibilité de tendre vers ce à quoi j'aspirais. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible, alors un grand merci.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction générale	7
Chapitre I : Ningaline B et analogues.....	13
I – Le cancer	13
1. Généralités.....	13
2. Mécanismes biologiques	14
II – Résistances en chimiothérapie.....	16
1. Glycoprotéine-P (P-gp).....	17
2. Multichimiorésistance	18
3. Inhibiteurs de P-gp	19
II- Vers de nouveaux inhibiteurs de la P-gp	21
1. Les dérivés pyrroliques marins.....	21
2. Propriétés biologiques.....	22
3. Stratégies de synthèse des pyrroles substitués en positions 3 et 4	25
4. Synthèses totales et formelles de la ningaline B	30
5. Vers la synthèse d'analogues : stratégie envisagée.....	35
Chapitre II : Considérations mécanistiques autour du couplage de Suzuki-Miyaura.....	39
I - Généralités.....	39
1. Réactions de couplage catalysées au palladium.....	39
2. Le couplage de Suzuki-Miyaura	40
II – Aspects mécanistiques	41
1. Généralités.....	41
2. Etude du cycle catalytique.....	42
III – Les différentes espèces borées.....	56
1. Acides boroniques et réactions indésirables.....	56
2. « Slow-release ».....	59
3. Comportement des espèces en milieu biphasique.....	64
IV – En quelques mots.....	65

Chapitre III : Synthèse du noyau pyrrole	69
I – Choix de la stratégie.....	69
II – Résultats.....	71
1. Fonctionnalisation du pyrrole.....	71
2. Synthèse du noyau pyrrole fonctionnalisé.....	74
III – Stratégie de synthèse des teraryles à partir de la plate-forme pseudo-dihalopyrrole.....	76
Chapitre IV : Approche simultanée.....	81
I – Résultats préliminaires	81
1. Généralités.....	81
2. Travaux antérieurs au laboratoire.....	81
II – Alternatives à la méthode initiale.....	85
1. Groupements protecteurs	85
2. Nature des espèces borées	95
Chapitre V : Approche séquentielle.....	119
I – Problématique	119
1. Généralités.....	119
2. Précédents dans la littérature.....	120
II – Étude de cas autour de l'étape de monocouplage.....	127
1. Travaux préliminaires et optimisation de la méthode	127
2. Champ d'application.....	132
III – Préparation des produits de dicouplage.....	139
1. Essais préliminaires.....	139
IV – En résumé.....	140
Chapitre VI : Vers la synthèse de la ningaline B et de ses analogues.....	145
I - Approche simultanée	145
II - Approche séquentielle	150
1. Rappel sur la stratégie envisagée	150
2. Préparation des arylborés substitués en ortho	151
3. Application de la méthode de couplages séquentiels aux pyrroles ditriflate.....	153

4. Manipulations fonctionnelles sur le teraryle	154
Conclusion générale.....	157
Partie expérimentale.....	163
Bibliographie.....	243

Abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
AcOEt	Acétate d'éthyle
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
DCM	Dichlorométhane
DCE	Dichloroéthane
DHP	Dihydropyrane
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
équiv.	Equivalents
Et	Ethyle
g	Grammes
GEA	Groupe électroattracteur
GED	Groupe électrodonneur
quant.	Quantitatif
h	Heures
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
j	Jours
L_n	Ligand
<i>m</i>	Méta

M	mol/L
MC	Mélange complexe
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MDR	Multidrug resistance
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligrammes
min	Minutes
Ms	Méthanesulfonyl
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
<i>t</i>-BuLi	<i>t</i> -butyllithium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
néopentyl.	Néopentylglycoborane
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Ns	4-nitrobenzenesulfonyl
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
P-gp	Glycoprotéine P
Ph	Phényle
pin	Pinacol
Pr	Propyle
PPTS	Sulfonate de <i>para</i> -toluène-pyridinium
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSA	Relations structure-activité
rt	Room temperature (température ambiante)
SM	Starting Material (produit de départ)
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane

THP	Tétrahydropyrane
Ts	4-toluènesulfonyl
Tf	Trifluorométhanesulfonyl

Introduction générale

Introduction générale

À l'heure où la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique est un enjeu majeur pour la communauté scientifique, l'étude de produits naturels originaux ne cesse de se développer. En effet, actuellement, 60% des médicaments utilisés cliniquement sont des produits naturels ou leurs analogues.

Les ressources en produits naturels sont toutefois limitées... Aussi, malgré un travail considérable de mise au point, la synthèse totale est souvent la meilleure solution pour obtenir ces dérivés en quantité satisfaisante. Afin d'exploiter au maximum les propriétés de ces dérivés, il est également possible d'évaluer l'activité biologique des intermédiaires de synthèse, parfois plus actifs que la cible, ou bien de préparer une famille d'analogues structuraux. L'objectif est ensuite d'effectuer des études de relations structure-activité dans le but de déterminer quel sera le meilleur candidat pour continuer le criblage biologique et amener, dans le meilleur des cas, ce dérivé jusqu'à la mise sur le marché d'un médicament. Ainsi, une multitude d'activités biologiques peut être décelée et de nouvelles thérapies peuvent être envisagées.

Dans ce contexte, afin d'être capable de générer rapidement une bibliothèque de composés, le développement d'outils de synthèse simples et efficaces est fondamental. C'est ainsi que la synthèse de produits naturels et d'analogues peut être envisagée comme un champ d'expériences pour le développement de nouvelles méthodologies qui vont être dirigées par les cibles et c'est dans cette optique que s'inscrit le travail mené au cours de cette thèse.

Les produits d'origine marine sont une source d'inspiration considérable dans le domaine de la création de nouveaux médicaments. Dans le *premier chapitre*, nous verrons que les composés incluant un motif pyrrolique représentent une partie importante de ces dérivés et qu'ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes, dont des activités cytotoxiques ou la capacité de renverser la résistance médicamenteuse de cellules cancéreuses. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la ningaline B et à ses analogues qui ont fait l'objet de ce travail de thèse (Schéma 1).

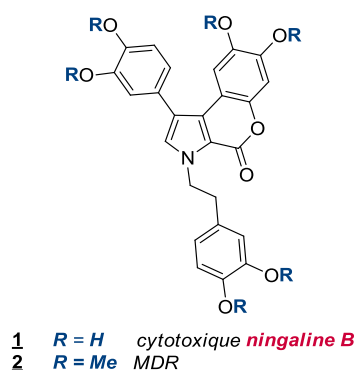


Schéma 1 : ningaline B polyphénol et hexaméthyl éther

Tandis que la forme naturelle polyphénol **1** de la ningaline B présente une activité cytotoxique, la forme hexaméthyléther **2** est capable de renverser la résistance aux anticancéreux par inhibition de la glycoprotéine-P. Pourtant, malgré le potentiel de ces molécules, seuls quelques analogues, étudiés par l'équipe de Boger, ont fait l'objet d'études de relations structure-activité.

Le laboratoire s'est alors tourné vers une exploration plus large de cette famille de composés à activité prometteuse. La substitution sur les aryles Ar_1 et Ar_2 en positions 3, 4 du pyrrole n'ayant jamais été étudiée, l'objectif a été d'y apporter une diversité de substitution plus riche en utilisant un seul ou plusieurs groupements **Y** et **Z**, de nature variable, sur différentes positions. La préparation de ces composés peut passer par la formation d'un motif teraryle **3**, où le pyrrole est substitué en positions 3 et 4 par les deux aryles Ar_1 et Ar_2 convenablement choisis. Ce composé clé, quant à lui, peut être envisagé comme provenant de couplages entre les précurseurs **4**, **5** et **6** à travers la formation des liaisons carbone-carbone inter-(hétéro)aromatiques (Schéma 2).

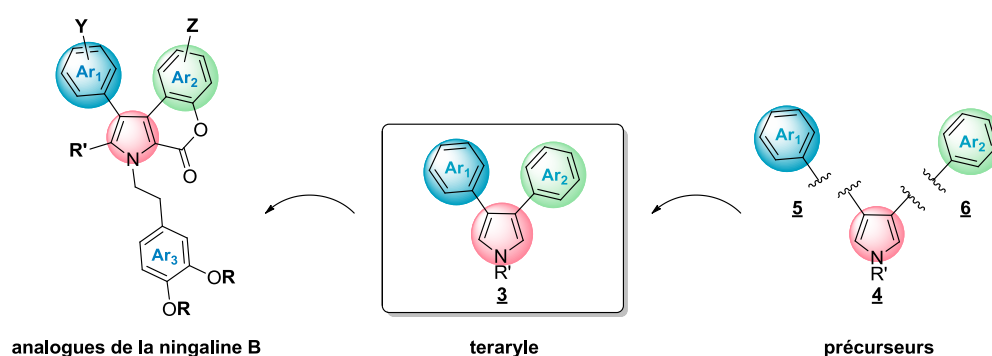


Schéma 2 : approche envisagée aux analogues de la ningaline B

Le couplage de Suzuki-Miyaura, dont une présentation détaillée fera l'objet du *deuxième chapitre* de ce manuscrit, est sans doute l'outil le plus pratique pour assurer ce type de transformation. Aussi, au laboratoire, la synthèse du teraryle **3** reposant sur des étapes clés de couplage de Suzuki-Miyaura à partir des précurseurs **4**, **5** et **6** a été au cœur d'une étude approfondie (Schéma 3).

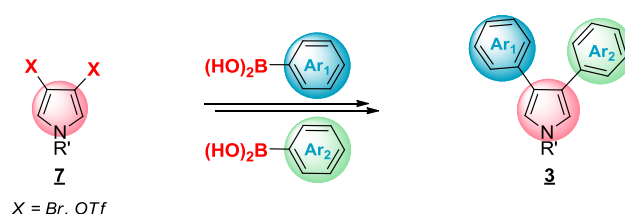


Schéma 3 : préparation du teraryle par couplages de Suzuki-Miyaura

La possibilité de désymétriser sélectivement un dérivé (pseudo)dihalogéné symétrique **Z**, plus facilement accessible que son homologue (pseudo)dihalogéné par deux (pseudo)halogènes différents, via la formation intermédiaire d'un produit de monocouplage, permettrait une approche plus directe pour la préparation des motifs teraryles **3** visés. Le *troisième chapitre* sera, par ailleurs, consacré à la synthèse de ces dérivés (pseudo)dihalogénés symétriques **Z**.

Dans ce contexte, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont essentiellement porté sur la mise au point d'une méthode permettant d'effectuer cette désymétrisation de façon contrôlée. L'objectif de ce travail a été de disposer de conditions efficaces, adaptables à une grande diversité de substrats, faciles à mettre en œuvre avec des réactifs standards ne nécessitant pas de précautions d'emploi particulières.

Pour cela, deux approches ont été envisagées (Schéma 4). La première, qui sera abordée dans le *quatrième chapitre*, est une approche simultanée selon laquelle il est possible de générer le teraryle non symétrique **12** de façon monotope, à la manière d'une réaction multicomposante, car tous les réactifs **8**, **9** et **10** sont introduits dans le milieu réactionnel dès le début de la réaction (1).

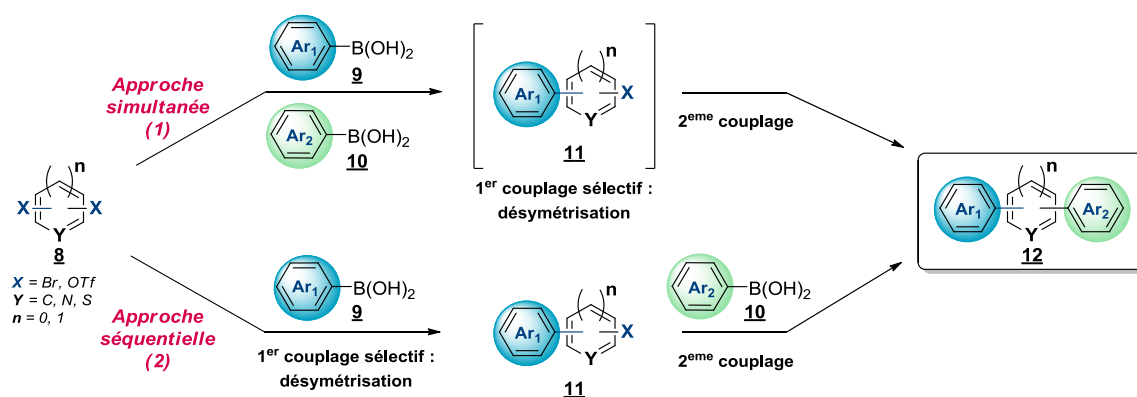


Schéma 4 : désymétrisation d'un dérivé (pseudo)dihalogéné, approches simultanée ou séquentielle

La deuxième approche, qui fera l'objet du *cinquième chapitre*, est quant à elle séquentielle car, cette fois, les acides boroniques sont mis en jeu les uns après les autres et le produit de monocouplage **11** résultant de la réaction avec le premier acide boronique **9** peut éventuellement être isolé intermédiairement (2).

Pour des raisons pratiques, l'optimisation de ces méthodes a été réalisée sur un noyau pyridine, la 2,6-dibromopyridine, commerciale et stable. Les méthodes ont ensuite été appliquées aux analogues pyrroliques de la ningaline B, afin d'en vérifier l'applicabilité en vue des cibles choisies ce qui fait l'objet du *sixième* et dernier chapitre. De plus, d'autres noyaux ont par la suite été utilisés, dans le but de généraliser les méthodes développées.

Chapitre I : Ningaline B et analogues

Chapitre I : Ningaline B et analogues

I – Le cancer

1. Généralités

De près ou de loin, à un moment de notre vie, nous sommes tous concernés par le cancer...

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est l'une des causes majeures de décès à travers le monde. La découverte de cette maladie et des premières tumeurs date de l'époque de l'Égypte antique. Toutefois, ce n'est qu'en 1906, lors de la première conférence internationale pour l'étude du cancer en Allemagne, que le cancer est déclaré comme un fléau pour l'humanité.

En 2008, l'OMS recense 7.6 millions de décès liés à cette maladie dans le monde. En quelques chiffres, 25 millions d'hommes et de femmes sont atteints d'un cancer et trente nouveaux cas sont diagnostiqués chaque minute. À l'échelle de notre pays, avec 350 000 personnes affectées et 146 000 décès par an, le cancer est la première cause de mortalité.

Le terme de « cancer » généralement employé désigne un grand groupe de maladies pouvant s'attaquer à n'importe quelle partie de l'organisme. Tous les cancers, bien que différents, opèrent selon un protocole commun d'apparition et d'évolution. Le mécanisme se caractérise par une prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, formant ainsi des métastases, principale cause des décès.

Cette pathologie peut prendre plusieurs formes, force est de constater que les types de cancers ne cessent de se multiplier. Ainsi, quatre grandes familles peuvent être distinguées :

- les *carcinomes* : qui dérivent d'une cellule épithéliale d'un organe du corps humain,
- les *sarcomes* : qui proviennent d'une cellule des tissus conjonctifs,
- les *cancers hématopoïétiques* : qui atteignent les cellules sanguines,
- les *cancers neuroectodermiques* : qui se développent à partir des cellules nerveuses.

Les cancers sont aussi souvent classés en fonction de la zone qu'ils ciblent dans l'organisme. Parmi les organes les plus fréquemment touchés peuvent être cités : les seins (458 000 décès), le côlon (608 000 décès), les poumons (1.37 million décès), le col de l'utérus (275 000 décès), le foie (695 000 décès) ou encore l'estomac (736 000 décès) pour ne donner que quelques exemples de chiffres mondiaux sur une année.

Face à ce fléau, la lutte contre le cancer représente un défi majeur de santé publique. Si la diversité de cette maladie rend la compréhension du processus difficile, il est toutefois fondamental de

parvenir à des explications afin de pouvoir concevoir de nouvelles thérapies anticancéreuses au moyen de nouvelles stratégies plus efficaces et de cibles plus précises.

Au cours de ces dernières décennies, de nombreux travaux de recherche ont œuvré dans cette direction. C'est ainsi que quelques points communs aux cancers ont été défini et que des mécanismes d'actions généraux ont été établis.

2. Mécanismes biologiques

Notre organisme est constitué d'un nombre de cellules méticuleusement régulées afin de maintenir l'équilibre de nos tissus. Ces cellules sont générées en permanence selon un cycle cellulaire très précis allant de la naissance à la mort de la cellule, ce qui délimite sa durée de vie. Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, sa prolifération est incontrôlée et sa multiplication infinie.

a. Cycle cellulaire normal

Le cycle cellulaire normal prévoit plusieurs phases successives. La première phase du cycle (G1), est une phase de croissance cellulaire où la cellule accroît sa taille. Ensuite, une phase de duplication de l'ADN se met en place (S) puis la cellule finalise la duplication de l'ADN ainsi que la croissance cellulaire (G2). Enfin, dans la dernière phase (M), la cellule se divise pour donner deux cellules filles. Chacune de ces cellules peut alors recommencer un cycle cellulaire si les signaux de prolifération le permettent. Le déroulement du cycle cellulaire est vérifié au niveau des points de contrôle placés pendant les phases du cycle cellulaire. Ils déterminent si le cycle cellulaire peut progresser au sein d'une phase et s'il peut passer à la phase suivante (Schéma 5).

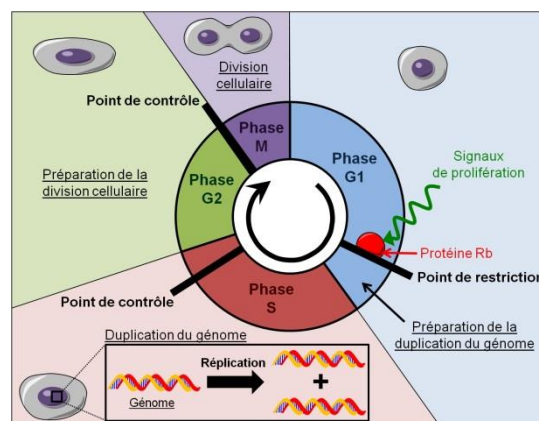


Schéma 5 : cycle cellulaire normal

Dans l'organisme, les cellules ne prolifèrent que si des signaux extérieurs de prolifération le permettent. Ces signaux proviennent de communications avec d'autres cellules ce qui permet une entente entre les cellules et participe à l'équilibre des tissus. La capacité principale des cellules cancéreuses est de proliférer fortement et de manière autonome, sans dépendre des communications qui régulent normalement la prolifération cellulaire. Elles ne respectent plus

l'équilibre du tissu dont elles font partie. Cette prolifération incontrôlée fait émerger un nouveau tissu de structure anarchique appelé tissu tumoral.

b. Cycle cellulaire anormal

Le cancer peut évoluer de différentes façons en fonction du patient et des organes atteints. Initialement, cette pathologie apparaît à partir d'une seule cellule. Une dérégulation du programme génétique cellulaire peut provoquer la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Ces modifications sont causées par des interactions entre les facteurs génétiques endogènes propres à l'individu et des facteurs exogènes (physiques : U.V., radiations ionisantes ; chimiques : tabac, agents chimiques, polluants ; biologiques : virus, bactéries). Il s'en suit une multitude d'étapes évoluant d'abord vers la formation de lésions précancéreuses pour aboutir ensuite à la formation d'une tumeur maligne.

Les mutations dans les cellules sont fréquentes mais, à l'état normal, lorsque leur ADN est endommagé, elles mettent en œuvre des processus spécifiques de réparation ou d'élimination. Les cellules tumorales, en revanche, déjouent ces processus (Schéma 6).¹

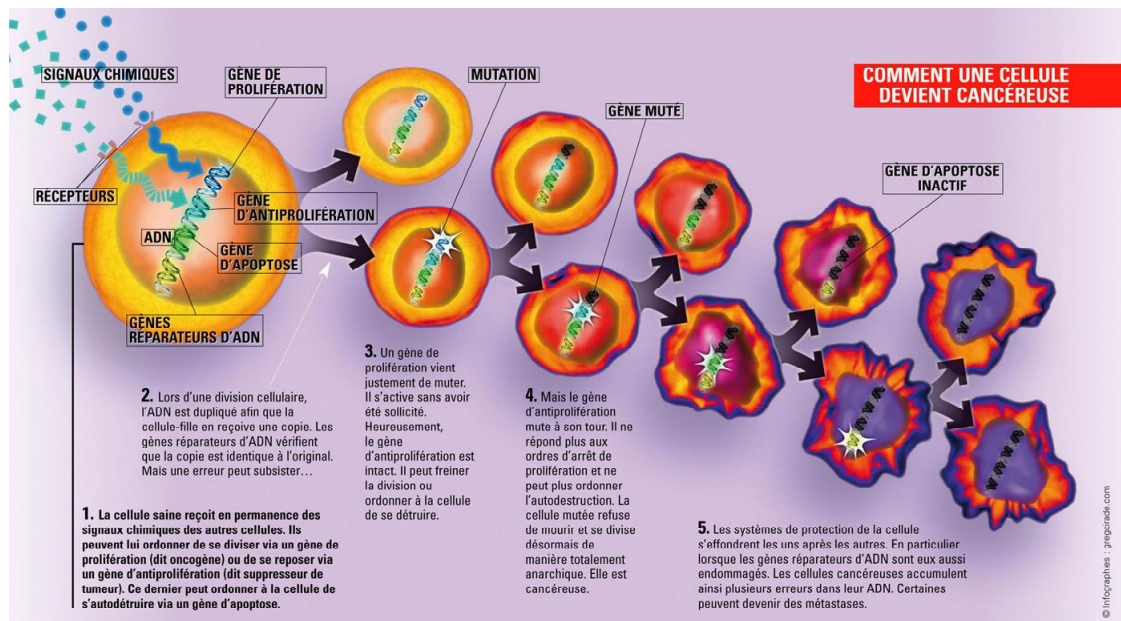


Schéma 6 : dégénération en cellules cancéreuses

La division cellulaire, qui permet normalement de reproduire à partir d'une cellule mère deux cellules filles identiques au modèle, est régulée par des gènes de prolifération et d'antiprolifération. L'expression des premiers aide notamment à la croissance cellulaire tandis que celle des seconds constitue un frein qui peut arrêter le cycle cellulaire. Une mutation d'un de ces gènes peut entraîner des mutations en cascade et dérégler la division cellulaire. La cellule cancéreuse ne répondant plus aux processus de réparation ou d'élimination de l'ADN endommagé, acquiert une

¹ « Cancer : la recherche durcit le combat » *Le Journal du CNRS* nov. 2009, 238, 18–27.

autonomie biologique et peut se diviser indéfiniment. Les tissus tumoraux ont une structure fortement modifiée par rapport aux tissus d'origine et envahissent les tissus normaux voisins. Ces tissus ainsi altérés offrent un environnement favorable qui permet la croissance de la tumeur, ainsi que sa propagation par voie sanguine ou lymphatique sous forme de métastases. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est un élément capital qui favorise la progression de la croissance tumorale.

Afin de lutter contre le cancer, plusieurs thérapies ont été développées en passant de la chirurgie à la radiothérapie ou encore à la chimiothérapie.² Le principe de ces méthodes repose sur l'utilisation de substances chimiques pour cibler les cellules cancéreuses en les détruisant ou en bloquant leur multiplication. Pour cela, ces traitements prévoient l'utilisation d'agents anticancéreux seuls ou combinés à d'autres substances capables de pallier les phénomènes de résistances qui seront abordées par la suite. Il existe différents médicaments couramment utilisés qui sont classés selon leur cible d'action au niveau de la tumeur. À titre d'exemple, peuvent être cités : les alkylants de l'ADN (Cyclophosphamide), les antimétabolites (Méthotrexate®, mime de l'acide folique crucial pour la synthèse de l'ADN), les poisons des topo-isomérases I et II (Topotécan®, Doxorubicine®), les intercalants de l'ADN, les poisons du fuseau mitotique (Taxotère®, Navelbine®) et les composés à activité hormonale.

Grâce à ce type de traitements, toujours plus performants, un nombre significatif de cancers peut être soigné surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt.

II – Résistances en chimiothérapie

La chimiothérapie est l'une des techniques utilisée pour traiter le cancer et de puissants médicaments, actuellement utilisés en clinique, ont vu le jour comme le Paclitaxel, la Doxorubicine ou encore la Vinblastine. Toutefois, l'apparition de résistances face à ce type de traitement pose un problème majeur en chimiothérapie.

Ce phénomène, appelé « multidrug resistance » (MDR), provient de la capacité de résistance que développent certaines cellules tumorales face aux agents anticancéreux. Il a par ailleurs été montré que cette résistance était directement liée à la pompe à efflux appelée glycoprotéine-P (P-gp).

² Helleman, S.; Vokes, E. *Pour la science* **1996**, 229, 86-92.

1. Glycoprotéine-P (P-gp)

La Glycoprotéine-P (P-gp) est une protéine de transport importante qui protège l'organisme des substances exogènes potentiellement toxiques. Elle fait en quelque sorte barrière au monde extérieur.³

En présence de tumeurs malignes, cette protéine est surexprimée. Elle revêti son rôle de « protecteur cellulaire » ce qui entraîne une résistance aux agents antitumoraux, substances exogènes, utilisés en chimiothérapie.

D'autre part, il a été montré que la P-gp facilite la répartition des médicaments dans les organes et augmente leur biodisponibilité ce qui facilite des interactions médicamenteuses entraînant ainsi une influence significative sur la pharmacocinétique.

La P-gp, décrite pour la première fois en 1976 par V. Ling, est un récepteur transmembranaire de la membrane plasmique situé à l'interface entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette protéine fait partie de la grande famille des transporteurs membranaires de type ATP-binding cassette (ABC), dont l'objectif est d'expulser les substances cytotoxiques en dehors de la cellule. L'éjection requière la présence de deux sites de liaisons de l'ATP sur le transporteur, qui par hydrolyse fournit l'énergie nécessaire au processus (Schéma 7).

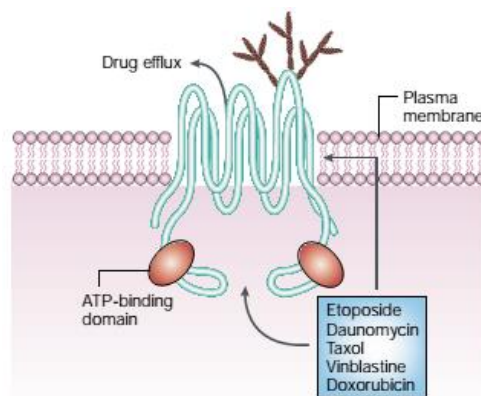


Schéma 7 : glycoprotéine-P, une pompe transmembranaire⁴

La P-gp est codée chez l'homme par le gène *P-gp* ou *MDR1* normalement exprimé au sein de cellules situées au niveau des reins, du foie, du colon, du pancréas, des glandes surrénales ou des cellules endothéliales afin d'assurer leur protection face à de nombreuses toxines endogènes ou exogènes.

³ Gutmann, H.; Drewe, J. *Journal Suisse de Pharmacie* **2002**, 666–668.

⁴ Sorrentino, B. P. *Nature Reviews, Cancer* **2002**, 431–441.

2. Multichimiorésistance

Lorsque des tumeurs apparaissent dans les zones où le gène *MDR1* est exprimé, le traitement est particulièrement difficile car la P-gp agit avec les agents antitumoraux comme elle agirait avec n'importe quelle toxine. On parle alors de résistance pléiomorphe ou de multichimiorésistance mais ce phénomène est d'avantage connu sous son nom anglais de multidrug resistance (MDR).

La MDR est responsable d'environ la moitié de l'ensemble des échecs thérapeutiques secondaires de chimiothérapie. Au départ, elle se développe essentiellement contre les médicaments administrés en chimiothérapie anticancéreuse mais avec le temps, elle s'étend aussi à une multitude d'autres médicaments dont certains avec lesquels le patient n'avait eu aucun contact.

Même si les mécanismes d'action n'ont toujours pas été clairement définis, certaines études ont montrées que la cellule tumorale apprend à se protéger des cytostatiques en augmentant l'expression de protéines de transport MDR spécifiques, en les positionnant dans sa membrane cellulaire externe et en refoulant les cytostatiques hors de la cellule (Schéma 8).

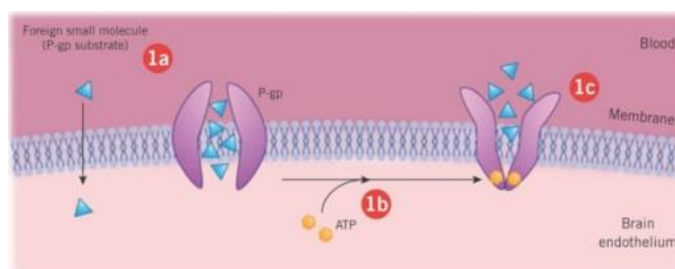


Schéma 8 : expulsion du médicament par la P-gp

Cette résistance empêche alors l'accumulation et la rétention des médicaments dans la cellule. L'une des solutions possibles serait d'augmenter la quantité d'agent anticancéreux utilisée, cependant le risque d'augmenter les effets secondaires est trop important. De plus, pendant ou après une chimiothérapie, il n'est pas rare d'observer une surexpression du gène *P-gp* qui rend les cellules encore plus résistantes.⁵

Face à ce problème, différents types d'approches consistant à contrer la MDR ont été envisagés. Une nouvelle approche thérapeutique mise sur le développement d'inhibiteurs de la P-gp appelés « modificateurs » ou « modulateurs », capables de diminuer le degré de résistance des cellules. Ceux-ci doivent empêcher que les cytostatiques soient expulsés de la cellule tumorale par la P-gp et fassent baisser la concentration du médicament sur son site d'action. Ainsi, une co-administration de ce modificateur avec un agent anticancéreux permettrait de retenir le médicament dans la cellule et ainsi maintenir son efficacité (Schéma 9).⁶

⁵ Lehnert, M. J. *Neurooncol.* **1994**, 22, 239–243.

⁶ Krishna, R., Mayer, L. D. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, 11, 265–283.

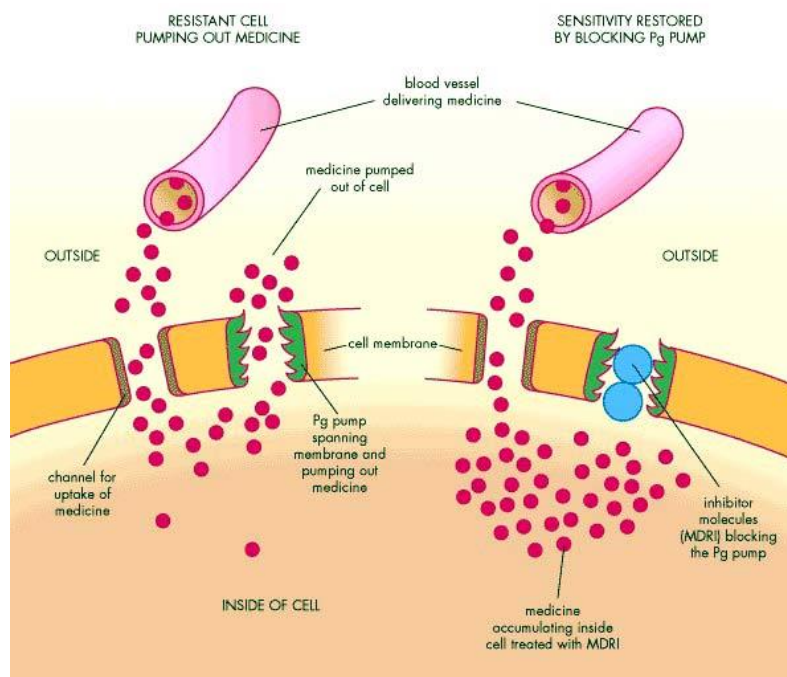


Schéma 9 : rétention du médicament par inhibition de la P-gp

Cependant, malgré tous les efforts déployés dans ce domaine, à ce jour, aucune substance n'est encore utilisable en clinique. En effet, des premiers essais montrent de faibles activités et, pour des concentrations plus importantes requises, des effets secondaires néfastes sur la P-gp. Le bénéfice de cette approche ne se prête pas encore à une évaluation...

3. Inhibiteurs de P-gp

D'un point de vue structural, la première définition d'un pharmacophore de MDR a été donnée par Pearce en 1989.⁷ Il le définit comme devant être constitué de deux domaines aromatiques planaires et d'un azote basique lié à une chaîne aliphatique. Toutefois, de nombreux modèles très différents ont été révélés montrant ainsi qu'il n'existe pas vraiment de définition stricte des éléments nécessaires à la reconnaissance des modificateurs par la P-gp.⁸

Ainsi, il est couramment admis que les substrats de la P-gp sont des substances médicamenteuses lipophiles, basiques à neutre, de configuration cyclique planaire dont le poids moléculaire excède 400 Da. Ces substrats de la P-gp regroupent différents groupes de médicaments, initialement développés pour d'autres applications, pour lesquels des études ont permis de déterminer les inhibiteurs associés (Tableau 1).

⁷ Pearce, H. L., Safa, A. R., Bach, N. J., Winter, M. A., Cirtain, M. C., Beck, W. T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1989**, 86, 5128–5132.

⁸ a) Pajeva, I. K., Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5671–5686. b) Ekins, S., Kim, R. B., Leake, B. F., Dantzig, A. H., Schuetz, E. G., Lan, L.-B., Yasuda, K., Shepard, R. L., Winter, M. A., Schuetz, J. D., Wikkel, J. H., Wrighton, S. A. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 61, 964–973.

Groupes de médicaments	Substrats	Inhibiteurs
Cytostatiques	Vinca-alcaloïdes	-
	Anthracyclines	
	Taxol	
	Epipodophyllotoxines	
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	Ciclosporine
	Tacrolimus	Valspodar
Antiarythmiques	Amiodarone	Amiodarone
	Propafénone	Quinidine
	Digoxine	
Anticalciques	Vérapamil	Vérapamil
	Mibéfradil	
Antibiotiques/macrolides	Erythromycine	Erythromycine
	Clarithromycine	Clarithromycine
Antifongiques imidazoles	Kétoconazole	Kétoconazole
Antibiotiques/Antituberculeux	Rifampicine	-
Antiépileptiques	Phénytoïne	-
Antiprotéases anti-VIH	Saquinavir	Ritonavir
	Indinavir	
	Ritonavir	
Hormones stéroïdes	Estrogènes	Tamoxifène
	Aldostérone	
	Corticostéroïdes	
Sédatifs, Antidépresseurs	Midazolam	Midazolam

Tableau 1 : inhibiteurs de la P-gp

Depuis la découverte du Verapamil, qui reste la référence des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, de nombreux inhibiteurs de la glycoprotéine P ont été recensés. La plupart des molécules sont à la fois substrats et inhibiteurs de la P-gp. Le principal obstacle à leur utilisation est lié au fait que leur pouvoir inhibiteur sur la glycoprotéine-P provoque de forts effets secondaires ou qu'il nécessite une importante concentration cellulaire, cytotoxique *in vivo*.

Ainsi, dans le domaine pharmacologique, à l'heure où le nombre de cancers ne cesse d'augmenter, où les mécanismes de défense biologiques deviennent de plus en plus difficiles à défier, la recherche autour de nouveaux inhibiteurs capables d'inhiber spécifiquement la P-gp sans causer d'effets indésirables est au cœur des problématiques.

Dans ce contexte, il est important de s'intéresser à de nouvelles cibles, d'explorer de nouvelles ressources en espérant qu'elles seront la clé du problème.

II- Vers de nouveaux inhibiteurs de la P-gp

La définition même d'un pharmacophore de MDR proposée par Pearce ouvre potentiellement la porte à l'exploration de nouvelles familles de molécules. À ce titre, des dérivés pyrroliques d'origine marine ont fait l'objet de diverses études, notamment dans le domaine de l'inhibition de la P-gp.

1. Les dérivés pyrroliques marins

Dans le vaste domaine des produits naturels, ceux d'origine marine se révèlent être extrêmement riches en alcaloïdes originaux. Ils représentent ainsi une source d'inspiration considérable pour le développement de nouvelles molécules d'intérêt biologique. Parmi eux, une catégorie de composés constitués d'un noyau pyrrolique central a suscité l'intérêt des chercheurs.

En effet, isolés à partir de mollusques, d'ascidies ou encore d'éponges, près de 70 lamellarines et autres dérivés pyrroliques naturels ont pu être caractérisés depuis la découverte de la première lamellarine en 1985. Ces composés sont regroupés en différentes familles : les lamellarines, les lukianols, les polycitones, les polycitrines, les storniamides, les didemniimides et les ningalines (Schéma 10).⁹

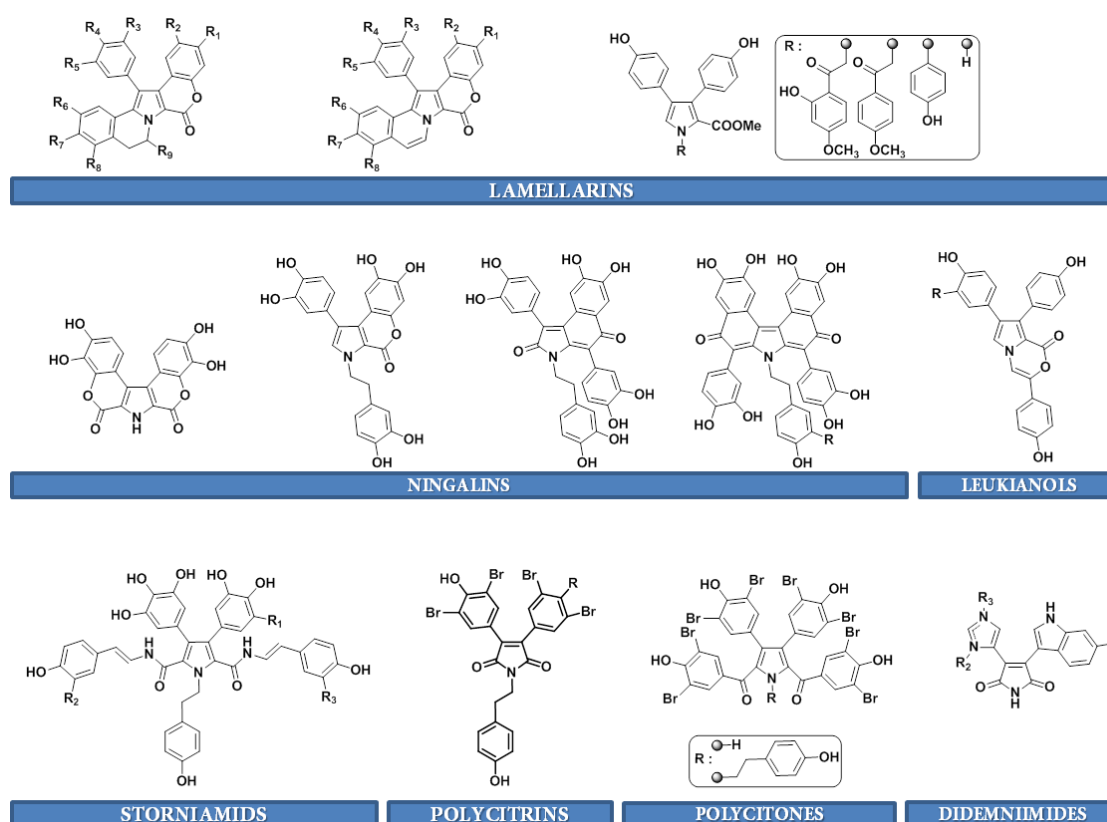


Schéma 10 : dérivés pyrroliques d'origine marine

⁹ Fan, H., Peng, J., Hamann, M. T., Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264–287.

Prometteurs, ils ont déjà montré une large gamme d'activités biologiques comme par exemple des activités cytotoxiques, antitumorales, inhibitrices du HIV-1 intégrase ou encore antibiotiques. De plus, ils ont montrés une activité cytotoxique contre la MDR sur une vaste lignée cellulaire ainsi que la capacité de la renverser.

2. Propriétés biologiques

Dans le cadre de ce projet, compte tenu de la grande diversité de produits pyrroliques d'origine marine présentant un intérêt biologique ou structural existant, nous avons choisi de centrer nos efforts sur une cible en particulier, la ningaline B.

Isolée d'une ascidie de type *Didemnum*, la ningaline B tient son nom du récif corallien de Ningaloo, au large de la côte ouest de l'Australie, où elle a été collectée par l'équipe de Fenical en 1997.¹⁰ La ningaline B est le second membre de la famille des ningalines à avoir été découvert. Ces composés possèdent tous un motif commun comprenant un noyau pyrrolique diarylé en positions 3 et 4.

De par leurs structures, les ningalines peuvent être rattachées à une autre grande famille de produits naturels d'origine marine appelée lamellarines. Ces dernières ont déjà montré une activité biologique prometteuse en renversant la MDR à des concentrations non cytotoxiques, comme évoqué plus tôt. Plus efficaces que le Verapamil, leurs propriétés en font des candidats de choix en tant qu'agents anti-tumoraux et en tant que resensibilisateurs de cellules devenues résistantes au traitement. Toutefois, face à l'augmentation du nombre de cancers, la recherche de molécules toujours plus actives pouvant traiter des cellules toujours plus résistantes reste un défi de taille.

Des études préliminaires ont montrée que les ningalines sont également prometteuses dans cette optique. La ningaline B est notamment connue pour ses propriétés cytotoxiques et inhibitrices de la P-gp. L'objectif de notre étude a alors été de préparer une série d'analogues, jusqu'alors très peu étudiés dans la littérature, afin de les évaluer.

En effet, à notre connaissance, seule l'équipe de Boger s'est intéressée à l'évaluation d'analogues de la ningaline B en brevetant une série de composés en 2007.¹¹ En modulant la structure de ces molécules, l'influence de quelques-unes des fonctions présentes a pu être évaluée.

Les modifications apportées ont été les suivantes : une substitution de type polyphénol **1** ou perméthylée **13**, **2** sur les aryles, des composés cyclisés **1**, **15**, **17**, **2** ou ouverts en position 2 **13**, **14**, **16**, des composés comprenant un azote pyrrolique libre **14** ou substitué **1**, **13**, **15**, **2**, un

¹⁰ Kang, H., Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3254.

¹¹ a) Tao, H., Hwang, I., Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5979–5981. b) Chou, T.-C., Guan, Y., Soenen, D. R., Danishefsky, S. J., Boger, D. L. *Cancer Chemother Pharmacol* **2005**, 56, 379–390. c) US Patent 7,250,409 B2 **2007**.

précurseur diazine **16**, un composé cyclisé avec la chaîne *N*-alkyle **15**, des composés différemment substitués en position 5 **17**, **2** (Schéma 11).

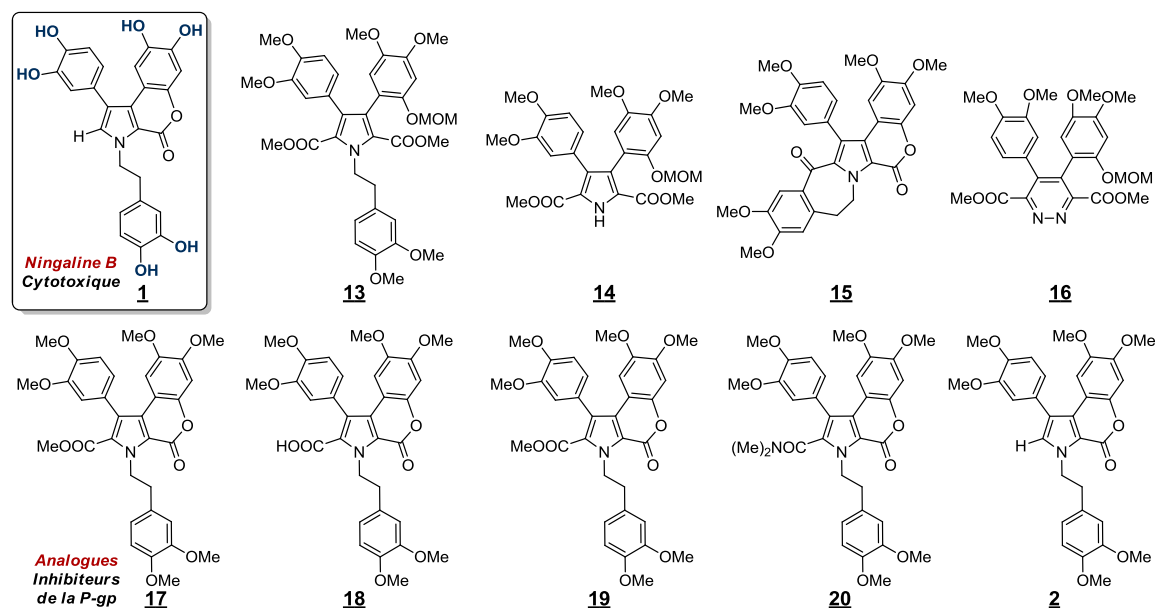


Schéma 11 : ningaline B et analogues brevetés par Boger

Dans un premier temps, la cytotoxicité de ces composés a été évaluée sur quatre lignées cellulaires en les comparant avec différents agents anti-tumoraux tels que la vinblastine, la doxorubicine ou encore l'etoposide connus pour leur efficacité. Il a ainsi été mis en évidence le caractère modérément cytotoxique du dérivé polyphénol **1** ainsi que celui du dérivé **17** (Tableau 2).

composé	L1210	HCT116	HCT116/VM46	HCT116/VP35
1	10	12	60	30
13	80	90	>100	70
14	50	>100	>100	100
15	90	60	>100	70
16	10	40	60	60
17	6	6	40	10
18	30	70	>100	>100
20	20	26	18	21
2	50	30	40	30
vinblastine	-	0.002	0.07	-
doxorubicine	-	0.01	0.07	0.06
etoposide	-	0.5	40	40

Tableau 2 : IC₅₀ (μM) de différents composés

Les propriétés de réversion de la MDR ont fait l'objet de la deuxième partie de cette étude. Cette fois, le protocole a permis de tester la complémentarité des différents dérivés avec des agents anti-tumoraux tels que la vinblastine ou la doxorubicine. Ainsi, pendant que l'inhibiteur de P-gp agit,

l'agent anti-tumoral peut s'accumuler au sein des cellules. Les différents essais montrent des gains en sensibilité généralement intéressants voire très intéressants comme dans le cas du composé **14** avec les deux agents anti-tumoraux à des concentrations non-cytotoxiques (Tableau 3).

composé		vinblastine IC ₅₀ (M)	gain sensibilité (% réversion)	doxorubicine IC ₅₀ (M)	gain sensibilité (% réversion)
1 ^a	(1.0 μM)	0.02	4 (10)	0.5	0
16 ^a	(1.0 μM)	0.02	4 (10)	0.1	0
14 ^a	(1.0 μM)	0.02	4 (10)	0.1	0
13 ^a	(1.0 μM)	0.004	18 (50)	0.05	1 (20)
13 ^a	(7.5 μM)	0.002	35 (100)	0.02	4 (50)
17 ^a	(1.0 μM)	0.002	35 (100)	0.02	4 (50)
17 ^a	(7.5 μM)	0.0006	117 (330)	0.009	8 (110)
18 ^a	(1.0 μM)	0.02	4 (10)	0.07	1 (14)
2 ^a	(1.0 μM)	0.002	35 (100)	0.02	4 (50)
2 ^a	(7.5 μM)	0.001	70 (200)	0.01	7 (100)
15 ^a	(1.0 μM)	0.0007	100 (290)	0.03	2 (33)
Verapamil ^a	(1.0 μM)	0.02	10 (15)	0.13	-
Verapamil ^a	(7.5 μM)	0.003	67 (100)	0.05	1 (24)
15 ^b	(0.5 μM)	0.0004	208 (250)	0.04	168 (250)
15 ^b	(0.1 μM)	0.003	28 (33)	0.1	67 (100)
20 ^b	(7.5 μM)	0.0001	830 (1000)	0.009	744 (1110)
20 ^b	(1.0 μM)	0.001	83 (100)	0.1	67 (100)
Verapamil ^b	(7.5 μM)	0.0005	166 (200)	0.06	112 (167)
Verapamil ^b	(1.0 μM)	0.004	21 (25)	0.4	17 (25)

^aIC₅₀ de la vinblastine ou doxorubicine contre la résistance MDR de la lignée cellulaire HCT116/VM46. Sans ajout des composés : IC₅₀ (vinblastine) = 0.07 M et IC₅₀ (doxorubicine) = 0.01 M. Le gain en sensibilité est mesuré par IC₅₀ (sans médicament) / IC₅₀ (avec médicament) ^b Avec ajout du composé IC₅₀ (doxorubicine) = 6.7 M.

Tableau 3 : IC₅₀ (μM) d'anticancéreux en présence de différents composés

Dans le cadre de cette étude, certains dérivés ont révélé des activités remarquables renversant la MDR. Toutefois, Boger a essentiellement exploité le potentiel des intermédiaires de synthèse conduisant à la synthèse totale de la ningaline B.¹²

Dans ce contexte, il semblait intéressant d'explorer une gamme d'analogues plus large et de mener une étude de relations structure-activité. Pour cela, il a d'abord été nécessaire d'envisager une voie de synthèse à la fois efficace mais aussi facilement dérivatisable par le biais de l'élaboration de plates-formes.

Dans la littérature, de nombreuses méthodes, que nous allons à présent aborder, ont été décrites pour accéder aux noyaux 3,4-diarylpyrroles.

¹² Boger, D. L., Soenen, D. R., Boyce, C. W., Hedrick, M. P., Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479–2483.

3. Stratégies de synthèse des pyrroles substitués en positions 3 et 4

Dérivé aromatique hétérocyclique à cinq chaînons, riche en électrons, le pyrrole a été découvert en 1834 par Runge dans le goudron de houille et sa structure est établie en 1870 par Baeyer. La synthèse du motif pyrrolique est quant à elle initiée parallèlement par Paal et Knorr en 1884.¹³ Depuis, une multitude de synthèse a été développée...

Plus particulièrement, par l'intérêt biologique qu'ils suscitent, les composés pyrroliques disubstitués par des aryles ont été au cœur de nombreuses études.¹⁴ En effet, la synthèse de ces motifs présents dans la structure d'une vaste gamme de produits naturels, difficiles à isoler en quantité suffisante à partir des ressources naturelles, est rapidement devenue un défi en synthèse totale. De nombreuses équipes de recherche se sont ainsi intéressées au développement de voies d'accès élégantes et efficaces à ces produits naturels mais aussi à leurs analogues.¹⁵

Différentes stratégies de synthèse des 1,2-diaryl-1*H*-pyrroles, 2,3-(4,5-)diaryl-1*H*-pyrroles et des 3,4-diaryl-1*H*-pyrroles ont notamment été mises en place (Schéma 12).

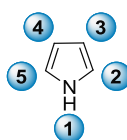


Schéma 12 : positions du noyau pyrrolique

Les lamellarines et autres dérivés pyrroliques mentionnés auparavant comportent plus particulièrement un motif de type 3,4-diaryl-1*H*-pyrroles qu'il est possible de préparer de façon symétrique ou non-symétrique. Pour cela, deux stratégies majeures peuvent être envisagées : la création d'un noyau pyrrolique substitué, ou bien la substitution d'un noyau pyrrolique déjà formé.

a. Création d'un noyau pyrrolique substitué

Dès 1965, l'équipe de Friedman a proposé une méthode de synthèse des 3,4-diaryl-1*H*-pyrroles symétriques **24** par réaction entre le diméthyle *N*-acétyliminodiacétate **22** et une 1,2-diaryl-1,2-éthanedione **21** en présence de méthanolate de sodium. Après hydrolyse et décarboxylation de **23**, le motif pyrrolique symétrique **24** est obtenu avec des rendements globaux allant de 2,5% à 57% (Schéma 13).¹⁶

¹³ a) Knorr, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2863–2870. b) Paal, C. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2756–2767.

¹⁴ Banwell, M. G., Goodwin, T. E., Ng, S., Smith, J. A., Wong, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3043–3060.

¹⁵ Bellina, F., Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213–7256.

¹⁶ Friedman, M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 859–863.

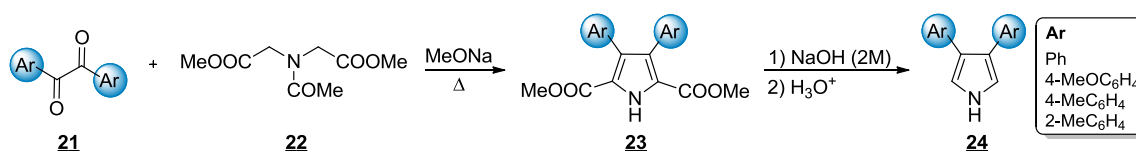


Schéma 13 : synthèse de Friedman

D'autre part, avec la synthèse de la lycogarubin C, l'équipe de Steglich a montré qu'il est également possible de préparer ce type de motif symétrique par une procédure monotope. Une dimérisation oxydante d'acides arylpyruviques **25** permet d'obtenir intermédiairement le dérivé 1,4-dicarbonylé **26** qui, par condensation de Paal-Knorr avec l'amine adéquate donne accès au dérivé pyrrolique fonctionnalisé **27**. De nombreux précurseurs de produits naturels, dont quelques exemples sont donnés ici, ont ainsi été préparés et isolés avec de bons rendements globaux autour de 60% (Schéma 14).¹⁷

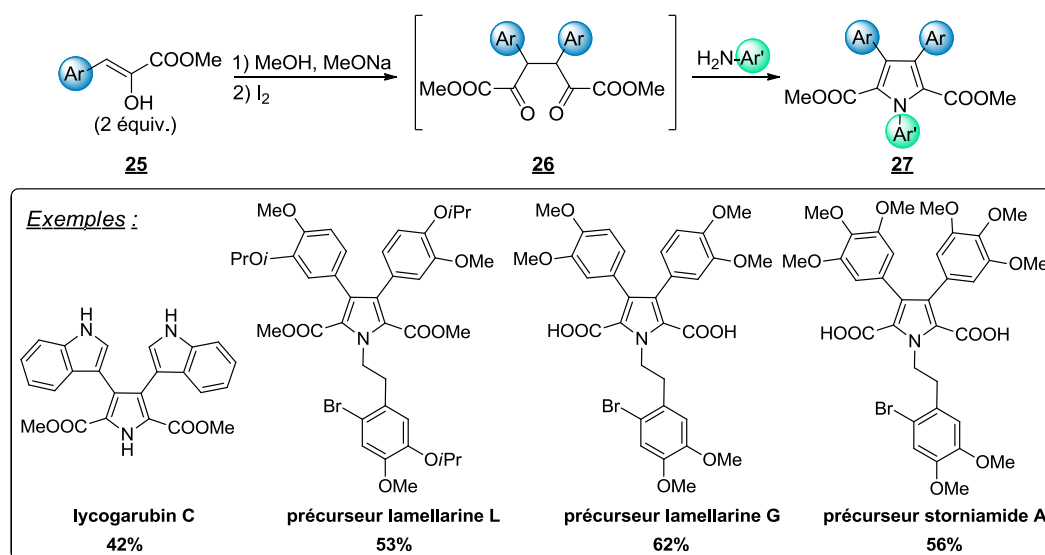


Schéma 14 : synthèse de Steglich

En 2002, l'équipe de Smith a proposé quant à elle une méthode qui permet de préparer des 3,4-diaryl-1*H*-pyrroles symétriques **30b** mais aussi non-symétriques **30a**. Cette procédure met en jeu un dérivé (*E*)-1,2-diaryléthène lui-même symétrique **28b** ou non **28a** avec un excès de tosylméthyle isonitrile **29** en présence de *tert*-butanolate de sodium dans le DMSO. Dans ces conditions, il est possible d'obtenir le produit pyrrolique efficacement avec un rendement compris entre 49% et 91% favorable aux oléfines substituées par des groupements aryles pauvres en électrons (Schéma 15).¹⁸

¹⁷ Fröde, R., Hinze, C., Josten, I., Schmidt, B., Steffan, B., Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1689–1690.

¹⁸ Smith, N. D., Huang, D., Cosford, N. D. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3537–3539.

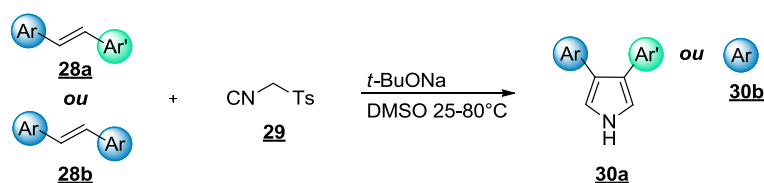


Schéma 15 : synthèse de Smith

D'autre part, quelques années plus tard, l'équipe de Sera suggère aussi une voie de synthèse permettant d'accéder à des pyrroles non symétriques **34**. Pour cela, la séquence réactionnelle prévoit d'abord la formation du noyau pyrrolique par une réaction de type Barton-Zard entre un α -nitrostyrène **31** et l'éthyle isonitrile acétate **32** puis une étape de saponification et de décarboxylation sur le dérivé **33** pour obtenir le pyrrole disubstitué non-symétrique **34** avec des rendements globaux allant de 33% à 48% (Schéma 16).¹⁹

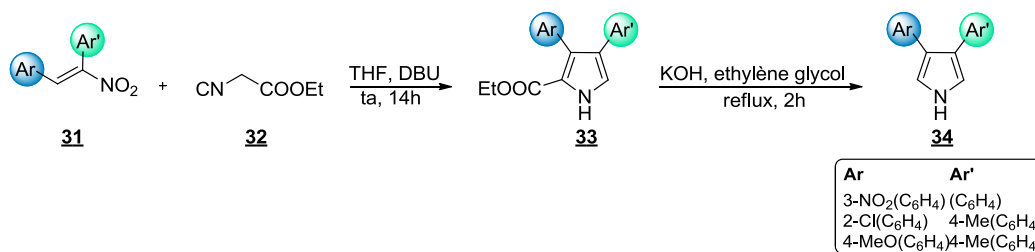


Schéma 16 : synthèse de Sera

Il est également possible de préparer le motif pyrrolique par des réactions de cycloaddition. En 1998, Boger a décrit la synthèse totale de plusieurs exemples de ces produits naturels reposant sur une stratégie commune de cyclisation hétéroaromatique azadiène Diels-Alder.²⁰ En effet, le motif souhaité **35** pourrait être généré après contraction de cycle de l'intermédiaire à six chaînons 1,2-diazine **36**, lui-même obtenu par réaction entre une 1,2,4,5-tétrazine **38** et un acétylène **37**. De cette façon, en choisissant convenablement la substitution de l'acétylène, il est possible de préparer diverses diazines et donc, *in fine*, des pyrroles symétriques, ou non (Schéma 17).

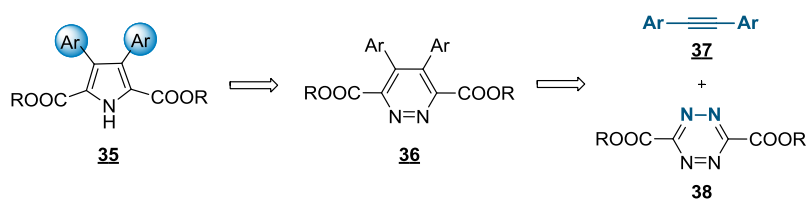


Schéma 17 : synthèse de Boger

¹⁹ a) Sera, A., Fukumoto, S., Yoneda, T., Yamada, H. *Heterocycles* **1986**, 24, 697–702. b) Barton, D. H. R., Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1098–1100. c) Barton, D. H. R., Kervagoret, J., Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7587–7598.

²⁰ Boger, D. L., Boyce, C. W., Labroli, M. A., Sehon, C. A., Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54.

Enfin, une dernière méthode, consistant en une étape clé de cycloaddition d'ylure formé à partir d'un sel d'iminium quaternaire, a été utilisée par différents groupes.²¹

De nombreux exemples impliquant cette transformation ont été décrits dans le cas particulier de la synthèse de lamellarines. Le sel d'isoquinolinium **39** peut quant à lui être préparé par condensation entre une isoquinoline **40** et un benzoate **42** suivie d'une étape de quaternarisation de l'azote avec un bromoacétate d'éthyle **41** (Schéma 18).^{12a}

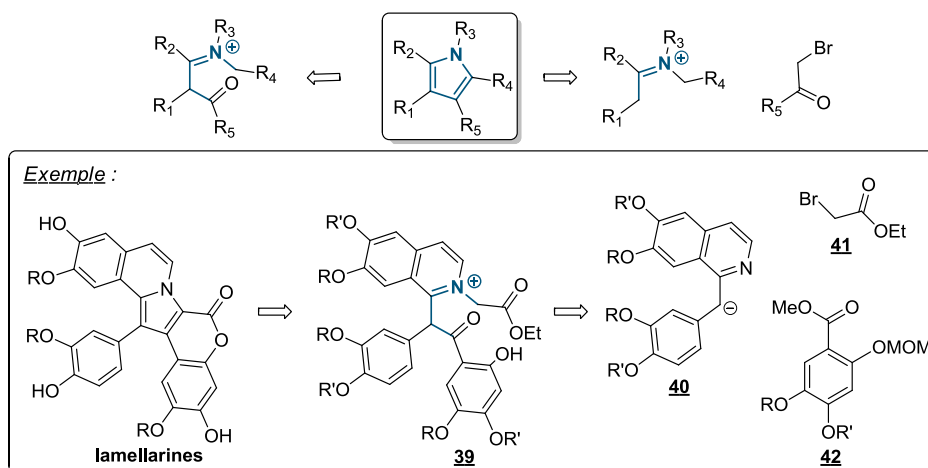


Schéma 18 : synthèse impliquant la formation d'un iminium quaternaire et d'un ylure

b. Fonctionnalisation du noyau pyrrolique

Plus récemment, il a également été montré que les dérivés de type 3,4-diaryl-1H-pyrroles pouvaient être préparés par couplages métallocalysés sur des précurseurs 3,4-(pseudo)halo-1H-pyrroles où le noyau pyrrolique est déjà créé.

Ainsi, en 1995, l'équipe de Chang décrit un premier exemple de double couplage de Suzuki-Miyaura sur le précurseur pyrrolique dibromé **43** en présence d'acide phénylboronique permettant de générer le composé **44** (Schéma 19).²²

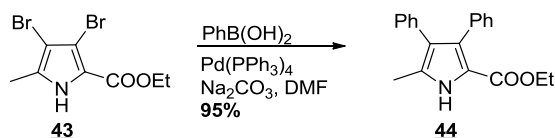


Schéma 19 : synthèse de Chan

En utilisant une procédure similaire, l'équipe de Banwell a décrit la synthèse d'un précurseur avancé de l'halituline, alcaloïde marin hautement cytotoxique. En effet, la séquence réactionnelle

²¹ a) Ishibashi, F., Miyazaki, Y., Iwao, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5951–5962. b) Ruchirawat, S., Mutarapat, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 1205–1206. c) Ploypradith, P., Petchmanee, T., Sahakitpichan, P., Litvinas, N. D., Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9440–9448.

²² Chang, C. K., Bag, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7030–7032.

prévoit d'abord une double boration du 3,4-diiodopyrrole **45** en présence de pinacolborane, pour générer le dérivé symétrique diboré **46**, suivie d'un double couplage de Suzuki-Miyaura avec le bromoaryle approprié pour obtenir **47**. Quelques années plus tard, l'équipe de Steglich, en collaboration avec Banwell, a décrit cette fois la synthèse totale de l'halituline en utilisant la même procédure (Schéma 20).²³

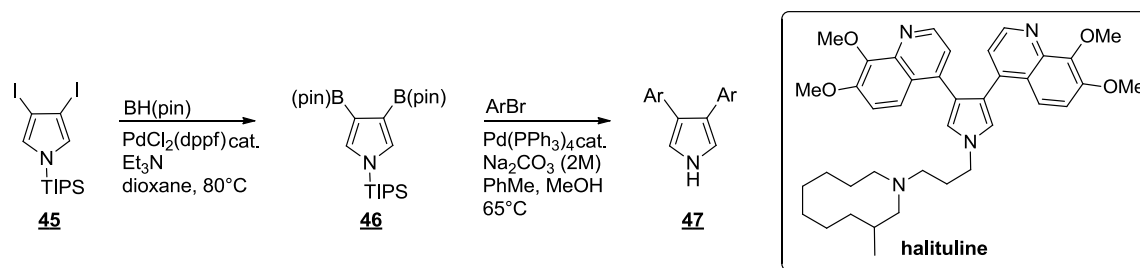


Schéma 20 : synthèse de Steglich

L'équipe d'Alvarez a, quant à elle, rapporté la synthèse totale de la lamellarine D à partir du pyrrole **48** en utilisant une double séquence de bromation régiosélective, permettant de générer indépendamment les dérivés bromés **49** et **51**, suivie d'un couplage de Suzuki-Miyaura pour obtenir successivement les produits de couplage **50** puis **52** (Schéma 21).²⁴

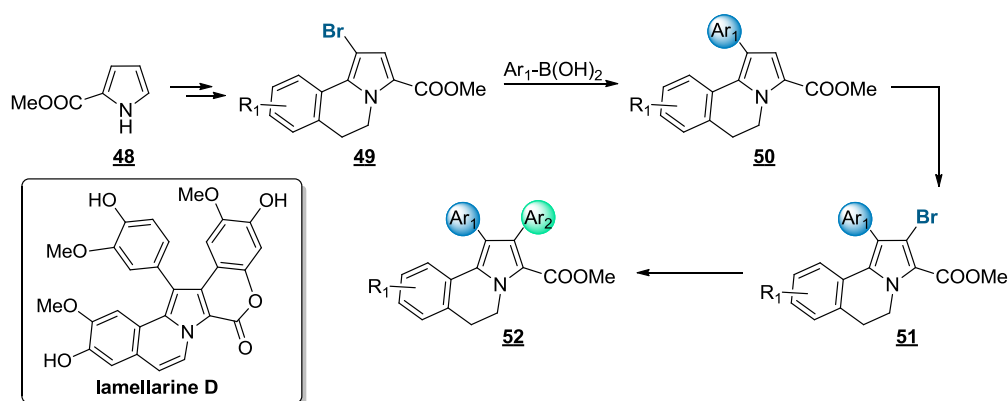


Schéma 21 : synthèse d'Alvarez

Sur le même principe, une méthodologie convergente impliquant des réactions de couplage de Negishi successives a été utilisée. Cette stratégie prévoit d'abord la préparation régiosélective du dérivé mono-organozincique **54** à partir du pyrrole dibromé **53**, suivie d'un couplage de Negishi pour obtenir le produit de monocouplage bromé **55**. Le produit de la réaction est engagé dans une étape d'échange métal-halogène puis d'une transmétallation pour, à nouveau, conduire à la formation d'un organozincique **56**. Enfin, après un dernier couplage de Negishi, le motif pyrrolique souhaité **57** peut être obtenu (Schéma 22).²⁵

²³ a) Banwell, M.C., Bray, A. M., Edwards, A. J., Wong, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1340–1343. b) Heinrich, M. R., Steglich, W., Banwell, M. G., Kashman, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9239–9247.

²⁴ Pla, D., Marchal, A., Olsen, C. A., Albericio, F., Alvarez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8231–8234.

²⁵ Banwell, M. G., Flynn, B. L., Hamel, E., Hockless, C. C. *R. Chem. Commun.* **1997**, 207–208.

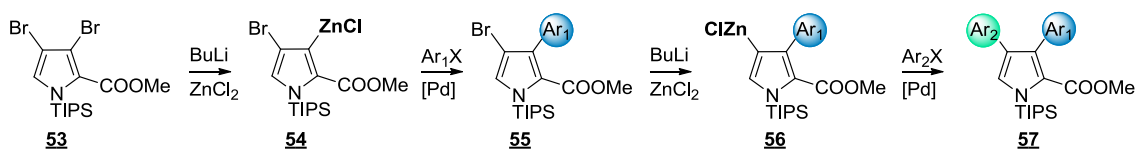


Schéma 22 : double couplage de Negishi successif

En considérant tous ces outils méthodologiques, différentes équipes se sont intéressées à l'élaboration de synthèses à la fois formelles mais aussi totales de la ningaline B.

4. Synthèses totales et formelles de la ningaline B

Si les analogues de la ningaline B n'ont été étudiés que par l'équipe de Boger, plusieurs synthèses de la ningaline B, qu'elles soient totales ou formelles, reposant sur différentes stratégies ont quant à elles été décrites dans la littérature.

Dans cette partie, les synthèses seront abordées par ordre chronologique en s'efforçant de mettre en évidence les étapes clés des différentes stratégies proposées par chaque groupe (Schéma 23).

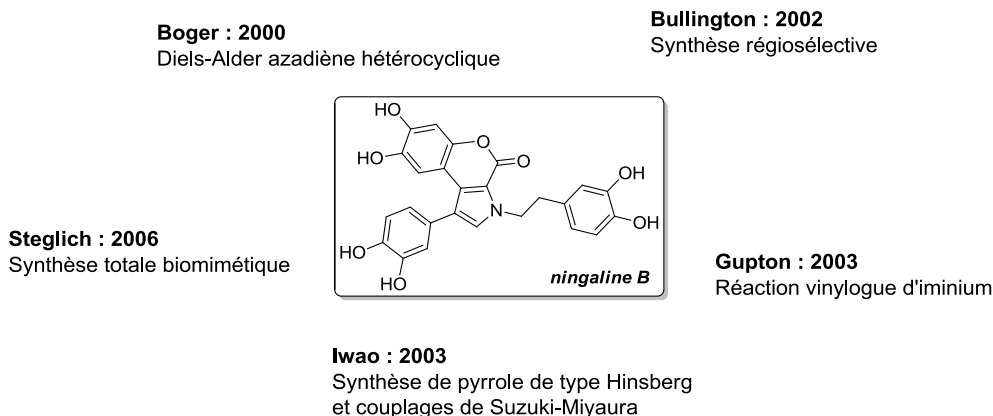


Schéma 23 : synthèses de la ningaline B

a. Synthèse de Boger

Précédemment, les travaux effectués par l'équipe de Boger concernant l'étude biologique des analogues de la ningaline B ont été détaillés. Dans le cadre de ce travail, Boger avait pris le parti d'exploiter le potentiel des intermédiaires de synthèse.

Cette synthèse prévoit une première étape de couplage de Sonogashira entre l'alcyne **59** et le dérivé bromé **58** pour accéder à l'alcyne **60** fonctionnalisé par les deux groupements aryles désirés en positions 1 et 2. Après une coupure oxydante et la protection par un MOM du phénol intermédiairement formé, le composé **61** ainsi généré est engagé dans une réaction de Diels-Alder azadiène hétérocyclique avec **38 a**. Cette étape clé conduit à la formation de la diazine **16** qui après

contraction de cycle donne accès au dérivé pyrrolique **14**, lui-même *N*-alkylé par le dérivé bromé **62** pour générer le produit **13**. Le clivage sélectif du groupement MOM en conditions acides permet l'obtention de la lactone **18**. Le second ester est ensuite saponifié pour donner l'acide carboxylique facilement dérivatisable en position 5. Ainsi, à partir de **18**, en présence du réactif d'Eaton (mélange de pentoxyde de phosphore 7,7 wt.% dans l'acide méthanesulfonique),²⁶ un premier produit de cyclisation **63** avec la chaîne *N*-alkyle est préparé. Un deuxième composé **64**, résultant d'une réaction d'amidation est aussi accessible. Enfin, par décarboxylation suivie d'une déméthylation de **2**, la ningaline B est obtenue (Schéma 24).

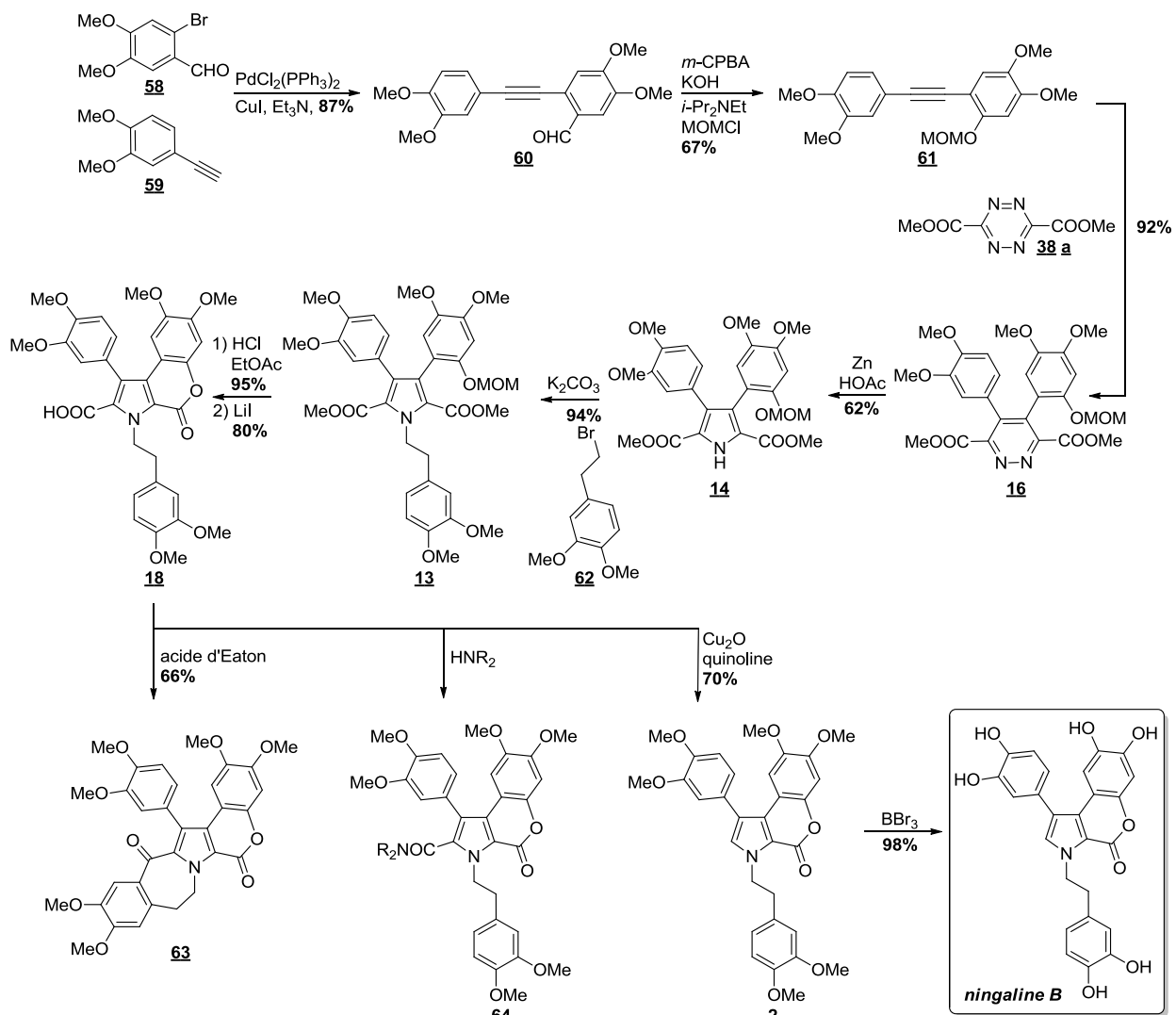


Schéma 24 : stratégie de Boger

²⁶ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071–4073.

a. Synthèse de Bullington

Après la stratégie de Boger évoquée précédemment, Bullington²⁷ propose une autre approche, formelle, régiosélective à partir d'un intermédiaire avancé dont la synthèse a été décrite par Fürstner²⁸ (Schéma 25).

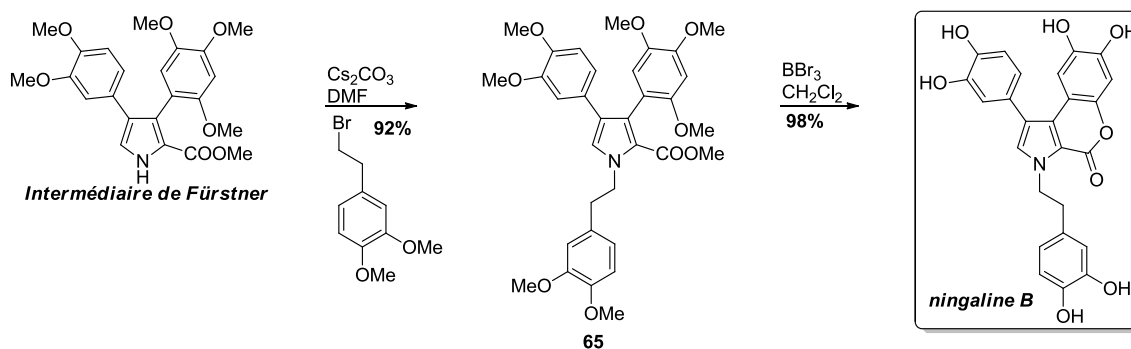


Schéma 25 : stratégie de Bullington

L'intermédiaire de Fürstner, constitué d'un pyrrole substitué en position 2 par un ester méthylique et en positions 3 et 4 par deux groupements aryles convenablement choisis, est *N*-alkylé pour donner le dérivé **65**. Une déméthylation totale de la molécule en présence de tribromoborane conduit directement à la ningaline B, lactonisée *in situ* grâce au HBr généré lors de la déméthylation.

b. Synthèse de Gupton

L'équipe de Gupton, connue pour son savoir-faire concernant l'utilisation de sels d'iminiums vinylogues en tant qu'intermédiaires clés pour la synthèse régiosélective d'hétérocycles hautement fonctionnalisés, a rapporté une autre voie d'accès à la ningaline B (Schéma 26).²⁹

Dans une première étape de condensation, l'énaminone **68** est préparé par réaction entre la desoxyveratroïne **66** et le diméthyl acétal **67**.³⁰ En présence de trichlorure de phosphore, l'énaminone est transformée en un iminium **69** qui est immédiatement traité en condition aqueuse pour former le composé **70**. Celui-ci est ensuite engagé avec le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine pour fournir le dérivé pyrrolique substitué **71**. Enfin, après *N*-alkylation du pyrrole, saponification de l'ester en position 2 du dérivé **72** et une séquence de déméthylation suivie d'une lactonisation du composé **73**, la ningaline B est obtenue.

²⁷ Bullington, J. L., Wolff, R. R., Jackson, P. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9439–9442.

²⁸ Fürstner, A., Weintritt, H., Hupperts, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6637–6641.

²⁹ Gupton, J. T., Clough, S. C., Miller, R. B., Lukens, J. R., Henry, C. A., Kanters, R. P. F., Sikorski, J. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 207–215.

³⁰ a) SanMartin, R.; Marigorta, E.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2255–2264. b) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4248–4250.

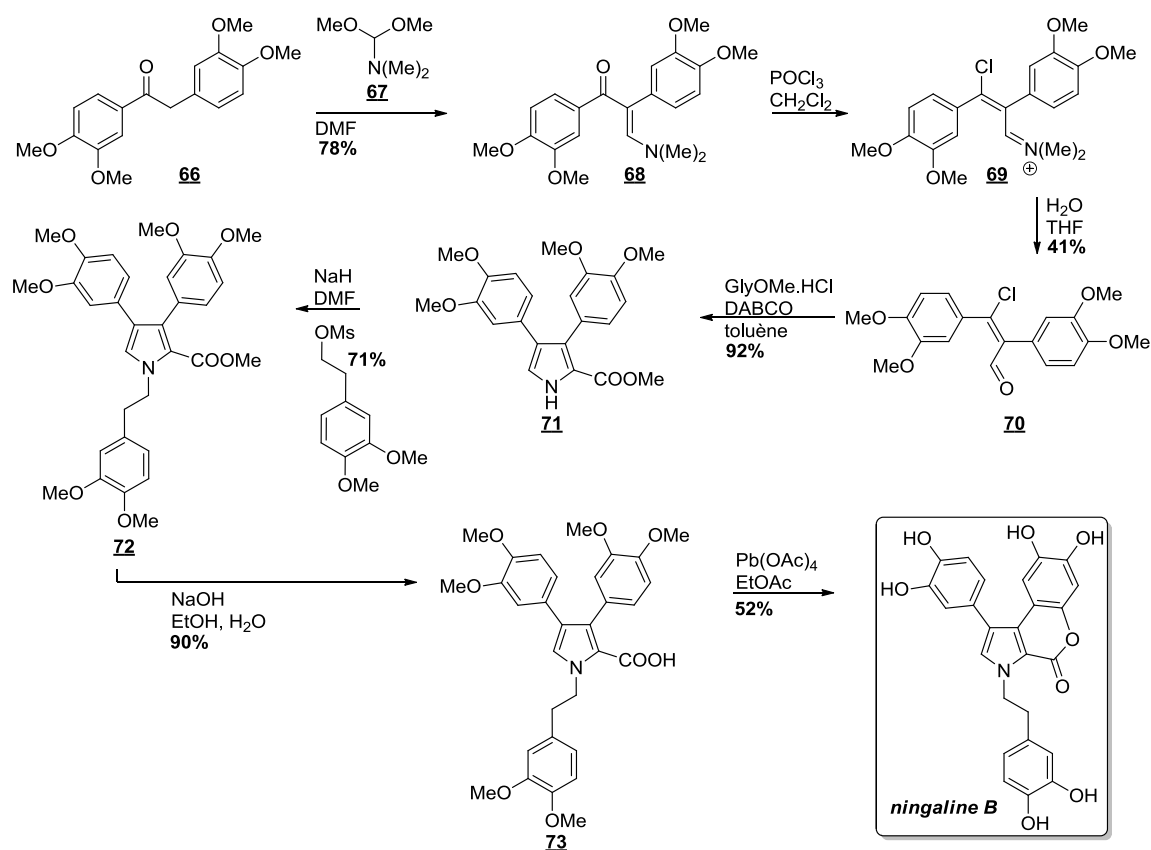


Schéma 26 : stratégie de Gupton

c. Synthèse d'Iwao

En 2003, l'équipe d'Iwao propose cette fois une synthèse totale de la ningaline B impliquant une cyclisation de type Hinsberg,³¹ habituellement utilisés pour la synthèse des thiophènes, pour générer le noyau pyrrolique puis des couplages de Suzuki-Miyaura pour substituer le noyau par les aryles convenablement choisis afin d'accéder à la cible (Schéma 27).

À partir de l'amine primaire **74**, une séquence de di-N-alkylation, conduisant à **75**, de cyclisation de type Hinsberg et de fonctionnalisation des hydroxyles du dérivé **76** en groupements triflates, permet d'obtenir efficacement le pyrrole entièrement substitué **77**. Deux couplages de Suzuki-Miyaura sont ensuite successivement réalisés pour obtenir un mélange de dérivés teraryles cyclisé **17** et non-cyclisé **13**. L'utilisation de conditions acides transforme ce mélange en un seul et unique produit cyclisé **17**. Enfin après saponification de l'ester, une décarboxylation de l'acide **18** suivie d'une déméthylation totale de **2** donne la ningaline B.

³¹ Iwao, M., Takeuchi, T., Fujikawa, N., Fukuda, T., Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4443–4446.

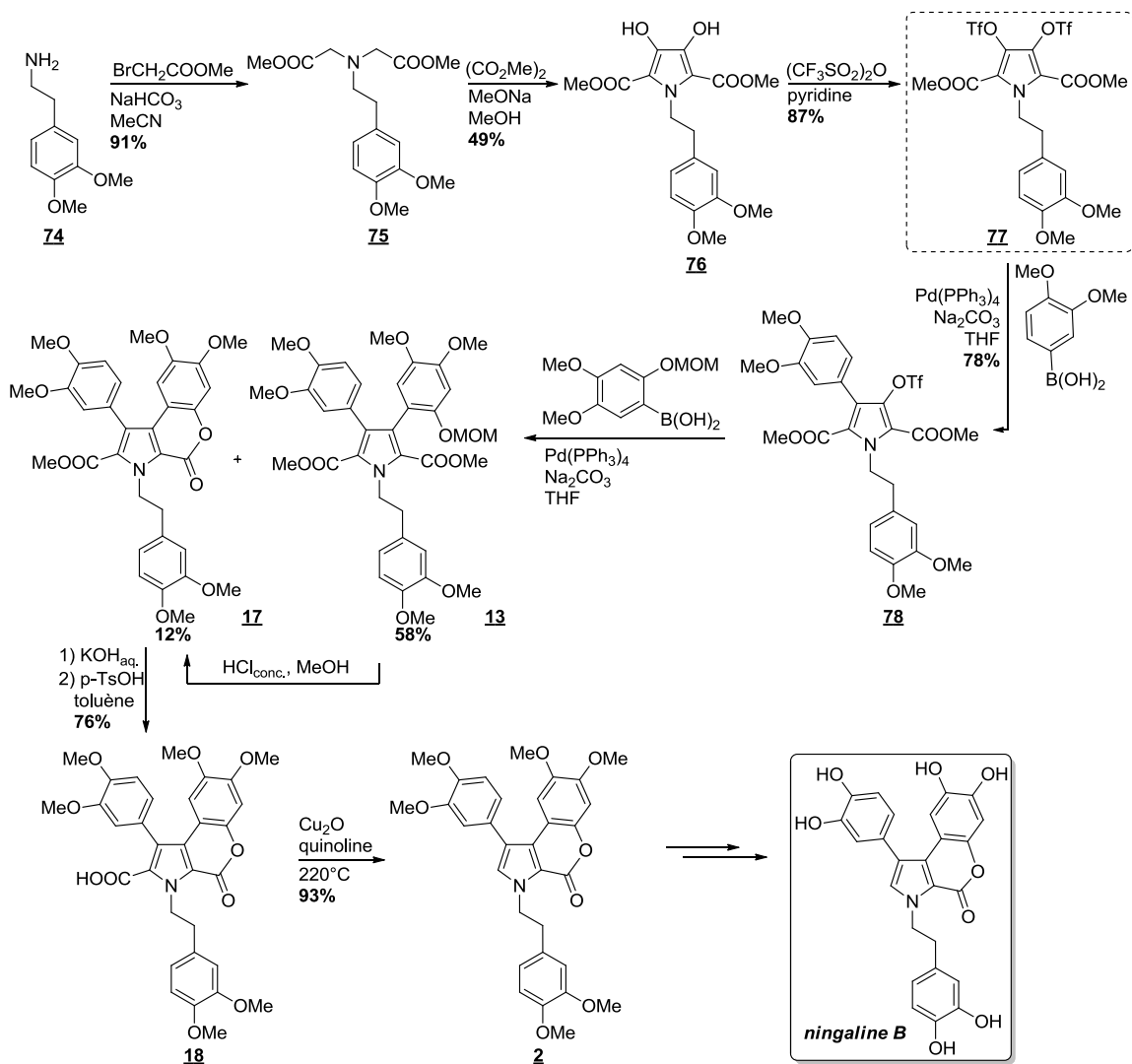


Schéma 27 : stratégie d'Iwao

d. Synthèse de Steglich

Une approche biomimétique a également été décrite par l'équipe de Steglich en 2006.³² Cette stratégie, extrêmement convergente, est sans doute la méthode la plus efficace d'accéder à la ningaline B (Schéma 28).

La synthèse prévoit une première séquence monotope faisant d'abord intervenir une étape de couplage oxydant entre deux équivalents d'acide pyruvique **79**, puis une réaction entre la 1,4-dicétone **80** intermédiairement formée avec l'amine **74**. Le teraryle **81** ainsi généré, est alors oxydé en présence d'acétate de plomb ce qui permet la lactonisation en **18**, puis, après décarboxylation et déméthylation de **2**, la ningaline B est obtenue.

³² Peschko, C., Winklhofer, C., Terpin, A., Steglich, W. *Synthesis* **2006**, 3048–3057.

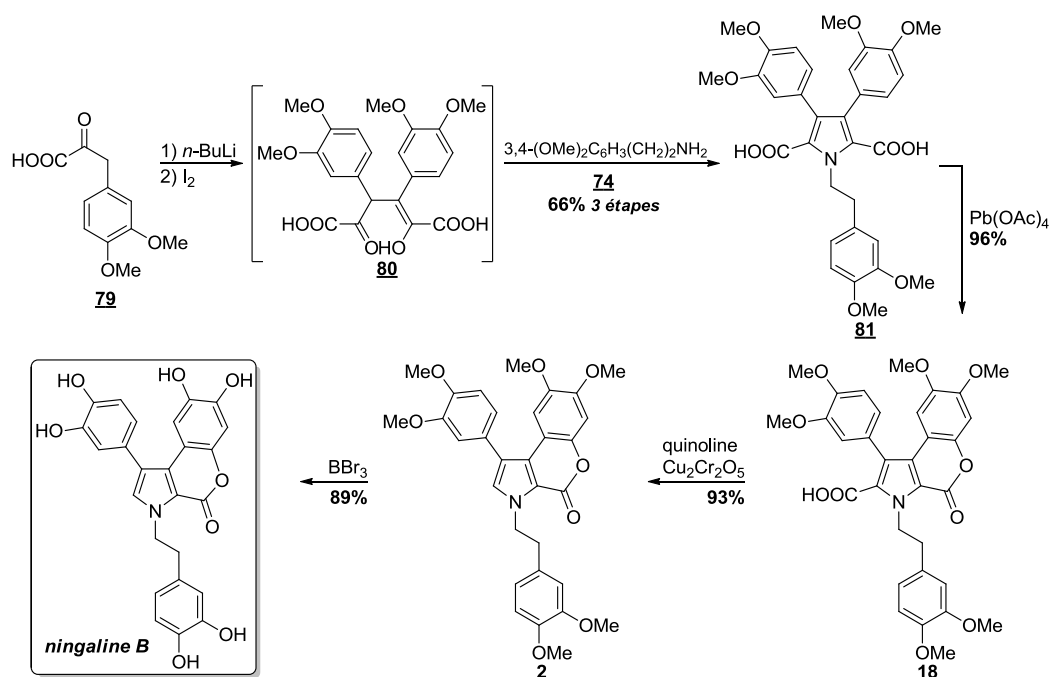


Schéma 28 : stratégie de Steglich

Malgré l'efficacité de cette synthèse, la substitution présente sur les aryles portés par le noyau pyrrolique est fixée dès le départ. Il semble alors difficile d'imaginer préparer une plate-forme facilement dérivatisable en analogues par ce type d'approche.

5. Vers la synthèse d'analogues : stratégie envisagée

Au laboratoire, notre intérêt s'est plus particulièrement porté sur le développement d'une voie de synthèse de la ningaline B qui soit facilement modulable dans le but de préparer une série d'analogues et de pouvoir, à volonté, modifier la structure de ces composés.

En effet, si la synthèse de la ningaline B a largement été étudiée dans la littérature, la préparation d'analogues, quant à elle, n'a été que peu explorée. Précédemment, nous avons détaillé les travaux effectués par l'équipe de Boger et nous avons pu mettre en évidence que la plupart des molécules étudiées étaient les intermédiaires obtenus lors de la synthèse totale de la ningaline B.

Dans ce contexte, l'objectif fixé au laboratoire a été de définir une rétrosynthèse permettant un accès à la ningaline B, mais surtout, à ses analogues.

Aussi, cette famille de composés **82** pourrait être obtenue après plusieurs manipulations fonctionnelles à partir du dérivé teraryle **83** convenablement substitué. Ce dernier pourrait quant à lui provenir du composé pyrrolique dihalogéné **84**, après deux réactions de couplage

métallocatalysés. Enfin **84** serait généré à partir de l'amine commerciale **85**, en suivant une procédure en trois étapes efficaces, décrite dans la littérature (Schéma 29).³³

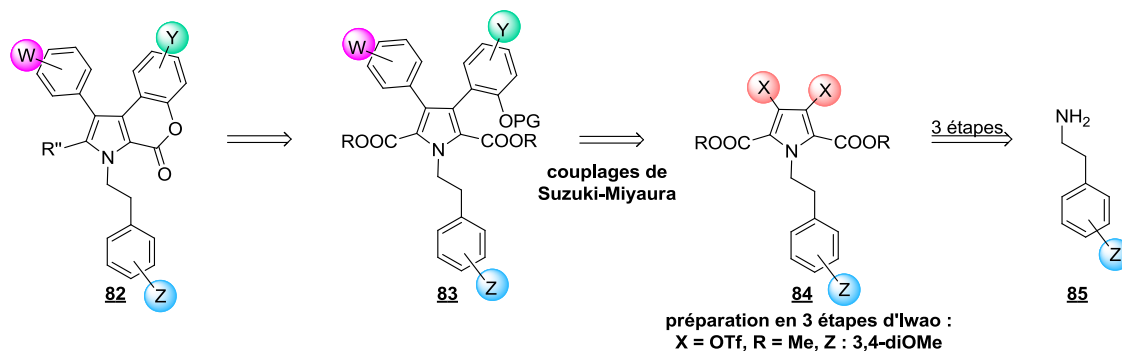


Schéma 29 : préparation d'analogues de la ningaline B, rétrosynthèse envisagée

En s'inspirant du procédé décrit par Iwao, il est possible d'accéder à des motifs de type ditriflates **84**, comme nous le verrons dans le chapitre III. Enfin, les réactions de couplage métallocatalysées envisagées pour la suite de la synthèse ont été des couplages de Suzuki-Miyaura.

Dans le contexte de notre projet, une discussion mécanistique concernant la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura est proposée dans le chapitre suivant de ce manuscrit.

³³ Fukuda, T., Hayashida, Y., Iwao, M. *Heterocycles* **2009**, 77, 1105–1122.

Chapitre II : Considérations mécanistiques autour du couplage de Suzuki-Miyaura

Chapitre II : Considérations mécanistiques autour du couplage de Suzuki-Miyaura

I - Généralités

1. Réactions de couplage catalysées au palladium

La formation de liaisons carbone-carbone représente un enjeu crucial en chimie organique. En synthèse, il est capital de disposer d'une boîte à outils toujours plus efficaces permettant de créer les squelettes de molécules possédant des propriétés aussi variées qu'intéressantes.

Dans ce contexte, depuis quatre décennies, la catalyse par les métaux de transition a connu un essor formidable. Des avancées considérables dans ce domaine ont montré que les métaux de transition peuvent être utilisés comme des outils de choix, puissants et efficaces pour générer des liaisons carbone-carbone de façon entièrement contrôlée et parfaitement sélective. Les métaux impliqués dans ces réactions de couplage sont variés, toutefois, parmi les plus utilisés, le palladium occupe une place importante. Ce métal compte parmi les plus chers, cependant, son activité est telle que les réactions ne nécessitent souvent qu'une quantité infime de catalyseur, rendant son utilisation commune et finalement moins coûteuse.

Les réactions catalysées par des complexes de palladium sont particulièrement répandues en synthèse organique. Ces couplages croisés font, d'une part, intervenir un partenaire électrophile qui souvent est un dérivé halogéné et, d'autre part, un partenaire nucléophile dont la nature est extrêmement variable. En effet, ces réactions sont réalisables avec un acide boronique, un organozincique ou encore un organostannane, on parlera alors respectivement de couplage de Suzuki-Miyaura, de couplage de Negishi et de couplage de Stille. Ils sont aussi possibles avec des dérivés vinyliques ou acétyléniques, dans ces cas il s'agira de couplage de Heck et de Sonogashira. Enfin, le couplage de Tsuji-Trost peut également être cité même si, cette fois, il n'est pas question d'un couplage croisé (Schéma 30).

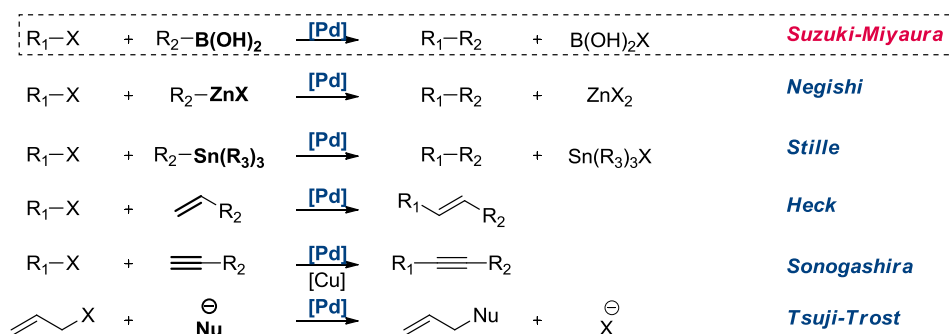


Schéma 30 : réactions de couplage catalysées au palladium

En 2010, la catalyse au palladium a été à l'honneur et trois chimistes, Richard Heck, Ei-Ichi Negishi ainsi qu'Akira Suzuki ont été récompensés par le prix Nobel de chimie pour leurs travaux remarquables sur les réactions qui portent maintenant leurs noms.³⁴

Parmi ces transformations incontournables en synthèse organique, notre intérêt s'est tourné vers les réactions de couplages de Suzuki-Miyaura.

2. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Découverte en 1979 conjointement par Akira Suzuki et Norio Miyaura, la réaction dite de Suzuki-Miyaura consiste en un couplage entre un dérivé (pseudo)halogéné et un dérivé boré en utilisant un catalyseur de palladium (Schéma 31).³⁵

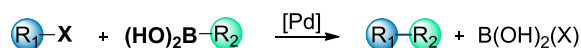


Schéma 31 : couplage de Suzuki-Miyaura

En industrie ou en recherche académique, cette réaction est l'une des transformations les plus utilisée en synthèse organique. Elle représente notamment l'une des meilleures voies de synthèse des composés biaryles³⁶ qui forment des blocs de construction fondamentaux en synthèse organique, ce qui rend leur préparation importante pour les industriels.³⁷ Dans le domaine pharmaceutique, à peu près 25% des réactions effectuées sont des réactions de couplage et parmi elles, le couplage de Suzuki-Miyaura tient une place majeure. D'autre part, d'un point de vue académique, les possibilités d'améliorations, d'expansion ou encore d'études mécanistiques autour de cette réaction la rendent toujours attrayante.

En plus de son efficacité, cette transformation est également extrêmement flexible avec un large champ d'application, facile à mettre en œuvre et offrant de multiples avantages...

Tout d'abord, l'un des avantages réside dans l'utilisation d'acides boroniques, facilement accessibles, relativement stables, tolérants à une large variété de conditions opératoires et peu toxiques contrairement à d'autres espèces organométalliques.

De plus, de nombreux substrats sont utilisables. D'une part, le partenaire électrophile peut être un dérivé halogéné ou triflate avec une différence de réactivité directement liée à la nature de

³⁴ a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723–6737. b) Negishi, E-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764.

³⁵ a) Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437–3440. b) Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866–867.

³⁶ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. b) Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *Handbook of palladium catalysed organic reactions*, Academic Press : San Diego, **1997**. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.

³⁷ a) Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263–303. b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinata, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633–9695.

l'halogène/triflate, qui permet d'être sélectif lors des couplages selon cet ordre : $I > OTf > Br > Cl$. D'autre part, le partenaire nucléophile peut varier à la fois par la nature de la fonction borée mais aussi par l'hybridation du carbone amené à réagir : $(sp^2)C-B$, $(sp^3)C-B$ et plus récemment $(sp)C-B$.

Par ailleurs, les couplages de Suzuki-Miyaura tolèrent un grand nombre de groupes fonctionnels. Les conditions opératoires requises sont douces et extrêmement adaptables aux substrats avec la possibilité de travailler en milieu aqueux, organique et même souvent biphasique.

De plus, l'utilisation de palladium rend les réactions très efficaces et ne nécessite souvent qu'une faible charge catalytique.

La limitation majeure du couplage de Suzuki reste la nécessité d'utiliser une quantité importante de base. Toutefois, cet inconvénient peut la plupart du temps être contourné en adaptant les solvants et bases utilisés, et n'a que peu d'influence sur la grande utilisation de ce processus de couplage dans les domaines académiques et industriels.

II – Aspects mécanistiques

1. Généralités.

Le cycle catalytique prévoit ainsi trois étapes. Préalablement, le complexe de palladium(0) à 14 électrons, espèce réactive dans cette réaction de couplage, est généré *in situ* à partir du complexe de palladium(0) à 18 électrons. Une réaction d'addition oxydante sur le dérivé (pseudo)halogéné pour former une autre espèce réactive, un complexe de palladium(II) à 16 électrons se produit ensuite. S'en suit une étape de transmétallation au cours de laquelle a lieu un transfert du ligand carboné R_2 lié à l'atome de bore, considéré comme un métal par abus de langage, vers le complexe de palladium(II) par substitution du ligand X. À ce moment du cycle catalytique, un dernier complexe de palladium(II) à 16 électrons est généré. Enfin, dans une dernière étape d'élimination réductrice, les ligands carbonés R_1 et R_2 sont couplés pour donner le produit de couplage et l'espèce réactive, le complexe de palladium(0) à 14 électrons, est régénérée (Schéma 32).

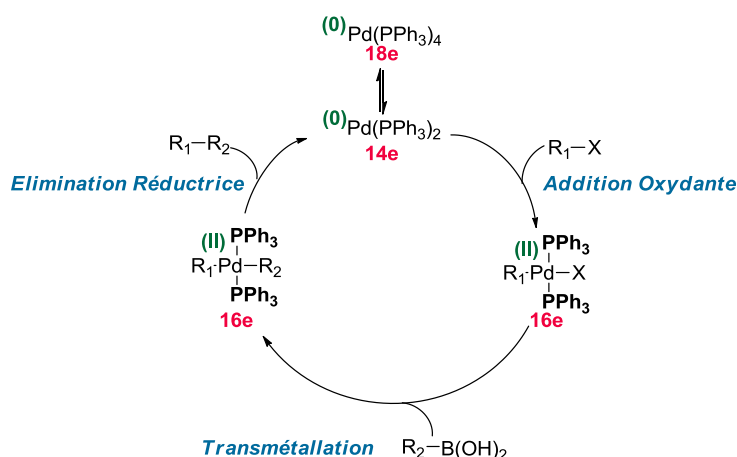


Schéma 32 : cycle catalytique général du couplage de Suzuki-Miyaura

En réalité, de nombreuses études approfondies effectuées dans le but de percer toutes les subtilités de cette réaction ont montré que le cycle catalytique était bien plus complexe. Si les mécanismes d'addition oxydante et d'élimination réductrice sont admis et relativement bien élucidés car communs aux autres couplages organométalliques, celui de la transmétallation demeure plus ambigu. Aussi, dans la suite de cette brève introduction aux couplages de Suzuki-Miyaura, nous nous proposons d'aborder une à une les étapes du cycle catalytique afin de comprendre le fonctionnement de cette réaction et l'influence de chacun des paramètres.

2. Etude du cycle catalytique

a. Addition oxydante

Le mécanisme de l'addition oxydante a fait l'objet de multiples investigations.³⁸ Au cours de cette étape, commune à toutes les réactions de couplages organométalliques, le métal de transition, qui possède un faible potentiel d'oxydation, réalise une réaction d'addition oxydante sur le dérivé (pseudo)halogéné pour former une espèce réactive capable de réagir avec un centre riche en électrons. Les hypothèses de chemins réactionnels sont variées mais les conclusions s'accordent toutes sur le fait que l'espèce issue de l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle ou d'alkyle sur un complexe de palladium(0) possède une configuration *cis* même si une grande partie des espèces isolées et caractérisées possèdent une configuration *trans*. En fait, l'addition oxydante se déroule en deux temps avec, insertion du palladium dans la liaison C-X de façon concertée formant intermédiairement un état de transition à trois centres, puis isomérisation *cis-trans* du produit (Schéma 33).

³⁸ a) Fauvarque, J.-F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419–427. b) Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, 9, 2276–2283.

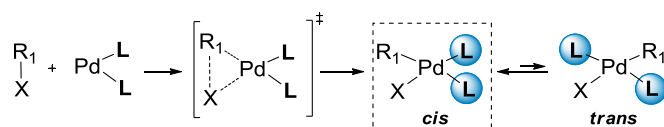


Schéma 33 : addition oxydante puis isomérisation

Cette isomérisation *cis-trans* est cruciale pour le déroulement de la suite du cycle catalytique puisque seul le conformère *trans* peut être impliqué dans la transmétallation. Revenons alors sur les paramètres pouvant influencer cet équilibre.

Les espèces catalytiques générées après l'addition oxydante possèdent des atomes de palladium au degré d'oxydation deux. Ces complexes ont une géométrie de type plan carré et selon l'organisation spatiale ainsi que la nature des ligands, ils existent sous deux configurations notées *cis* ou *trans* (Schéma 34).



Schéma 34 : isomères *cis/trans*

Les ligands influencent grandement la stabilité des complexes et déterminent la configuration *cis* ou *trans* que l'espèce adopte. Dans les cas des ligands monodentés, l'isomérisation d'une configuration à l'autre est possible si l'espèce reçoit la quantité d'énergie nécessaire. Dans le cas des ligands bidentés, la taille, la forme et la rigidité du squelette carboné du ligand peuvent influencer sur cette quantité d'énergie mais peuvent aussi empêcher l'isomérisation

Cet effet des ligands sur la réactivité des complexes métalliques peut être quantifié en mesurant l'angle de cône. L'angle de cône, noté θ , est défini comme le sommet de l'angle formé par les atomes les plus externes du ligand et le centre du ligand lui-même situé à 2.28 Å du centre métallique dans le cas de la triphénylphosphine (Schéma 35).³⁹

Exemple avec la triphénylphosphine :

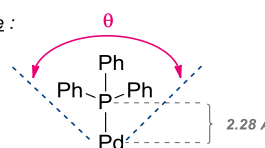


Schéma 35 : angle de cône

L'influence des ligands Y (ici Y=Ph) peut aussi être déterminée par des calculs de mécanique moléculaire en déterminant l'angle Y-M-Y. Cette méthode, plus complète, permet de rendre compte de la distance qui sépare les deux atomes coordonnants mais aussi de la flexibilité de squelette du ligand. En effet, au cours du cycle catalytique plusieurs modes de coordination sont possibles, aussi, la préférence pour un ligand et pour un certain mode de coordination peut

³⁹ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956–2965.

influencer un cycle catalytique par stabilisation ou déstabilisation des états initiaux, de transitions ou finaux.

La plupart du temps, les catalyseurs de palladium sont associés à des ligands de type monophosphine comme par exemple le tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Toutefois, cette catégorie de catalyseurs, bien qu'efficace, nécessite souvent une charge catalytique relativement importante avec en moyenne 10 mol% de catalyseur employé. Aussi, l'élaboration de nouveaux ligands toujours plus performants reste une préoccupation dans beaucoup de laboratoires de recherche.⁴⁰

D'autre part, d'un point de vue purement mécanistique, il a été montré que l'étape limitante de la réaction dépend de la nature du groupement X.⁴¹ En effet, les iodures d'aryle sont les plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante sur le Pd(0) tandis que les bromures d'aryle sont plus difficiles à activer. Ainsi, l'étape d'addition oxydante est limitante dans le cas de l'utilisation de dérivés bromés, tandis que c'est l'étape de transmétallation qui devient limitante pour l'utilisation de dérivés iodés.

b. Transmétallation

Le cycle catalytique passe ensuite par une étape fondamentale de transmétallation. Cette fois, son mécanisme est propre au couplage de Suzuki-Miyaura puisqu'il dépend exclusivement de la façon dont l'espèce borée est activée pour réagir avec le complexe de palladium. Au cours de ces dernières décennies, le mécanisme de cette étape a été le sujet de nombreux débats. Deux hypothèses mécanistiques, qui s'accordent sur l'importance de la base, dont le rôle reste néanmoins ambigu, ont ainsi été postulées.

▪ Études pionnières

Dès 1979, Miyaura met en évidence l'effet de la base dans les réactions organométalliques à travers un exemple de couplage entre un ester boronique vinylique **86** et un 1-halogénoalcène **87** permettant de générer une oléfine conjuguée **88** (Schéma 36).³⁵

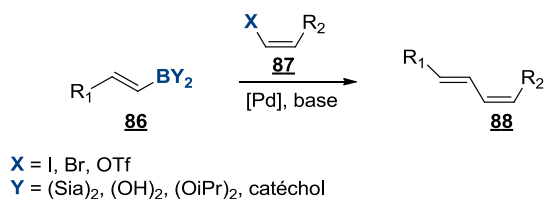


Schéma 36 : premier exemple de couplage par Suzuki et Miyaura

⁴⁰ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1469.

⁴¹ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151–8156.

Ces premières études ont montrées que l'ajout d'une base dans le milieu réactionnel accélère considérablement l'étape de transmétallation. Une variété de bases a alors été étudiée et toutes ont montrées cette même capacité. Parmi les plus utilisées on retrouve à titre d'exemples NaOH, K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CS_2CO_3 , $NaHCO_3$ ou encore NaOAc. Certaines bases semblent toutefois plus adaptées à certaines transformations que d'autres. Ainsi, les bases fortes de type alcoolate de sodium ou les solutions aqueuses d'hydroxyde de métaux alcalins sont plus efficaces pour les couplages vinyle-vinyle. Au contraire, les bases plus douces, comme les solutions aqueuses de carbonates, montrent de meilleurs résultats pour les couplages aryle-aryle. Il est communément admis que la base est engagée dans la sphère de coordination du métal lors de l'étape de transmétallation ce qui peut expliquer l'influence de sa nature sur les vitesses de réaction.

Toutefois, le rôle précis de la base et le mécanisme qui en découle ont rapidement et longuement été débattus dans la littérature. Ainsi, deux voies ont été envisagées : la voie boronate et la voie oxo-palladium (Schéma 37).

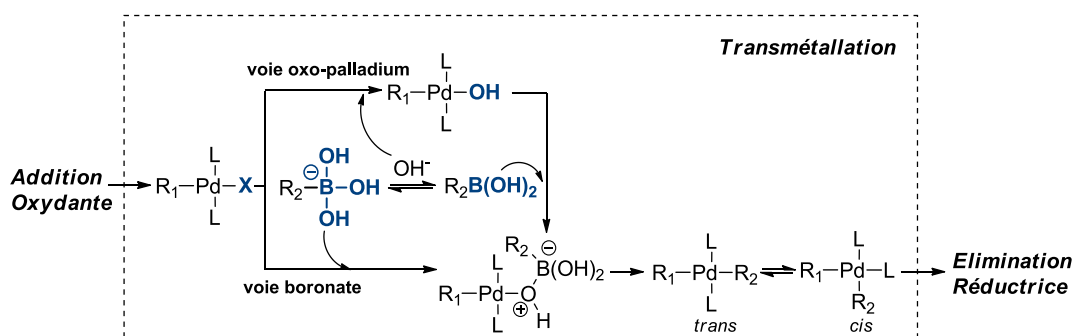


Schéma 37 : zoom sur la transmétallation dans le cycle catalytique

D'un point de vue mécanistique, la limitation majeure de cette étape réside dans l'utilisation même d'acides boroniques. Bien que présentant de nombreux avantages, les acides boroniques, dont l'atome de bore tri-coordonné possède des propriétés d'acide de Lewis liées à l'orbitale vacante, sont relativement inertes face à des complexes de type $[R_1PdXL_2]$ issus de l'addition oxydante. Aussi, afin de faciliter le transfert du groupement organique du bore vers le métal, la formation d'une espèce borée tétra-coordonnée, appelée « ate » complexe est requise. En effet, la quaternarisation de l'atome de bore avec une charge négative rend les groupements qu'il porte plus nucléophiles, ainsi les espèces sont plus réactives que leurs analogues acides boroniques.

La question qui fait débat est de savoir comment se forme cet intermédiaire « ate » complexe...

Un premier mécanisme, la « voie boronate » (1), postule la préformation de l'espèce borée tétra-coordonnée sous la forme d'arylhdroxyborates ou trialkylborates au moyen de la base, pour ensuite réagir avec le complexe $[R_1PdXL_2]$ (Schéma 38).⁴¹

Un deuxième mécanisme, la « voie oxo-palladium » (2), dans lequel un ligand du complexe de palladium se comporterait comme une base de Lewis face à l'acide boronique pour générer, par échange de ligand, l'espèce borée tétra-coordonnée requise, est aussi proposé. De plus, l'espèce

palladiée hydroxylée ou alkoxyée favoriserait la transmétallation grâce à l'oxophilie de l'atome de bore (Schéma 38).^{36a, 42}

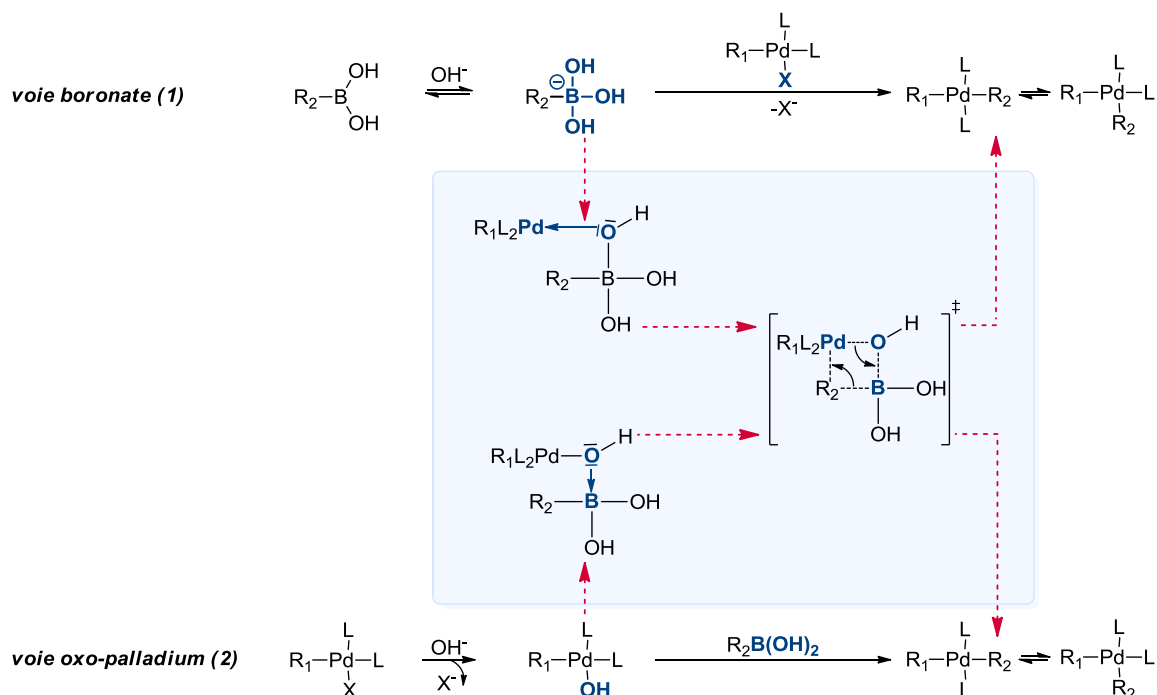


Schéma 38 : deux voies de transmétallation qui s'affrontent et intermédiaires

En 1998, Matos et Soderquist suggèrent également d'autres réactivités sur des exemples de couplages entre le bromobenzène et un alkylborane ou un alkylboronate en présence de d'hydroxyde de sodium.⁴³ Dans ces cas particuliers, il a été montré qu'une réaction entre les dérivés $R_2B(OH)_3^-$ et $[R_1PdXL_2]$ ainsi qu'entre les dérivés $R_2B(OH)_2$ et $[R_1PdOHL_2]$ étaient possibles. Cependant, quelques années plus tard, des études par calculs DFT ont montré que ces deux dernières voies n'étaient pas favorables à la transmétallation et ont conforté les hypothèses de voie boronate ou oxo-palladium.⁴⁴

Quel que soit la voie de réaction, un complexe de palladium de configuration *trans* est d'abord obtenu avant de s'isomériser en complexe-*cis* pour effectuer l'élimination réductrice.⁴⁵

Au vu de toutes ces considérations, la transmétallation apparaît comme fondamentale à la réaction. Aussi, pour parvenir à optimiser un tel couplage, il est crucial de déterminer le plus précisément possible le déroulement de cette séquence. L'élucidation du mécanisme le plus favorable est cependant extrêmement complexe puisqu'il est nécessaire de parvenir à identifier,

⁴² a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Sugimoto, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980. b) Moriya, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149–151.

⁴³ Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.

⁴⁴ a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Llédos, A.; Maseras, F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459–4466. b) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307. c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647–3658.

⁴⁵ Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829–6836.

caractériser et évaluer les proportions des complexes de palladium(II) et d'agents de transmétalement intermédiaires. D'autre part, il est également important de pouvoir effectuer des études cinétiques sur les espèces actives de bore et de palladium qui ne sont pas toujours les espèces les plus abondantes dans le milieu réactionnel.

Dans ce contexte, en considérant tous ces travaux pionniers, de nombreuses équipes se sont attachées à l'étude mécanistique de la transmétalement.

▪ Etudes mécanistiques récentes

Ce n'est qu'en 2009, qu'un intérêt grandissant pour la compréhension de cette étape a vu le jour. En effet, Christian Amatore, Anny Jutand et Gaëtan Le Duc se sont particulièrement intéressés au mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura. À travers d'élégantes études extrêmement approfondies, l'équipe d'Amatore et Jutand a mis en évidence les effets agonistes et antagonistes de bases anioniques ainsi que de leurs contre-cations.⁴⁶

Les ions hydroxyde

Dans un premier temps, compte tenu des doutes persistants concernant le rôle exact de la base dans ces réactions de couplage, l'équipe d'Amatore et Jutand a entrepris des travaux visant à élucider cette problématique.⁴⁷

Pour cela, un suivi électrochimique de la réaction mettant en jeu un acide arylboronique et un complexe de type *trans*-[PdArL₂X] a été entrepris. Le succès de cette procédure est basé sur le fait que les potentiels d'oxydation ou de réduction des espèces sont proportionnels à leurs concentrations dans le milieu réactionnel. Ainsi, il est possible de suivre l'évolution des produits de départ, des intermédiaires et des produits de réaction au cours du temps.

À titre d'exemple, une réaction modèle de couplage entre l'acide phénylboronique et le complexe de palladium *trans*-[(4-CN(C₆H₄))PdBrL₂] préalablement préparé, a été étudiée. Celle-ci a été réalisée en présence d'un excès de ligand, afin de parvenir à observer la formation du complexe [Pd(0)L₃] et d'ions hydroxyde associés au contre cation inerte *n*-Bu₄N⁺, dans le DMF (Schéma 39).⁴⁷

⁴⁶ a) Amatore, C.; Le Duc, G. L.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–10093. b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2–11.

⁴⁷ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.

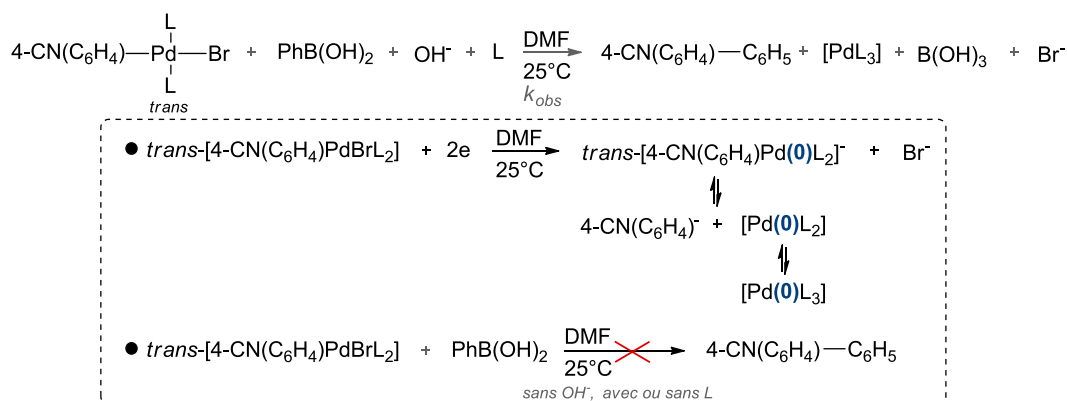


Schéma 39 : étude électrochimique de l'effet des ions hydroxyde

Une première partie de l'étude, effectuée en mesurant le pic de réduction du complexe *trans*-[(4-CN(C₆H₄))PdBrL₂] en l'absence de base, a montré qu'aucune réaction n'avait lieu avec l'acide boronique même avec un large excès d'acide boronique ou pour des temps de réaction assez longs. En revanche, lorsqu'un excès de base est ajouté au milieu réactionnel, en quelques minutes le pic de réduction du complexe *trans*-[(4-CN(C₆H₄))PdBrL₂] disparaît, tandis que le pic de réduction de l'espèce biaryle apparaît avec le pic d'oxydation du complexe [PdL₃].

Ces résultats confortent l'idée que la présence d'une base est requise dans ce type de réaction comme cela avait déjà été constaté lors des travaux pionniers de Smith et Suzuki. L'expérience montre aussi que la voltammétrie semble être une méthode électrochimique efficace pour suivre la cinétique de ce type de couplages.

L'équipe d'Amatore et Jutand a également montré que le ratio entre les concentrations en ions hydroxyde et en acide boronique était un paramètre non négligeable. En effet, une proportion trop importante d'acide boronique ralentit considérablement la réaction, ce qui laisse penser que l'acide pourrait hydrolyser les ions hydroxyde pour former une espèce non réactive. En contrepartie, la présence d'un trop large excès en ions hydroxyde ralentit aussi la réaction. Ainsi, une transmétallation optimale semble pouvoir être contrôlée en utilisant un ratio $[\text{OH}^-]/[\text{B}(\text{OH})_2]$ convenablement ajusté.

Concernant le mode d'action de la base, jusqu'alors discuté dans la littérature, la voltammétrie a une fois de plus apporté des réponses. Rappelons que deux hypothèses ont été postulées : la voie boronate (1) et la voie oxo-palladium (2) (Schéma 40).

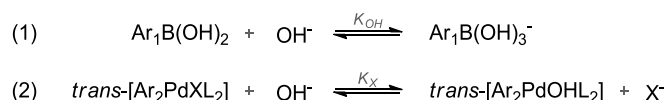


Schéma 40 : voie boronate vs. voie oxo-palladium

La formation d'espèces boronates en milieu basique a été développée et exploitée notamment par l'équipe de Jones dès 1966.⁴⁸ Les complexes de type *trans*-[ArPdOHL₂] ont quant à eux également été préparés à partir du *trans*-[PhPdBr(PPh₃)₂] par ajout de *n*Bu₄NOH dans le CDCl₃⁴⁹ ou de NaOH dans le THF⁴³ et identifiés par RMN du phosphore 31. En considérant toutes ces données, il a ensuite été possible de confirmer la présence de toutes ces espèces dans le milieu réactionnel pour la réaction modèle.

En présence de ces espèces, quatre voies de transmétallation sont envisageables (Schéma 41).

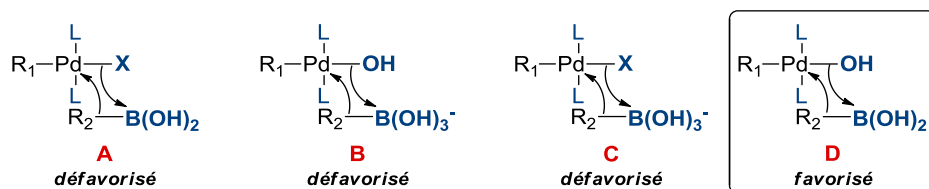


Schéma 41 : états de transition possibles lors de la transmétallation

La voie A prévoit directement une réaction entre l'acide boronique et le complexe halo-palladium, ce qui a rapidement été écarté dans la mesure où aucune réaction n'a lieu en l'absence de base. À une concentration trop importante en ions hydroxyde, qui favoriserait l'existence des espèces boronate et hydroxo-palladium, la réaction procède très lentement ce qui écarte la voie B. De plus, aucune réaction n'a été observée en ajoutant le boronate à un complexe de type hydroxo-palladium préformé.⁴⁷ Enfin, la voie C qui propose une réaction entre le boronate et le complexe halo-palladium doit aussi être écartée. En effet, il a été montré que l'espèce boronate est en équilibre très rapide avec son analogue acide boronique. Cet équilibre est plus rapide que la transmétallation, aussi, pour des raisons cinétiques la réaction se fait avec la forme acide boronique favorisant ainsi la voie D. Une étude menée par l'équipe de Hartwig a abouti aux mêmes conclusions quant à la voie de transmétallation la plus favorable.⁵⁰

En résumé, au cours de l'étape de transmétallation, les ions hydroxyde sont à l'origine de deux effets antagonistes en compétition. D'une part, ils permettent la formation d'une espèce boronate défavorable, et d'autre part, ils génèrent le complexe hydroxo-palladium favorable à la réaction (Schéma 40).

Les ions carbonates

La plupart du temps, les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura emploient des bases de type carbonate, par exemple, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ ou encore pour des cas particuliers Th₂CO₃. Après avoir déterminé l'impact des ions hydroxyde, l'équipe d'Amatore et Jutand s'est

⁴⁸ a) Dewar, M. J. S.; Jones, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2408–2410. b) Cammidge, A. N.; Goddard, V. H. M.; Gopee, H.; Harrison, N. L.; Hughes, D. L.; Schubert, C. J.; Sutton, B. M.; Watts, G. L.; Whitehead, A. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4071–4074.

⁴⁹ Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6829–6836.

⁵⁰ Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116–2119.

intéressée à l'influence des ions carbonate. Pour cela, la même réaction modèle a été étudiée en présence de carbonate de césium, base soluble dans les solvants organiques, préalablement séchée et de DMF également séché afin de s'affranchir de toute trace d'eau dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, la réaction ne se fait pas. En revanche, l'ajout d'eau permet très rapidement de former intermédiairement le complexe hydroxo-palladium pour donner le produit de couplage (Schéma 42).

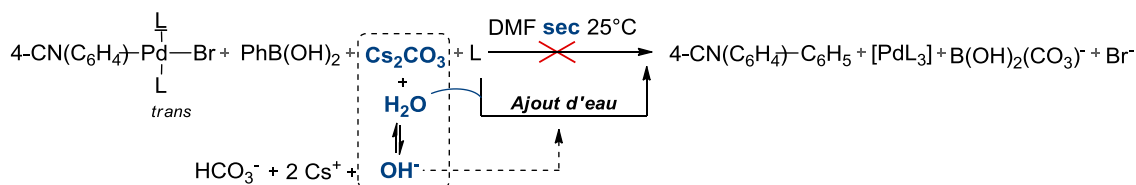


Schéma 42 : influence de la base en fonction des hydroxyde disponibles

En effet, l'addition d'eau permet de former des ions hydroxyde par réaction avec le carbonate. Une fois générés, ces ions hydroxyde, dont l'efficacité n'est plus à prouver, procèdent comme cela a été vu précédemment.

Ainsi, l'utilisation de bases de type carbonate doit nécessairement se faire en milieu aqueux. Dans ces conditions particulières, les ions hydroxyde sont cette fois libérés progressivement dans le milieu réactionnel en fonction de la quantité d'eau apportée au système. Cette considération peut permettre de contrôler d'avantage l'étape de transmétallation qui se trouve quelque peu ralentie puisque le complexe hydroxo-palladium se forme progressivement.

Les ions fluorure

Les ions fluorure peuvent également être utilisés en tant que base dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Ces espèces peuvent être apportés par ajout de sels fluorés, le plus souvent le fluorure de potassium, ou bien à partir d'organotrifluoroborates de potassium. En effet, ces derniers, qui sont de plus en plus utilisés comme partenaire de couplage boré au lieu des acides boroniques, peuvent libérer des ions fluorure au cours de leur hydrolyse en milieu aqueux (Schéma 43).

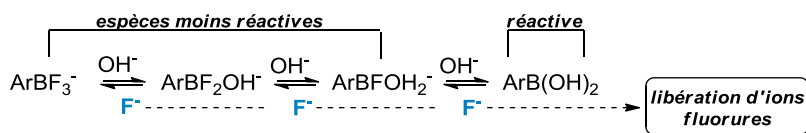


Schéma 43 : hydrolyse d'un organotrifluoroborate

L'influence de ces ions fluorure a une fois de plus été examinée en menant une étude de voltammétrie sur la même réaction modèle. La réaction a été suivie pour différentes concentrations en *n*-Bu₄NF, où le contre-cation inerte a été choisi pour ne pas avoir d'impact sur l'analyse. Des résultats comparables à ceux obtenus pour les ions hydroxyde ont été obtenus. En

effet, par analogie, l'étude a mis en évidence l'existence d'équilibres générant à la fois les formes borates dérivant de l'acide boronique (1),⁵¹ mais aussi l'échange d'halogène pour donner le complexe de type fluoro-palladium (2) (Schéma 44).

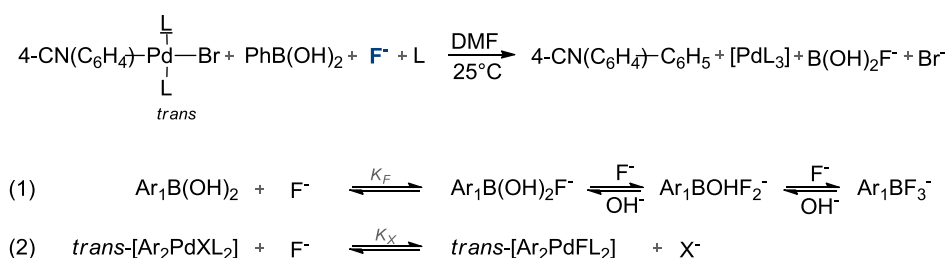


Schéma 44 : effet des ions fluorure sur la transmétallation

De la même façon, les tendances relatives à la concentration en ions fluorure dans le milieu réactionnel sont les mêmes que celles observées pour les ions hydroxyde. Le ratio $[\text{F}^-]/[\text{B}(\text{OH})_2]$ conserve ainsi toute son importance.

Pour toutes ces raisons, la voie favorable à la transmétallation est une fois de plus celle qui implique l'interaction entre la forme acide boronique et le complexe issu de l'échange d'halogène. D'autre part, la transmétallation est largement favorisée grâce à la forte fluorophilie de l'atome de bore. Néanmoins, il est également raisonnable de penser que par réaction entre les ions fluorure et l'acide boronique, des ions hydroxyde sont libérés et que ces ions pourraient entrer en compétition dans le mécanisme de la réaction (Schéma 45).

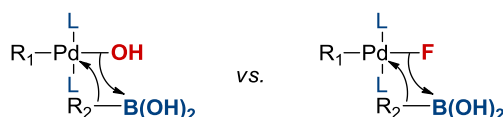


Schéma 45 : état de transition de la transmétallation

Dans ce contexte, la ligation des ions hydroxyde et fluorure sur les deux métaux palladium et bore au moment de la transmétallation a été étudiée en considérant le transfert d'un groupement phényle d'une espèce de type $[\text{PhBX}_3]$ vers un complexe $[\text{ArPdBrL}_{10u2}]$ (Schéma 46).⁵²

⁵¹ Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Li, Y.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4662–4670.

⁵² Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5156–5160.

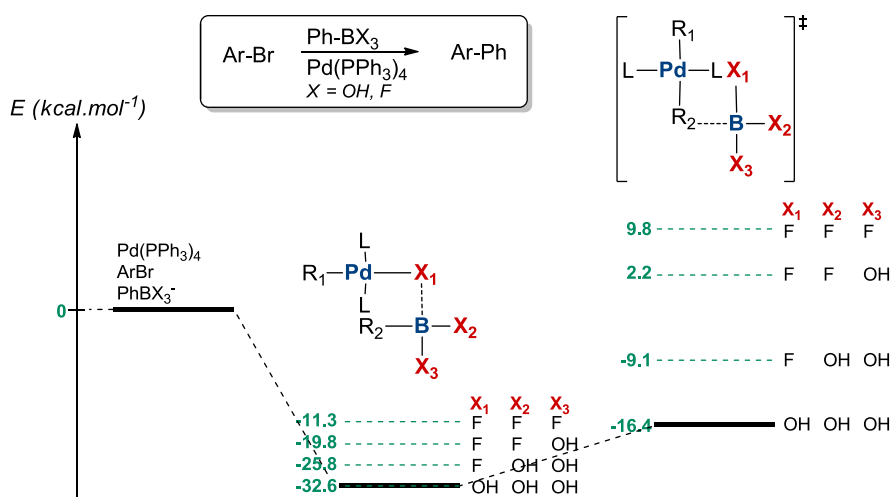


Schéma 46 : valeur énergétique des différentes ligations

De cette façon, il a été mis en évidence que plus l'atome de bore est lié à des fluors, plus la barrière énergétique de l'état de transition de la transmétallation augmente. Cette étude théorique basée sur des calculs DFT laisse ainsi penser que le rôle bénéfique des ions fluorure dans la transmétallation serait de délivrer des ions hydroxyde au palladium à travers une forte liaison hydrogène établie entre les ions fluorure et l'eau dans le milieu réactionnel.

Cette compétition entre les différents anions a également été étudiée dans le cas du complexe *trans*-[(4-CN)C₆H₄PdI(PPh₃)₂] par des mesures électrochimiques par l'équipe d'Amatore et Jutand et a montré que l'échange d'halogène se faisait préférentiellement avec les ions fluorure.⁵³

Cette étude a aussi permis de mettre clairement en évidence le fait que la transmétallation ne peut pas directement avoir lieu avec l'espèce organotrifluoroborate de potassium.

Les contre-cations

Les bases inorganiques utilisées dans les réactions de couplage comportent inévitablement un contre-cation. L'influence de ces contre-cations a alors aussi fait l'objet d'une étude électrochimique. L'équipe d'Amatore et Jutand a ainsi montré que ces cations, dont l'impact est bien souvent négligé ou peu considéré, pouvaient, en fonction de leur nature, exercer un rôle dans le mécanisme du couplage.⁵⁴

Les premiers travaux effectués dans ce domaine, initiés par Kishi, ont montré que l'utilisation de bases comme AgO, TlOH, TlOEt ou Tl₂CO₃ était bénéfique aux couplages pallado-catalysés.⁵⁵ Cette observation a été rationalisée par la formation d'un précipité de type AgX ou TlX qui

⁵³ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1379–1382.

⁵⁴ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6616–6625.

⁵⁵ Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756–4758.

déplacerait l'équilibre existant entre les complexes halogéno-palladium et hydroxy-palladium en faveur de l'espèce réactive hydroxy-palladium.

L'influence d'autres cations, jusqu'alors non étudiés, a été réalisée pour la même réaction modèle. Afin de définir un point de comparaison, une première série de mesures a été effectuée en présence de bases hydroxyde. En effet, dans les études de voltammétrie précédentes seul le contre-cation inerte $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ avait été volontairement utilisé pour supprimer toutes les interactions possibles. Cette fois, les contres-cations Na^+ , K^+ et Cs^+ ont été successivement utilisés, ce qui a permis de définir une tendance de réactivité (Schéma 47).

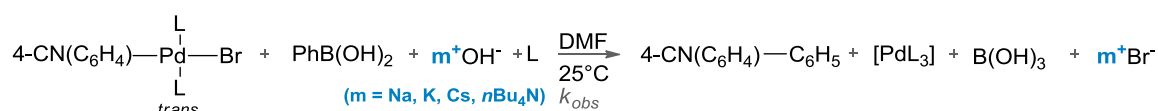


Schéma 47 : influence des contre-cations

Ainsi, il a été montré que pour des concentrations initialement identiques, la réaction procédait de façon plus ou moins rapide en fonction du cation présent. Aussi, il a été établi que la réaction décélère de plus en plus en passant successivement de $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$, K^+ , Cs^+ à Na^+ .

Une fois de plus, cette observation peut être rationalisée en considérant l'état de transition de l'étape de transmétallation. En effet, il est connu que les cations de type alcalin ont une forte capacité à se lier à des atomes riches en électrons comme, par exemple, un centre oxygéné. C'est pourquoi, l'effet décélérant de ces cations pourrait être expliqué par une compétition potentielle entre la complexation des cations à l'oxygène du complexe hydroxy-palladium et la transmétallation (Schéma 48).

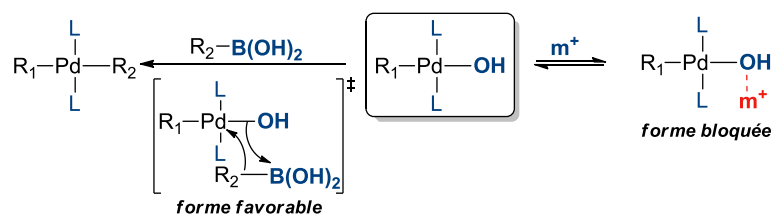


Schéma 48 : compétition lors de la transmétallation

De ce fait, plus l'affinité du cation pour l'oxygène est forte, plus la forme dite bloquée persiste et plus la réaction de transmétallation est lente.

c. Élimination réductrice

Le cycle catalytique s'achève par une étape d'élimination réductrice pour laquelle, une fois encore, deux mécanismes ont été proposés. Un premier mécanisme, appelé *cis*-élimination, prévoit un couplage direct entre les substituants situés en position *cis* (1). Un deuxième mécanisme présage

d'avantage la formation d'une espèce intermédiaire par perte d'un ligand labile puis isomérisation *trans-cis* avant l'élimination réductrice exclusivement sur le complexe *cis* (2) (Schéma 49).

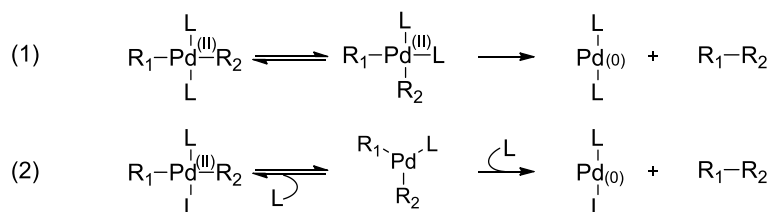


Schéma 49 : élimination réductrice

Tout comme la transmétallation, l'élimination réductrice a été étudiée par électrochimie afin de définir la nature des espèces impliquées dans cette étape et de mieux comprendre son déroulement.

Les effets anioniques ont une fois de plus été observés pour cette dernière étape du cycle catalytique. En effet, l'addition d'ions hydroxyde accélère la réaction ce qui signifie que le complexe intermédiairement formé *trans*-[R₁PdR₂L₂] serait relativement stable et que l'élimination réductrice serait favorisée en présence d'ions hydroxyde. En s'appuyant sur les travaux pionniers décrits dans la littérature, la formation d'un complexe de palladium pentacoordiné de géométrie bipyramidale à base triangulaire, avec des groupes R₁ et R₂ en positions apicale et équatoriale, a pu être proposée.⁵⁶ Le passage par ce type d'intermédiaire permet de contourner l'isomérisation *cis-trans* qui ralentit l'élimination réductrice (Schéma 50).

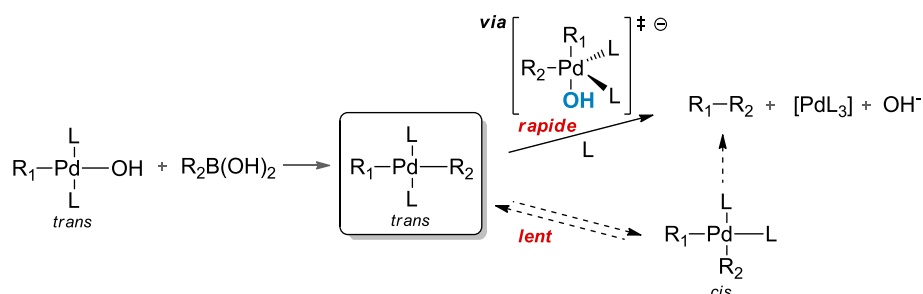


Schéma 50 : passage par un complexe palladium pentacoordiné avant élimination réductrice

De plus, il a été montré que les ions fluorure exercent le même genre d'effet que les ions hydroxyde pour générer le complexe de palladium pentacoordiné.

⁵⁶ a) Giovannini, R.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186–11187. b) d'Orlyé, F.; Jutand, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9670–9678. c) Jarvis, A. G.; Fairlamb, I. J. S. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3175–3196. d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541. e) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321. e) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Tanaka, H.; Ren, Q.; Torii, S. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 957–966.

d. Pour résumer...

De nombreuses études ont été effectuées autour de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Les principales observations concernant l'impact que peuvent avoir certains paramètres de la réaction ont été résumées dans cette introduction non-exhaustive, car de multiples travaux ont été réalisés pour tenter de comprendre au mieux cette réaction.

Pour résumer, cette réaction de couplage suit un mécanisme conventionnel organométallique catalysé au palladium. Après une addition oxydante, un échange halogène/anion a été observé, suivi d'une étape de transmétallation puis d'une élimination réductrice (Schéma 51).

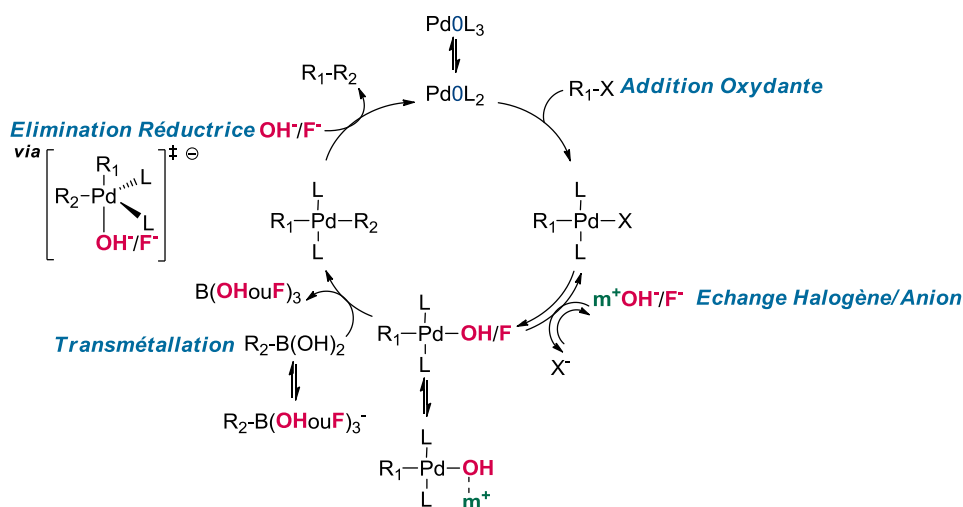


Schéma 51 : cycle catalytique avancé du couplage de Suzuki-Miyaura

Dans cette séquence, le rôle capital de la base a été mis en relief. Elle permet :

- 1) l'échange halogène/anion pour former l'espèce active $[\text{R}_1\text{Pd(OH ou F)-L}_2]$,
- 2) l'équilibre acide boronique/boronate conduisant à la formation de l'espèce inactive B(OH)_3 ou B(X)_3 ,
- 3) la formation d'un complexe pentacoordiné favorisant l'élimination réductrice,
- 4) le ralentissement de la transmétallation par complexation du contre-cation de la base avec le doublet libre de l'oxygène ou du fluorure porté par le complexe $[\text{R}_1\text{Pd(OH ou F)-L}_2]$.

Ainsi, les anions hydroxyde ou fluorure sont impliqués dans le mécanisme au travers de quatre rôles antagonistes, deux rôles bénéfiques à la réaction (1 et 3) et deux rôles desservant la réaction (2 et 4).

D'autre part, la nécessité de disposer d'une source d'eau dans le milieu réactionnel dans le cas de l'utilisation de bases de type carbonate pour générer intermédiairement des ions hydroxyde a été mise en évidence.

Enfin, la nature des contre-cations portés par la base exerce également un rôle important avec une décélération de la transmétallation en passant de $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$, K^+ , Cs^+ à Na^+ .

III – Les différentes espèces borées

En dépit des avancées considérables dont bénéficie le couplage de Suzuki-Miyaura, l'efficacité de la réaction est parfois compromise avec de faibles rendements et la nécessité d'utiliser un large excès de l'un des réactifs pour outrepasser certaines réactions secondaires.

L'optimisation des conditions opératoires de ce couplage a été largement étudiée dans la littérature avec un travail considérable autour de chacun des paramètres. Cependant, ce n'est que très récemment que les études se sont attachées à l'importance même du dérivé boré. Pourtant, le rôle de ce partenaire nucléophile clé dans les réactions de Suzuki-Miyaura n'est pas sans importance...

Isolés, les acides boroniques sont en équilibre avec une forme trimère cyclique appelée boroxine (Schéma 52).

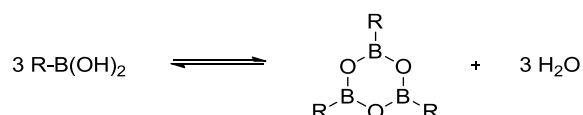


Schéma 52 : équilibre acide boronique/boroxine

La boroxine, très stable, n'est pas néfaste au couplage de Suzuki-Miyaura puisqu'elle n'intervient pas dans le mécanisme de la réaction. Néanmoins, elle présente le désavantage d'influencer la stoechiométrie car il est par conséquent difficile de savoir quelle quantité exacte d'acide boronique est présente. Aussi, dans la plupart des procédures, un excès d'acide boronique est nécessaire au succès du couplage.

L'acide boronique impliqué dans la réaction est aussi susceptible d'être à l'origine de nombreuses réactions indésirables. Afin de pallier ce problème, il existe plusieurs solutions dont une stratégie appelée « slow-release » qui est désormais couramment utilisée. Dans cette stratégie, la fonction acide boronique est temporairement masquée et le succès de la méthode repose sur la libération progressive de l'espèce active, l'acide boronique, dans le milieu réactionnel afin de limiter sa dégradation.

1. Acides boroniques et réactions indésirables

Les acides boroniques sont devenus incontournables en synthèse organique. Ils sont impliqués dans de nombreuses réactions même si leur utilisation majeure reste celle des couplages de Suzuki-Miyaura. Nous avons déjà mentionné les avantages qu'ils présentent, toutefois, il faut aussi

mentionner leur forte réactivité qui conduit souvent à des réactions parasites. Parmi ces réactions, il y a les oxydations, la protodéboronation, les homocouplages, la déshydratation du dérivé boré, la décomposition du catalyseur ou encore la protodehalogénéation du dérivé halogéné. Nous allons détailler deux de ces réactions parmi les plus fréquentes : oxydations et protodéboronation (Schéma 53).

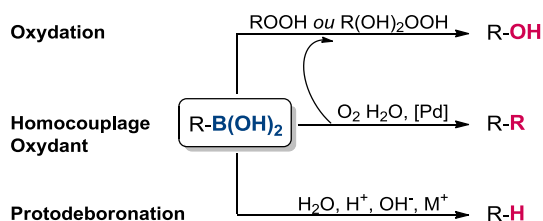


Schéma 53 : voies de dégradation majeures des acides boroniques

a. Oxydations

L'une des transformations qu'il est souhaitable d'éviter consiste en une oxydation de l'acide boronique. Ce processus peut être initié selon deux voies.⁵⁷

D'une part, par utilisation de solvants de type éthers qui dans les conditions de couplage de Suzuki-Miyaura peuvent générer des hydroperoxydes, particulièrement lorsque les solvants sont distillés donc débarrassés d'inhibiteurs de radicaux, par oxydation photo ou métallo-catalysée. En effet, les hydroperoxydes d'éthers peuvent alors oxyder $R-B(OH)_2$ en $R-OB(OH)_2$ qui après hydrolyse forme l'alcool correspondant $R-OH$. Néanmoins, en prenant soin d'éliminer toute trace d'oxygène du milieu réactionnel et éventuellement en ajoutant un réducteur, il est possible de limiter ce phénomène.

D'autre part, de façon directe, le dioxygène peut également être à l'origine de réactions d'oxydation. Dans ce cas, un deuxième cycle catalytique entre en compétition avec le cycle catalytique habituel (Schéma 54).

En effet, cette fois, le mécanisme débute par l'addition d'une molécule de dioxygène sur le complexe de palladium(0). L'espèce ainsi générée peut alors réagir successivement avec deux molécules d'acide boronique conduisant à la formation du produit d'homocouplage ainsi que de l'acide peroxyborique. Ce dernier peut ensuite oxyder une autre molécule d'acide boronique pour donner l'alcool.

⁵⁷ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 664–674.

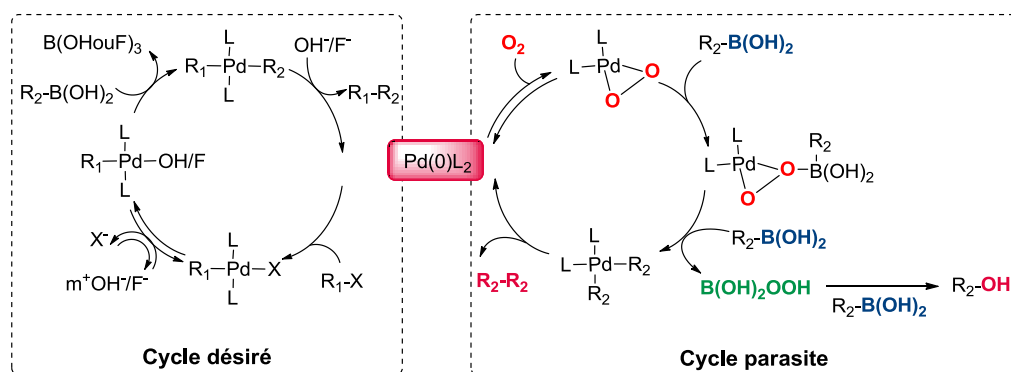


Schéma 54 : homocouplage oxydant

Pour contourner ce problème, il n'y a pas d'autre solution que d'opérer dans des conditions les plus inertes possible.

b. Protodéboronation

La protodéboronation est également une réaction secondaire souvent à l'origine de la formation de sous-produits dans les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Ce phénomène, qui consiste en la perte du bore sur le fragment organique par échange avec un proton est directement lié aux propriétés ainsi qu'à la stabilité de l'acide boronique.

Dès le début des années 60, l'équipe de Kuivila entreprend des études mécanistiques pour élucider la protodéboronation d'acides arylboroniques en milieu aqueux.⁵⁸ Ainsi, plusieurs mécanismes, fonction des conditions opératoires, ont été postulés, dont un prédominant en conditions basiques (Schéma 55).

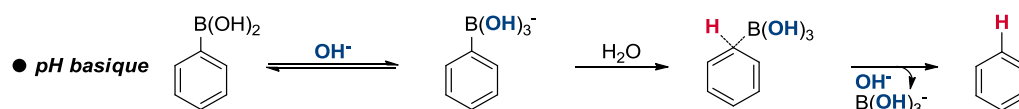


Schéma 55 : mécanisme de protodéboronation

Il a été montré que la substitution en *ortho* d'un acide arylboronique favorisait la protodéboronation pour des raisons de décompression stérique pouvant être assistée par formation d'une liaison hydrogène lorsque le substituant possède un doublet non-liant. Enfin, il a clairement été mis en évidence que seuls les acides boroniques sont sujet à la protodéboronation.

Plusieurs stratégies ont alors vu le jour dans le but de s'affranchir de cette réaction parasite. Afin de parvenir à limiter ce problème, l'objectif est de rendre la protodéboronation suffisamment lente

⁵⁸ a) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2167–2174. b) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2164–2166. c) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2159–2163.

pour que la transmétallation puisse se faire avant dégradation de l'acide boronique. Pour cela, il est possible d'intervenir à différents moments du cycle catalytique :

- 1) pendant l'addition oxydante avec une catalyse accélérée : par utilisation de ligands spécifiques capables de favoriser la formation rapide du complexe de transmétallation,
- 2) pendant la transmétallation en activant l'acide boronique : par utilisation d'additifs capables de rendre l'acide boronique plus réactif à la transmétallation,
- 3) avant la transmétallation en utilisant une autre espèce borée : par utilisation de boronates ou borates comme les triolborates cycliques de Miyaura ou les triisopropylarylborates de lithium de Buchwald.
- 4) avant la transmétallation en masquant temporairement l'acide boronique : par utilisation d'agents lentement hydrolysables *in situ*.

Cette dernière méthode, dite « slow-release », a suscité énormément d'intérêt au cours de la dernière décennie.

2. « Slow-release »

a. Principe du « slow-release »

Le concept du « slow-release » n'a été énoncé que très récemment, en 2010, par l'équipe de Lloyd-Jones.⁵⁷ Cette stratégie prévoit, comme évoqué plus haut, de masquer temporairement la fonction acide boronique afin de disposer, *in situ*, d'une sorte de réservoir de réactif momentanément inactif. Le succès de la méthode repose ensuite sur la libération progressive de l'espèce active mais aussi sensible, l'acide boronique, dans le milieu réactionnel. De cette façon, l'acide boronique a d'avantage la possibilité d'effectuer la réaction désirée, s'il s'agit de la plus favorable cinétiquement et thermodynamiquement, plutôt que de subir d'autres transformations indésirables (Schéma 56).

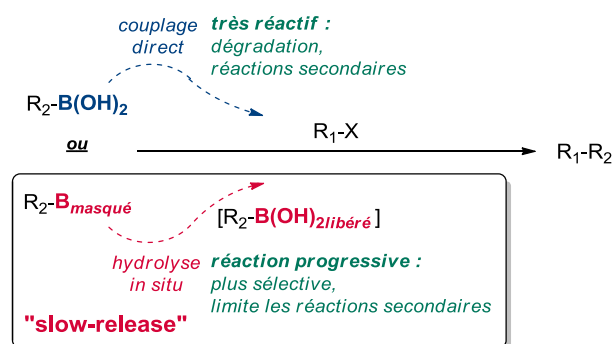


Schéma 56 : principe du « slow-release »

b. Agents masquant

Pour ce faire, il a été nécessaire de définir des agents permettant de masquer la fonction acide boronique. Ainsi, deux familles d'agents ont principalement été développées parallèlement avec d'une part, les boronates d'acide de *N*-méthyliminodiacétique (MIDA) et d'autre part, les organotrifluoroborates de potassium (Schéma 57).



Schéma 57 : agents masquants

Ces systèmes spécifiques d'acides boroniques masqués se sont rapidement démarqués et démocratisés dans le domaine des couplages de Suzuki-Miyaura grâce à leur large applicabilité et leur efficacité. En effet, ces réactifs présentent l'avantage d'être résistants aux réactions de dégradation mentionnées précédemment. De plus, bon nombre de ces dérivés sont à présent disponibles dans le commerce, ce qui les rend d'autant plus accessibles et attractifs.

▪ Les boronates MIDA

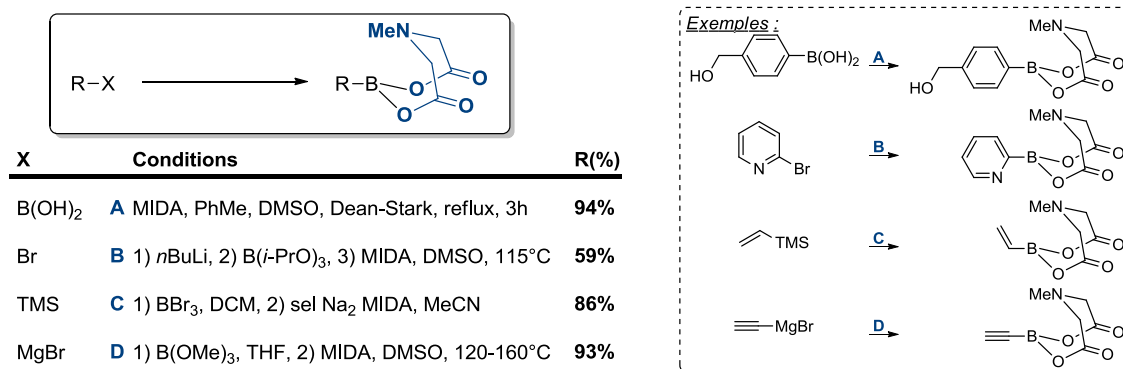
Préparation

Le développement des boronates de type MIDA connaît un essor croissant avec les travaux de l'équipe de Burke qui rapporte à la fois des voies d'accès simples à ces dérivés, mais aussi des efficacités de couplage surprenantes.⁵⁹

La fonctionnalisation par le MIDA est possible sur une gamme de substrats très large en adaptant les conditions opératoires. En effet, ces composés peuvent être obtenus directement à partir d'acides boroniques par condensation avec l'acide *N*-méthyliminodiacétique, ou bien à partir de dérivés halogénés, de dérivés silylés ou de réactifs de Grignard en formant intermédiairement l'acide boronique correspondant (Schéma 58).⁶⁰

⁵⁹ Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichim. Acta*, **2009**, 42, 17–27.

⁶⁰ Dick, G. R.; Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2314–2317.



▪ Les organotrifluoroborates de potassium

Préparation

Au début des années 60, les sels d'organotrifluoroborates font leur apparition dans le vaste domaine de la chimie organique mais leur réactivité a ensuite été considérée comme curieuse pendant de nombreuses années.

La première synthèse de sels d'organotrifluoroborates a quant à elle été réalisée par l'équipe de Chambers, en 1960, à partir des organostannanes correspondants (1) (Schéma 60).⁶² Toutefois, cette séquence nécessite intermédiairement la préparation d'organodihalogénoboranes, très réactifs et instables ainsi que la manipulation de dérivés d'étain hautement toxiques. Aussi, une autre voie de synthèse, plus simple et plus directe, a été proposée par l'équipe de Vedejs en 1995 (2).⁶³ Cette fois, les organotrifluoroborates de potassium sont accessibles à partir des acides boroniques par un traitement avec l'hydrogénodifluorure de potassium, agent de fluoration développé en 1967 par Thierig et Umland.⁶⁴

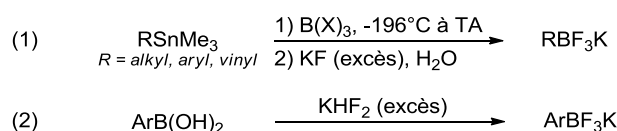


Schéma 60 : premières préparations des BF₃K

Enfin, le mode opératoire de cette dernière méthode a été optimisé par l'équipe de Genêt et généralisé à une grande variété de substrats (Schéma 61).⁶⁵

En effet, cette équipe a montré qu'il était possible de générer efficacement les organotrifluoroborates de potassium à partir des acides boroniques correspondant comme l'avait montré Vedejs mais sur des précurseurs très différents (aryles, hétéroaryles, vinyles) en utilisant un excès de KHF₂ (1).

Par transméallation, en suivant une séquence d'échange métal/halogène puis borylation puis fluoration, il est également possible d'accéder aux dérivés organotrifluoroborates de potassium à partir d'un précurseur halogéné (2) ou d'un précurseur alcynique (3). La synthèse de sels d'organotrifluoroborates a aussi été décrite à partir de réactifs de Grignards par borylation puis fluoration (4).

Après hydroboration d'une insaturation puis fluoration, les BF₃K d'alcènes ou d'alcanes peuvent également être préparés (5) (6).

⁶² Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5298–5301.

⁶³ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020–3027.

⁶⁴ Thierig, D.; Umland, F. *Naturwissenschaften* **1967**, 54, 563–563.

⁶⁵ a) Darses, S.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393–4396. b) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5045–5048.

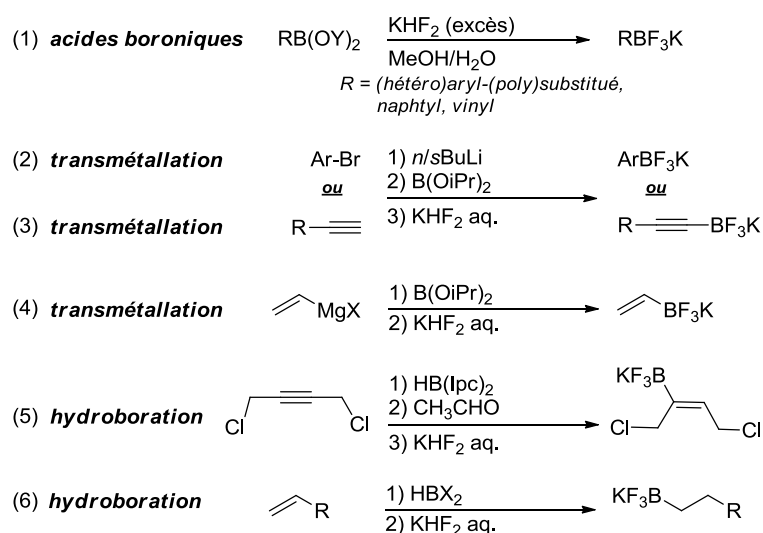


Schéma 61 : préparation plus récente des BF_3K

Réactivité

La prédisposition des organotrifluoroborates de potassium à agir comme de bons partenaires dans les réactions de Suzuki-Miyaura a initialement été évoquée par l'équipe de Genêt.⁶⁵ En effet, à la fois la nature tétracoordinée de l'atome de bore dans ces complexes mais aussi la force des liaisons bore-fluor laissait présager une réactivité favorable aux réactions de couplage en limitant les dégradations habituellement retrouvées avec les acides boroniques.

Initialement, la réactivité de ces sels, dans les réactions métallo-catalysées, a été explorée lors de travaux mettant en jeu un couplage pallado-catalysé entre des sels d'arènediazonium et des organotrifluoroborates de potassium.^{65,66} Mais la suite des études axées sur leur très large champ d'action a été d'avantage menée par le groupe de Molander⁶⁷ même si d'autres équipes s'y sont également intéressé de près.⁶⁸

Ainsi, ces sels fluorés ont montré une palette de réactivités assez variée dans les réactions les impliquant face à un électrophile. Ils ont souvent été utilisés dans des réactions catalysées par des métaux de transition. En outre, les couplages par des complexes de palladium ont donné des résultats prometteurs avec des sels d'arènediazonium, avec des dérivés diaryliodonium, avec des sulfonates ou encore avec des dérivés halogénés.

Dans ce dernier cas de couplage avec des dérivés halogénés, en conditions de Suzuki-Miyaura, les BF_3K ont été utilisés pour leur capacité à masquer la fonction acide boronique, comme dans le cas des boronates MIDA. En effet, si en conditions anhydres les organotrifluoroborates de potassium

⁶⁶ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875–1883.

⁶⁷ a) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240–9261. b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275–286.

⁶⁸ Darses, S.; Genêt, J. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.

sont stables, en milieu protique ou aqueux une suite d'équilibres les ramène à l'acide boronique correspondant (1) (Schéma 43).

D'autre part, de façon surprenante, il a été mis en évidence que lors de ce processus complexe d'hydrolyse, la surface de contact entre le milieu réactionnel et les parois de la verrerie utilisée jouait un rôle important.⁶⁹

Facilement accessibles à partir d'une variété de précurseurs et par de multiples réactions, les organotrifluoroborates sont également facilement isolables, sous forme de poudre et stockables sans précaution particulière. Il est aussi important de noter que la plupart sont désormais disponibles dans le commerce. Aussi, leurs caractères accessible, stable et efficace les rendent d'autant plus attrayants.

3. Comportement des espèces en milieu biphasique

Comme cela a été montré tout au long de cette introduction aux couplages de Suzuki-Miyaura, le système réactionnel fait intervenir à la fois des dérivés organiques mais aussi inorganiques. Pour parvenir à comprendre comment se déroule une telle réaction au niveau infiniment petit, il est sans doute important de bien considérer où se trouve chacune des espèces actives/non-actives, covalentes ou encore ioniques à tout moment.

Dans un environnement précis, un élément chimique peut exister sous différentes espèces adoptant des formes de liaisons distinctes, ce qui est appelé la « spéciation ». Ce phénomène est directement lié aux paramètres opératoires comme au pH, à la concentration en eau ainsi qu'au caractère plus ou moins miscible des solvants organiques avec la phase aqueuse.

En effet, plusieurs systèmes de solvants sont couramment utilisés pour cette réaction. Il y a d'une part les solvants non-miscibles à l'eau comme par exemple le toluène auquel cas deux phases peuvent clairement être distinguées. D'autre part, il y a les solvants miscibles à l'eau comme le THF, le dioxane ou le DMF. Toutefois, l'ajout de la base en solution aqueuse permet tout de même de visualiser l'apparition d'une deuxième phase minoritaire dont le volume dépend de la quantité de base ajoutée.

Dans ces conditions, de façon générale, il est admis que ces réactions de couplage se font systématiquement au moins en milieu biphasique voire triphasique si la phase solide est également comptabilisée.

Cette considération est fondamentale pour parvenir à comprendre comment l'une ou l'autre des voies boronate/oxo-palladium peut être favorisée mais aussi l'intérêt que présentent les espèces « masquées » évoquées précédemment.

⁶⁹ a) Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5156–5160. b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7431–7441.

En effet, la phase aqueuse, dont le pH est le plus élevé puisqu'elle contient la base inorganique en solution, peut agir comme un réservoir à ions hydroxyde. D'autre part, celle-ci peut également accueillir les ions générés au cours de la réaction (ex : X^- , $B(OH)_4^-$) rendant ainsi certains échanges plus favorables que d'autres (Schéma 62).

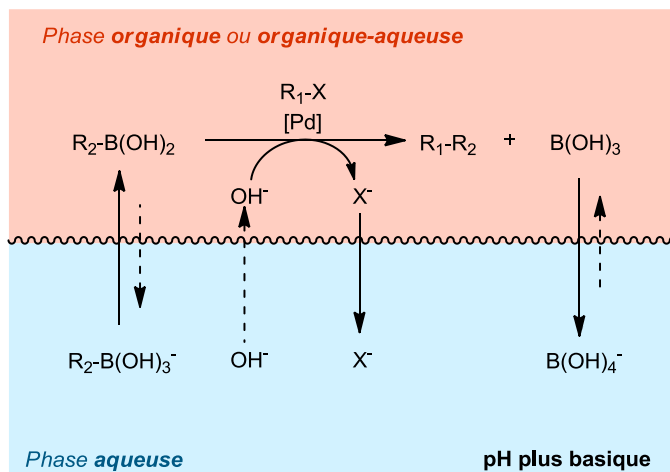


Schéma 62 : échanges en milieu biphasique

De plus, l'utilisation de solvants appropriés dans le cas des couplages faisant intervenir des espèces masquées d'acides boroniques peut également permettre de moduler le « slow release ». Précédemment, nous avons abordé la possibilité de libérer progressivement l'espèce active par hydrolyse légèrement basique dans le cas des MIDA et neutre dans le cas des BF_3K . Néanmoins, dans le cas des sels d'organotrifluoroborates, il est, en outre, possible de considérer le fait que ces composés ne sont solubles que dans l'eau et les solvants polaires (méthanol, acétonitrile, acétone, DMF, DMSO) pour permettre de tirer d'avantage profit de ce phénomène de réservoir...

IV – En quelques mots...

De nos jours, le couplage de Suzuki-Miyaura est probablement l'une des méthodes les plus utilisées, pour former aisément des liaisons carbone-carbone.

Ses qualités sont multiples. Pour n'en citer que quelques-unes, son extrême adaptabilité, sa robustesse ou encore sa simplicité de mise en pratique en font un outil très prisé dans divers domaines de la chimie, à petite ou grande échelle.

Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que cette réaction suit un mécanisme plus complexe qu'il n'y paraît...

Dans ce deuxième chapitre, nous avons pu approcher cette problématique. Cependant, une multitude d'autres paramètres peuvent également être pris en considération pour assurer le bon

déroulement de la réaction. Ainsi, après avoir finement ajusté chacun de ces paramètres de façon synergique, il est possible d'obtenir des réactivités optimales extrêmement efficaces.

Dans les chapitres suivant, nous verrons que ces considérations nous ont encouragé à utiliser la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura comme étape clé dans ce travail de thèse...

Chapitre III : Synthèse du noyau pyrrole

Chapitre III : Synthèse du noyau pyrrole

I – Choix de la stratégie

Le cœur même de la structure de type ningaline B peut être schématisé en le considérant comme un motif teraryle **3**, où le pyrrole est substitué en positions 3 et 4 par deux aryles différents Ar_1 et Ar_2 (Schéma 63). Ainsi, dans un premier temps, il a été fondamental d'établir clairement comment y accéder.

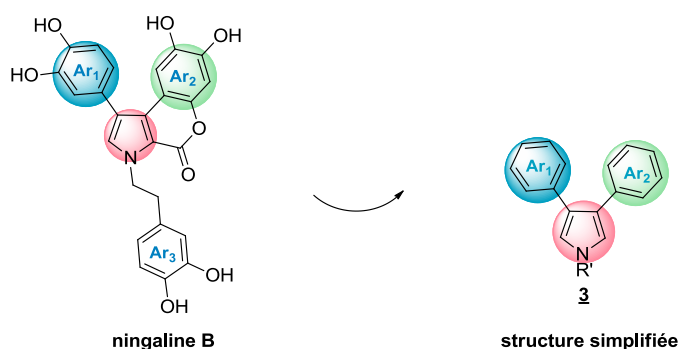


Schéma 63 : motif teraryle **3**, structure schématique

L'approche synthétique pour générer ce motif **3** a largement été étudiée dans la littérature et détaillée dans le premier chapitre de ce manuscrit.

Dans ce même chapitre, nous avons également abordé les principales synthèses totales ou formelles de la ningaline B développées par plusieurs groupes. Chacune des stratégies de synthèse a permis de préparer la molécule souhaitée de façon efficace et en utilisant, dans chaque cas, des stratégies originales et élégantes.

Toutefois, dans l'optique de préparer des analogues, pour lesquels les modulations structurales sont envisagées sur la substitution des aryles, pratiquement aucune de ces méthodes ne s'avère exploitable d'un point de vue efficacité et rapidité d'exécution.

Les voies de synthèse proposées par les équipes de Boger, de Bullington, de Gupton ou de Steglich fixent la substitution présente sur les groupements aryles dès la toute première étape de la synthèse. En effet, les groupements aryles sont définis par le choix des réactifs en début de synthèse (Schéma 64).

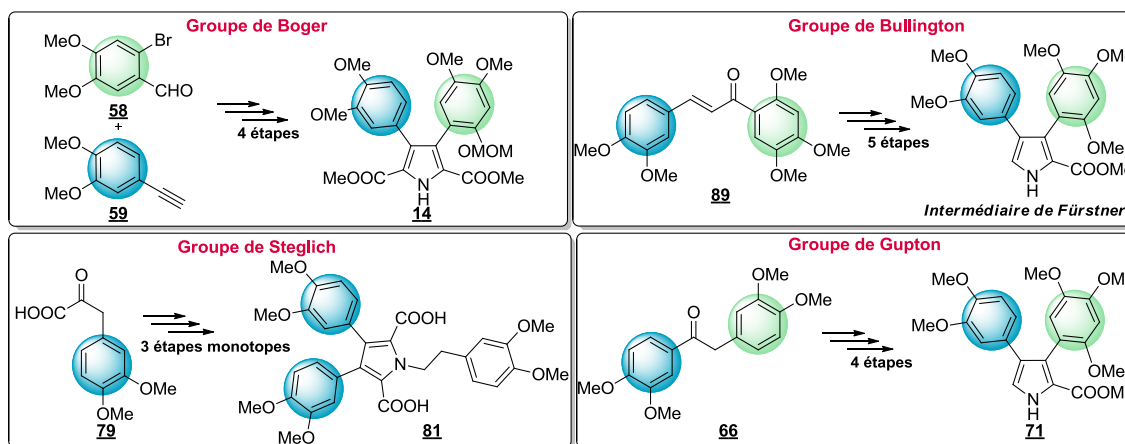


Schéma 64 : aryles fixés dès la première étape de la synthèse totale

La méthode décrite par l'équipe d'Iwao a, en revanche, retenu toute notre attention. Cette fois la stratégie déployée prévoit l'introduction des groupements aryles plus tardivement dans la séquence réactionnelle.

En effet, en quatre étapes à partir de l'homovératrylamine commerciale **74**, le ditriflate **77** est d'abord obtenu. Le dérivé teraryle souhaité **13** peut ensuite être préparé en réalisant deux couplages de Suzuki-Miyaura successifs sur le composé **77** (Schéma 65).

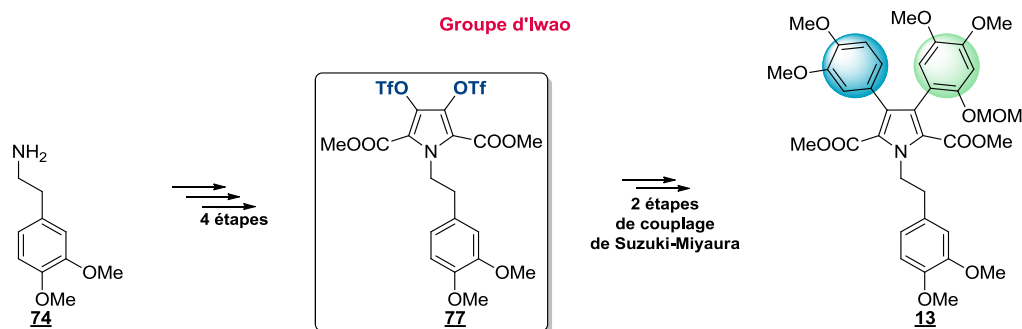
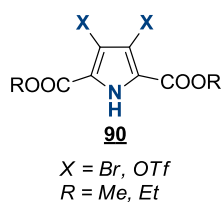


Schéma 65 : stratégie d'Iwao

Le ditriflate **77** peut aisément être perçu comme un intermédiaire clé de la séquence réactionnelle car, à ce niveau de la synthèse, ce dérivé *pseudo*-dihalogéné peut, à priori, être fonctionnalisé par tout type d'aryles, laissant ainsi des possibilités extrêmement larges pour la préparation d'analogues structuraux.

En s'inspirant de cet intermédiaire d'Iwao et dans le but de pouvoir préparer une famille d'analogues encore plus diversifiée, il est également possible de considérer le composé **90** constitué d'un pyrrole (*pseudo*)dihalogéné en positions 3, 4 et possédant un azote libre, lui aussi, dérivatisable, comme une plate-forme plus générale de synthèse (Schéma 66).

Schéma 66 : plate-forme pyrrolique générale **90**

Pour parvenir à ce type de structure, différentes voies d'accès ont été envisagées en s'inspirant de la littérature. Ces essais nous ont par la suite permis de trancher en faveur du protocole le plus efficace.

II – Résultats

Comme évoqué précédemment, il est possible de procéder par substitution sur le pyrrole, ou bien de créer le pyrrole fonctionnalisé.

1. Fonctionnalisation du pyrrole

a. Stratégie de Fürstner

Les premiers essais entrepris au laboratoire ont été inspirés des travaux effectués par l'équipe de Fürstner pour la synthèse de l'ester méthylique **96**.⁷⁰ La procédure a été reproduite pour préparer l'homologue ester éthylique **95**.

Après protection de l'azote du pyrrole **91** par un carbamate, le composé **92** obtenu est dibromé en positions 2 et 5 en présence de *N*-bromosuccinimide. Un échange halogène-métal avec le *tert*-butyllithium sur le dérivé **93** suivi d'une double addition sur le chloroformiate d'éthyle permet d'obtenir le composé **94**. Cette fois, **94** est dibromé en positions 3, 4 en utilisant une solution de dibrome pour fournir le produit désiré **95** avec un rendement de 17% sur les quatre étapes (Schéma 67).

⁷⁰ Fürstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6373–6380.

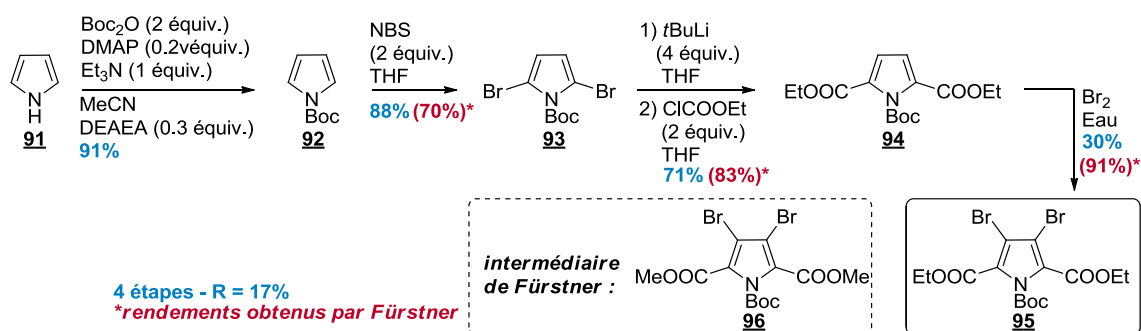


Schéma 67 : synthèse du pyrrole dibromé

Les résultats obtenus lors de cette séquence réactionnelle sont satisfaisants et cohérents, même si légèrement plus faibles, avec ceux obtenus avec le dérivé ester méthylique par l'équipe de Fürstner. La dernière étape fait exception avec un faible rendement de 30% le plus souvent. Cette étape a été reproduite à plusieurs reprises et s'est révélée difficilement reproductible avec des rendements variables entre 30% et 72%. La fluctuation s'est avérée être fonction de la qualité du dibrome utilisé. Ainsi, cette réaction nécessite impérativement l'utilisation d'une bouteille neuve de dibrome pour en assurer son succès.

Une autre limitation majeure s'est imposée concernant cette méthode. Lorsque la séquence réactionnelle a été reproduite sur plus grosse échelle, en passant de 0.2 mmol à 2 mmol, la stabilité des produits a posé problème. En effet, il a été observé que le produit dibromé **93**, même protégé, était sujet à la dégradation à la moindre contrainte thermique.

b. Fonctionnalisation de l'azote pyrrolique

Sur la base des travaux de Fürstner, il a par la suite été envisagé de reproduire le même type d'approche en fonctionnalisant, cette fois, directement l'azote du pyrrole par le groupement alkyle souhaité afin de s'affranchir de deux étapes de protection et déprotection de l'azote avec le carbamate. Pour cela, le 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthanol **97** a d'abord été placé en conditions de bromation en présence de tétrabromométhane et de triphénylphosphine pour donner le bromure de 3,4-diméthoxyphénéthyle **62** avec un très bon rendement de 90%.⁷¹ La substitution du dérivé bromé **62** avec le pyrrole n'a pas donné le produit désiré mais un mélange de 67% de pyrrole substitué en la position 2 (la plus nucléophile) **99** ainsi que 6% du produit d'élimination **100** (Voie 1) (Schéma 68).

Une autre voie au cours de laquelle les positions en α de l'azote sont d'abord fonctionnalisées pour en bloquer leur réactivité a alors été testée (Voie 2). Une première séquence *a*) consistant en une bromation suivie d'une étape d'échange métal/halogène puis d'une substitution a été réalisée. La méthode s'est toutefois avérée inefficace puisque, malgré toutes les précautions prises lors de la

⁷¹ Shahane, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L.; van de Weghe, P.; Roisnel, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27, 4622–4631

bromation, le substrat s'est avéré très instable. Un deuxième mode opératoire *b*), inspiré par les travaux réalisés par l'équipe d'Okauchi⁷² sur des réactions d'acylation en α de l'azote du pyrrole sans qu'il ne soit protégé, a alors été expérimenté. La réaction qui met en jeu un acide de Lewis Me_2AlCl et le dérivé chloré, n'a conduit qu'à la formation du produit de monoacylation **101** avec jusqu'à 66% de produit isolé. Plusieurs essais ont été effectués en ajoutant un excès des réactifs, ainsi qu'en laissant la température initialement de 0°C remonter à température ambiante, mais cela n'a apporté aucun changement sur la nature du produit formé sinon des rendements plus bas (Schéma 68). Aussi, dans la mesure où les deux positions en α de l'azote n'ont pas pu être bloquées, la suite de la séquence n'a pas pu être réalisée.

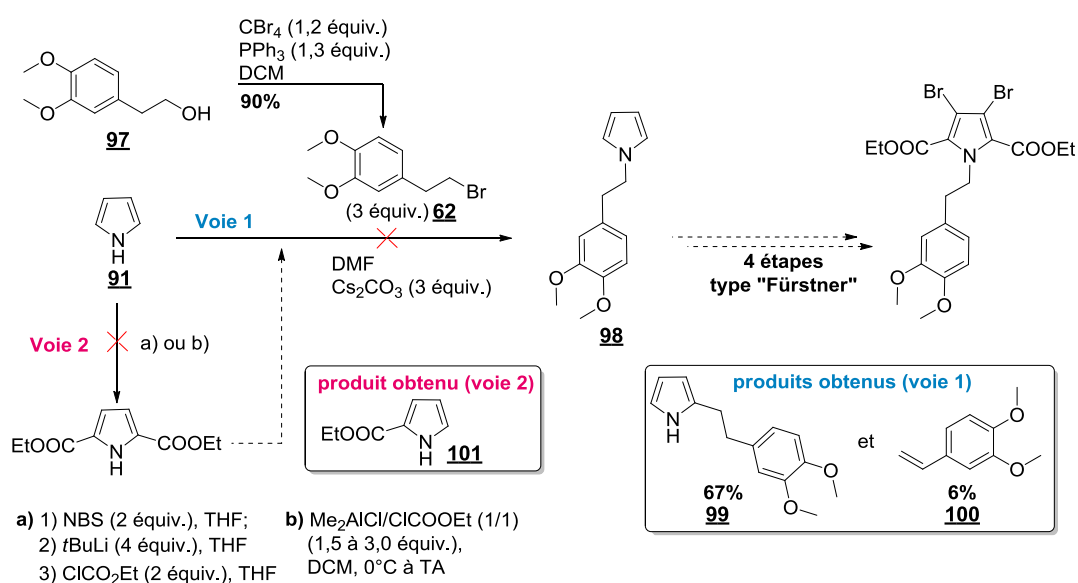


Schéma 68 : autres stratégies inspirées de celle de Fürstner

De façon générale, les résultats obtenus lors de ces essais de fonctionnalisation du pyrrole ne se sont pas révélés satisfaisants. En effet, dans l'optique de préparer une plate-forme générale, il est nécessaire de pouvoir bénéficier d'une méthode de synthèse simple, pratique, efficace mais aussi adaptable et reproductible à l'échelle de plusieurs grammes sans que des difficultés de manipulation liées à la sensibilité des produits ou même la dangerosité des réactifs à manipuler ne pose problème. Dans ce contexte, aucune de ces méthodes ne s'est montré prometteuse.

⁷² Okauchi, T.; Itonaga, M.; Minami, T.; Owa, T.; Kitoh, K.; Yoshino, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1485–1487.

2. Synthèse du noyau pyrrole fonctionnalisé

Face à ces considérations, une autre stratégie de synthèse a été explorée. Cette fois, il ne s'agit plus de fonctionnaliser le noyau pyrrolique, mais de le créer au cours de la séquence réactionnelle.

L'objectif a été de préparer le pyrrole possédant un azote libre et difonctionnalisé par les esters éthyliques en positions 2 et 5, pour contourner les problèmes de substitution sur ces positions rencontrés précédemment (Schéma 68, Voie 1).

a. Formation du pyrrole via un azoture

Une procédure basée sur la formation d'un azoture **103** en partant du chlorhydrate d'alanine **102**, selon les travaux de Gmeiner⁷³ et d'Enders⁷⁴, suivie d'une dimérisation et d'une cyclisation conduisant au pyrrole **104**, cette fois dans les conditions de Ciez,⁷⁵ a été suivie (Voie 1) (Schéma 69).

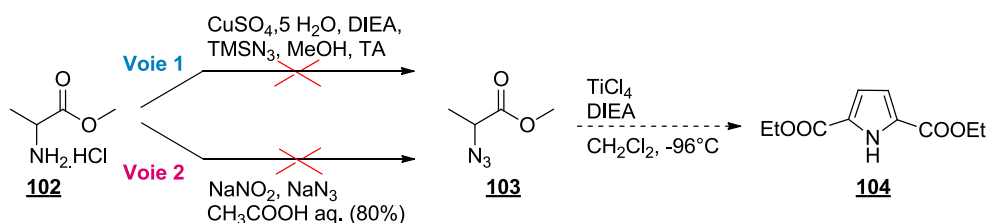


Schéma 69 : essais de synthèse du pyrrole via un azoture

Toutefois, la formation de l'azoture **103** a posé problème et le produit souhaité n'a jamais été obtenu. La préparation de cet azoture a alors été essayée dans les conditions développée par l'équipe de Clivio⁷⁶ sans plus de succès (Voie 2).

b. Formation du pyrrole dans les conditions d'Iwao

Avec tous ces résultats en main, nous nous sommes tournées vers les travaux réalisés par l'équipe d'Iwao⁷⁷ concernant la synthèse du pyrrole entièrement substitué possédant deux groupements triflates en position 3 et 4.

Tout d'abord, le ditriflate **107** a été préparé. La synthèse décrite par Iwao a été reproduite sans difficulté au laboratoire, à l'échelle du milligramme et du gramme.

⁷³ Paul, A.; Bittermann, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8919–8927.

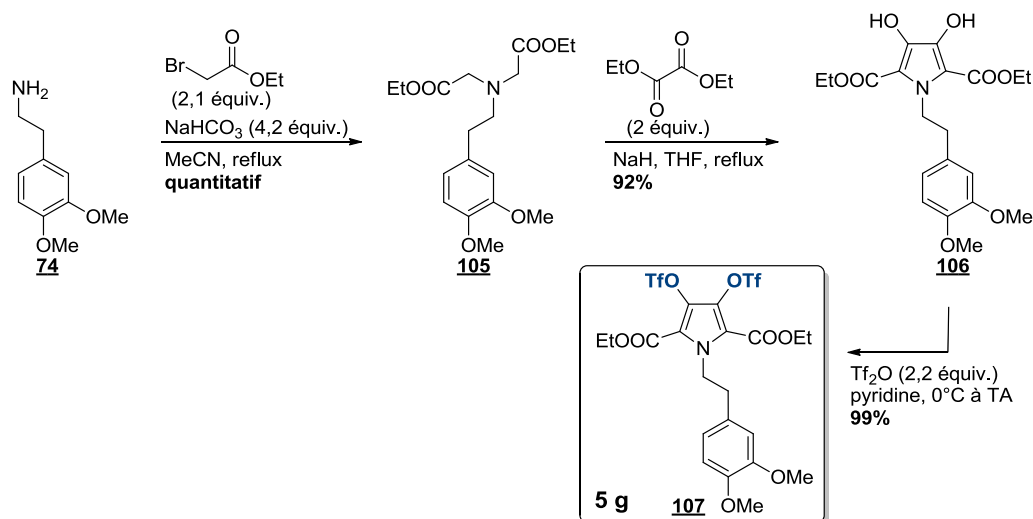
⁷⁴ Enders, D.; Klein, D. *Synlett* **1999**, 719–720.

⁷⁵ Ciez, D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4282–4285.

⁷⁶ Gourdain, S.; Martinez, A.; Petermann, C.; Harakat, D.; Clivio, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6885–6887.

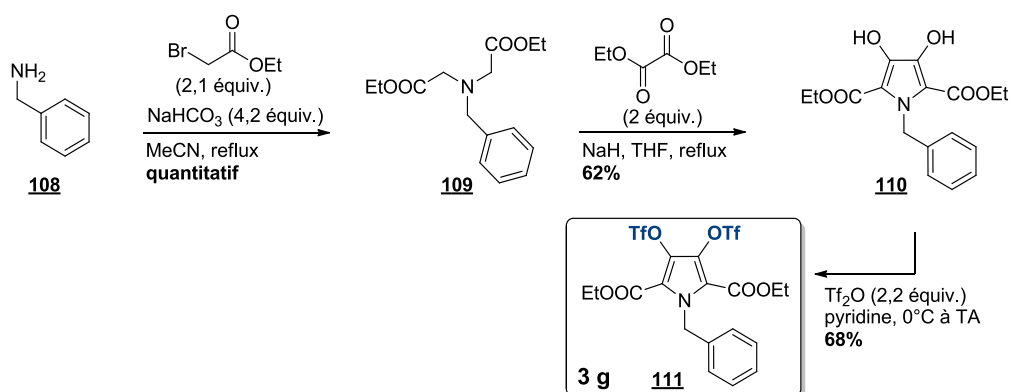
⁷⁷ Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 4443–4446.

Une double alkylation de l'homovératrylamine **74** permet de générer quantitativement l'amine tertiaire **105**. Celle-ci est alors placée en réaction avec l'oxalate de diéthyle pour conduire au pyrrole **106**, fonctionnalisé par deux groupements hydroxyle en position 3 et 4, via une cyclisation de type Hinsberg⁷⁸ avec un rendement de 92%. Les hydroxyle sont alors activés par l'anhydride triflique pour donner 5 g de ditriflate **107** (Schéma 70).

Schéma 70 : synthèse du ditriflate **107**

Toutefois, l'utilisation de cette procédure fixe la substitution de l'azote du pyrrole que l'on proposait, initialement, de faire varier.

Pour remédier à cette limitation, la séquence réactionnelle précédente a été reproduite en partant cette fois, de la benzylamine **108** pour donner successivement l'amine **109** et le diol **110**. La procédure a ainsi permis d'obtenir 3 g de produit ditriflate *N*-benzylé **111** (Schéma 71).

Schéma 71 : synthèse du ditriflate *N*-benzylé **111**

⁷⁸ Hinsberg, O. *Ber.* **1910**, 43, 910

En utilisant cette alternative, deux étapes de *N*-débenzylation et de *N*-alkylation peuvent être judicieusement incluses dans la stratégie de synthèse et donner ainsi accès à un plus grand nombre d'analogues.

Facilement préparés et facilement dérivatisables, les ditriflates **107** et **111** semblent constituer des plate-formes idéales pour la préparation d'analogues de la ningaline B. En effet, après avoir défini les groupements aryles Ar_1 et Ar_2 souhaités, il est envisageable d'obtenir le teraryle **113** à partir du ditriflate **112** par des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura en utilisant des acides boroniques correspondants, puis, par une série de manipulations fonctionnelles, d'accéder au squelette des analogues désirés (Schéma 72).

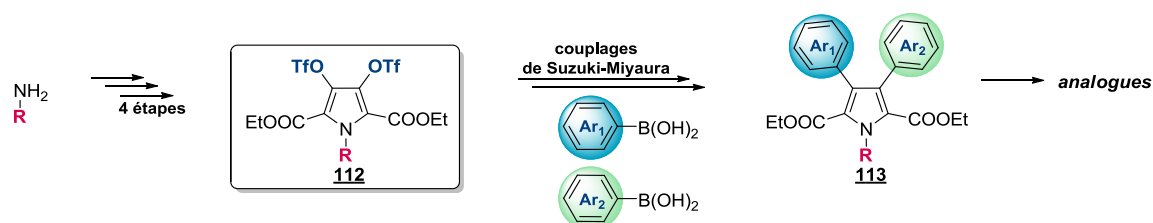


Schéma 72 : utilisation du ditriflate **112** comme plate-forme

Après avoir trouvé la méthode et la structure de la plate-forme la plus optimale, l'objectif a été de mettre au point la suite de la synthèse, pour générer le motif teraryle, en mettant en jeu des couplages de Suzuki-Miyaura.

III – Stratégie de synthèse des teraryles à partir de la plate-forme pseudo-dihalopyrrole

Les motifs teraryles constituent, à eux seuls, un axe de recherche à part entière. Par exemple, depuis leur découverte par isolement à partir d'un champignon en 1877, les terphényles fascinent par la richesse de leurs activités biologiques.⁷⁹

D'un point de vue purement structural, les teraryles peuvent être symétriques ou non-symétriques. Le plus souvent dans la littérature, ces derniers sont obtenus par des réactions de couplage catalysées par un métal de transition, souvent le couplage de Suzuki-Miyaura.

Ainsi, le système tri(hétéro)aromatique peut être envisagé comme le résultat de la fusion de deux unités acide boronique et d'une unité dihalogénée (Schéma 73).

⁷⁹ Liu, J. K. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2209–2223.

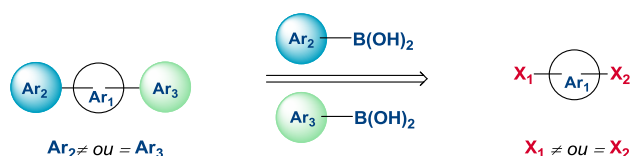


Schéma 73 : synthèse du teraryle à partir du dihalogéné

La préparation de teraryles symétriques, où Ar_2 est identique à Ar_3 , ne pose, à priori, aucun problème et ne sera pas abordée. En revanche, celle des teraryles non-symétriques, où Ar_2 est différent de Ar_3 , s'avère être plus délicate...

La façon la plus simple d'imaginer la synthèse de teraryles non symétriques est d'envisager une désymétrisation en amont des réactions de couplage. Le précurseur de couplage (pseudo)dihalogéné, où X_1 est différent de X_2 , porte alors des (pseudo)halogènes non-équivalents et, de façon séquentielle, il est possible le générer le motif souhaité. Ainsi, la distinction des (pseudo)halogènes peut se faire sur leur nature en utilisant deux halogènes ou pseudo-halogènes différents, mais la préparation de tels substrats est souvent laborieuse.⁸⁰

En revanche, la préparation de dérivés (pseudo)dihalogénés comportant des (pseudo)halogènes X_1 et X_2 identiques, est bien plus simple à mettre en place. Il est ensuite possible de différencier les (pseudos)halogènes de même nature par leur environnement chimique en apportant une distinction stérique ou électronique.⁸¹

Le principal défi synthétique est cependant de parvenir à préparer un teraryle non-symétrique à partir de ce dérivé (pseudo)dihalogéné parfaitement symétrique où X_1 est identique à X_2 , ce qui constituera le sujet de ce travail de thèse.

Aussi, dans les deux chapitres suivant, nous aborderons successivement les deux approches envisagées.

⁸⁰ a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem Int. Ed.* **2009**, 48, 3565–3568. b) Zhao, F.; Zhang Y. F.; Wen, J.; Yu, D. G.; Wei, J. B.; Xi, Z.; Shi, Z. *J. Org. Lett.* **2013**, 15, 3230–3233.

⁸¹ a) Hassan, Z.; Patonay, T.; Langer, P. *Synlett*, **2013**, 412–423. b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181–1255. c) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6969–7025. d) Wang, R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, 1405–1427. e) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245–2267.

Chapitre IV : Approche simultanée

Chapitre IV : Approche simultanée

I – Résultats préliminaires

1. Généralités

Devant l'intérêt et le défi que présente la synthèse des motifs teraryles non symétriques à partir du précurseur (pseudo)dihalogéné symétrique, le laboratoire s'est attaché au développement d'une voie d'accès directe et efficace aux dérivés poly(hétéro)aromatiques. C'est dans ce contexte que s'inscrit la première approche simultanée envisagée.

Cette stratégie repose sur une étape de double couplage de Suzuki-Miyaura similaire à une réaction multicomposante pour laquelle tous les réactifs **114**, **115**, et **116** seraient introduits dès le départ dans le milieu réactionnel afin de former majoritairement le produit de dicouplage non-symétrique **117** (Schéma 74).

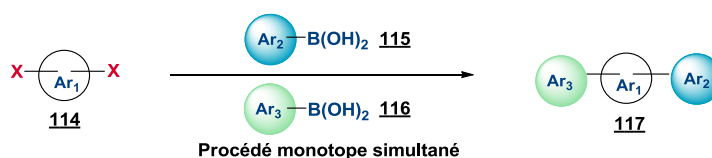


Schéma 74 : approche simultanée

2. Travaux antérieurs au laboratoire

Au cours de sa thèse de doctorat, le Dr Floriane Beaumard a montré qu'il était possible de parvenir à ces motifs en utilisant une approche par double couplage de Suzuki-Miyaura simultané.⁸²

Cette approche, originale, permet d'introduire une grande diversité structurale en une seule étape. Celle-ci a alors fait l'objet d'une étude méthodologique afin d'en déterminer le champ d'application puis a pu être utilisée en synthèse.⁸³

Alors que statistiquement la mise en œuvre d'un tel procédé devrait conduire à la formation d'au moins trois produits de couplage **117**, **119** et **120**, la plupart du temps, le produit de dicouplage non-symétrique **117** est obtenu majoritairement. Bien entendu la formation d'autres sous-

⁸² Beaumard Floriane, *Synthèse de nouveaux ligands du récepteur sensible au calcium – Développement et application des couplages de Suzuki-Miyaura « one-pot » simultanés à la synthèse d'alcaloïdes pyrroliques*, Thèse de doctorat en chimie organique, sous la direction du Dr Dodd Robert H., Gif-Sur-Yvette, Université Paris-Sud, **2010**.

⁸³ Beaumard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1801–1804.

produits est envisageable comme les produits de monocouplages intermédiairement formés **118** (Schéma 75).

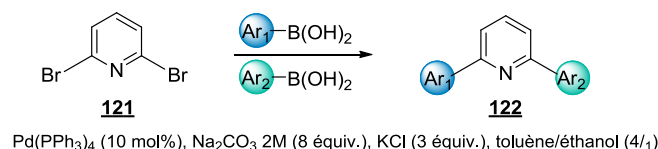


Schéma 75 : répartition statistique des produits de couplage

Certaines conditions sont toutefois requises pour assurer le succès de cette méthode...

Une étude menée avec différents acides boroniques a montré que les groupements aryles présents sur ces partenaires de Suzuki-Miyaura avaient une importance considérable. Plusieurs acides arylboroniques, possédant des groupements aryles présentant des effets électroniques différents, ont été testés sur un substrat modèle, la 2,6-dibromopyridine **121**, qui est commerciale, stable et facilement manipulable. Ce criblage a permis de mettre en évidence le fait que la formation du produit de dicouplage non-symétrique **122** était favorisée par utilisation simultanée de deux acides boroniques ayant des propriétés électroniques les plus différentes possibles.

Aussi, il a été observé qu'avec, d'une part, un acide arylboronique dont l'aryle est substitué par un ou plusieurs groupements méthoxy et, d'autre part, un acide arylboronique moins riche en électrons comme un 4-nitro (Tableau 4, entrée 1), un 4-tolyle (entrée 2) ou un simple phényle (entrées 3 et 4), il est possible d'obtenir le produit de couplage souhaité avec de bons rendements allant de 59% à 75%. En revanche, l'utilisation d'acides arylboroniques dont la différence électronique est moins marquée ou d'un acide boronique non aromatique ne permet pas de dépasser les rendements statistiques (entrée 5 et 6).



Entrée	Ar ₁	Ar ₂	R (%)
1	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	65
2	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	75
3	3,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	C ₆ H ₅	59
4	4-(OMe)-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	62
5	C ₆ H ₅	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	53
6	CH=CH-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	48

Tableau 4 : influence de la substitution des deux acides boroniques

Un travail méthodologique a permis de mettre au point des conditions optimisées pour ces réactions. Dans l'ensemble ces couplages ont été réalisés dans des conditions standards de couplage de Suzuki-Miyaura. Il a néanmoins été montré que l'ajout d'un additif, le chlorure de

potassium, influençait considérablement les rendements avec une augmentation de 20% en moyenne. Cette considération, expérimentale, n'a toutefois pas d'explication évidente dans le cas de couplage faisant intervenir des dérivés halogénés.

En revanche, dans le cas de couplages mettant en jeu des triflates, les travaux effectués par l'équipe de Suzuki ont montré qu'une décomposition du catalyseur par précipitation en « black palladium », survenant assez tôt dans la réaction, diminuait fortement l'efficacité des couplages et que l'ajout d'un additif permettait de limiter ce problème.⁸⁴

En effet, il a été postulé que des sels de phosphonium pouvaient être formés par réaction entre le ligand triphénylphosphine et les triflates. Il a alors été montré que l'ajout d'un sel, souvent LiBr, permet de transformer le complexe de palladium cationique, instable, en un halogénure d'organopalladium(II), stable. Par ailleurs, le complexe intermédiaire de palladium cationique a été isolé et caractérisé par Jutand et Mosleh et ce mécanisme a pu être vérifié (Schéma 76).⁸⁵

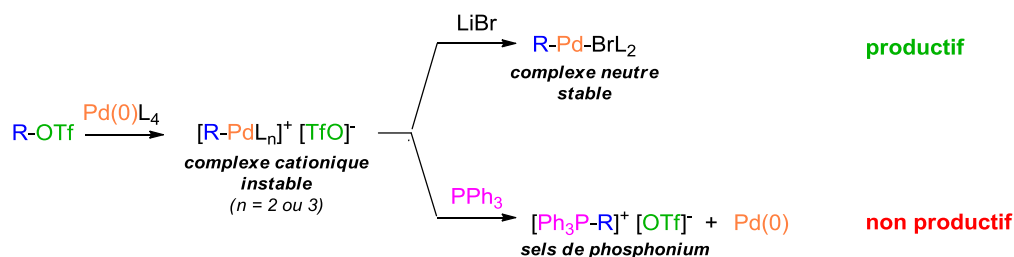


Schéma 76 : décomposition du complexe de palladium

Même si cette explication n'est pas entièrement transposable au cas des couplages sur des dérivés bromés, les augmentations significatives de rendement observées grâce à l'ajout de KCl ont encouragé à conserver cet additif pour la poursuite de cette étude de doubles couplages.

Concernant les travaux menés au laboratoire, d'un point de vue mécanistique, dans la mesure où un aryle électrodonneur rend l'acide boronique correspondant **115** plus nucléophile, il est raisonnable de penser que celui-ci réagisse plus rapidement avec le dérivé dihalogéné **114** que l'autre acide boronique **116**, moins nucléophile. Ainsi, en théorie, le produit de monocouplage **118** est intermédiairement formé de façon majoritaire, puis le couplage avec le deuxième acide boronique, moins réactif, peut ensuite avoir lieu pour donner le dérivé **117** (Schéma 77).

⁸⁴ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. b) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett*, **1990**, 221–223. c) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201–2208.

⁸⁵ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics*, **1995**, 14, 1810–1817.

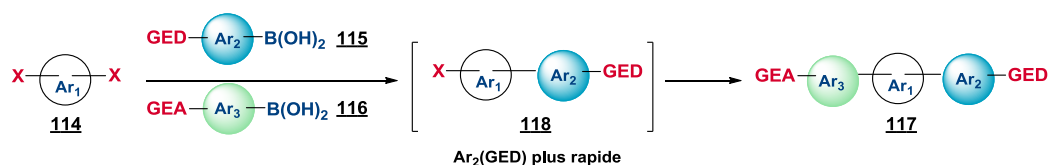


Schéma 77 : aryle GED vs. aryle GEA

Sur la base de ces résultats, en utilisant systématiquement l'acide 4-nitrophénylboronique **116 a** et l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique **115 a**, électroniquement bien différents, la méthode a été appliquée à d'autres dérivés dibromés symétriques **121**. Ainsi, sur différents substrats, le produit de dicouplage **122** a été obtenu avec des rendements allant jusqu'à 65% (Schéma 78).

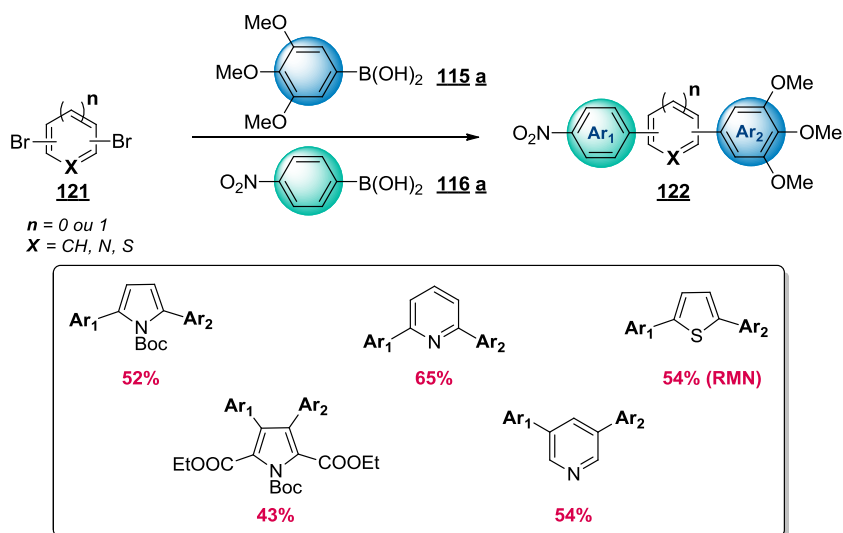


Schéma 78 : application de la méthode à différents dérivés dibromés symétriques

En suivant cette procédure puis en réalisant quelques étapes de manipulations fonctionnelles, ce travail a par la suite été valorisé par la synthèse d'analogues d'alcaloïdes pyrroliques non symétriques potentiellement bioactifs appartenant à différentes familles comme les storniamides **123**, les lamellarines **124**, **125** ou les leukianols **126**, **127** (Schéma 79).

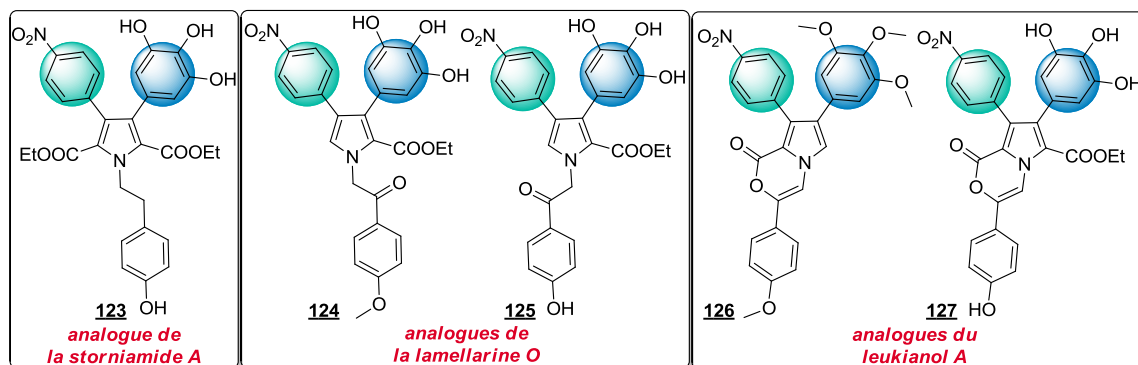


Schéma 79 : application à la synthèse d'analogues d'alcaloïdes pyrroliques

Innovante et efficace, la méthode permet ainsi d'accéder à la structure des analogues des molécules ciblées. Toutefois, il est peu envisageable de préparer les produits naturels correspondants pourtant nécessaires lors des tests biologiques, afin de disposer d'une référence et de pouvoir comparer les résultats obtenus. En effet, les motifs teraryles présents au sein des produits naturels sont essentiellement constitués de polyphénols ou d'aromatiques riches en électrons, comme par exemple la lamellarine G et la ningaline B (Schéma 80).

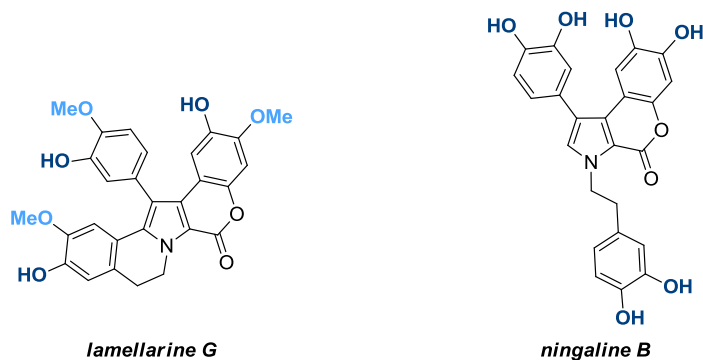


Schéma 80 : structures de deux produits naturels pyrroliques

Ainsi, il serait nécessaire de pouvoir effectuer la réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura avec deux acides boroniques électroniquement similaires. Ceci est cependant exclu en utilisant cette méthode qui risque de conduire au produit de couplage non symétrique souhaité en mélange statistique avec les deux produits de dicouplage symétriques. Une alternative à cette méthode a donc été envisagée.

II – Alternatives à la méthode initiale

1. Groupements protecteurs

Afin de disposer facilement des polyaryles sous la forme de polyphénols ou de polyalkoxyphényles, une première approche où ces groupements seraient protégés par des groupements de nature électronique différente a été proposée.

La stratégie reprend les considérations électroniques évoquées dans la méthode initiale, seulement cette fois, la différence électronique serait apportée par le groupement protecteur. Ainsi, tandis que les oxygènes présents sur l'aryle Ar_1 seraient protégés par un groupement GP_1 électrodonneur ou électroattracteur, les oxygènes sur Ar_2 seraient protégés par un groupement GP_2 de nature électronique opposée à GP_1 (Schéma 81).

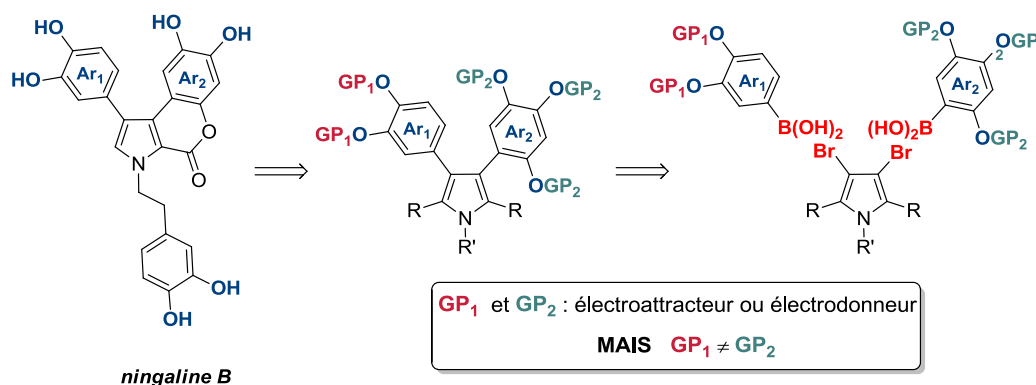
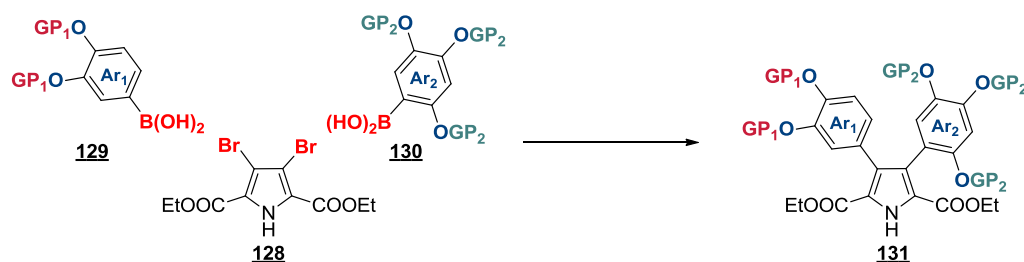


Schéma 81 : stratégie basée sur la différence des groupements protecteurs

Une étude a ainsi été menée en ciblant la synthèse de la ningaline B, à partir du dérivé dibromé **128** préparé en suivant la méthode de Fürstner décrite dans le chapitre précédent, avec une étape supplémentaire permettant de cliver le carbamate, et en faisant varier les deux acides boroniques **129** et **130** (Schéma 82).

Schéma 82 : synthèse du teraryle **131** précurseur de la ningaline B avec des groupements protecteurs différenciés

Afin de pouvoir réaliser ces travaux, il a d'abord été nécessaire de préparer les acides boroniques désirés. Dans la perspective d'introduire une différence électronique entre les groupements protecteurs GP_1 et GP_2 , la première partie de ces travaux a consisté à synthétiser des dérivés **129** où GP_1 est un groupement fluoré électroattracteur qui peut être mis en réaction face au composé **130** où GP_2 est un groupement méthyle, électrodonneur.

a. Préparation des acides boroniques fluorés

Très peu de méthodes permettant de protéger puis de déprotéger des composés hydroxylés par des groupements fluorés ont été décrites dans la littérature. En effet, la manipulation de tels groupements s'avère assez complexe et délicate. Toutefois, le clivage de ces agents de protection est, a priori, assez simple, ce qui a motivé nos efforts dans cette direction. Ainsi, quelques essais de préparation d'acides boroniques fluorés ont été réalisés.

Les premiers essais ont portés sur la construction de l'acide boronique portant l'aryle Ar_1 3,4-di- OGP_1 (Schéma 83).

Pour cela, le catéchol **132** a d'abord été bromé à l'aide de *N*-bromosuccinimide pour former le composé **133** qui a ensuite été soumis à différentes conditions de fluoration.⁸⁶ Le premier procédé (1) met en jeu le 1,1-dichloro-2,2-difluoroéthylène **135** généré dans les conditions développées par l'équipe de Sauer⁸⁷ à partir du 1,1,1-trichloro-2-chloro-2,2-difluoroéthane **134**. Tous ces composés, extrêmement volatils, ont été manipulés avec précaution en chambre froide, tempérée à 5°C. Le groupement protecteur éthylénique **135** ainsi généré, a directement été engagé dans l'étape suivante avec le catéchol bromé **133**.⁸⁸ Du fait de la trop forte volatilité du dérivé éthylénique **135**, cette réaction n'a, la plupart du temps, pas conduit au produit souhaité et seul le produit de départ bromé **133** a été récupéré. Un essai a donné le produit souhaité **135 a** mais la trop grande instabilité du composé obtenu l'a rendu difficile à manipuler. Cette voie de préparation a alors été écartée, d'autant que la commercialisation du dérivé 1,1,1-trichloro-2-chloro-2,2-difluoroéthane **134** a été arrêtée.

Une autre méthode (2) mise au point par l'équipe de Zafrani,⁸⁹ permettant d'introduire un groupement fluoré au moyen d'un phosphonate, a également été essayée. Une fois de plus le produit désiré n'a pas été obtenu et seuls des produits de dégradation ont été observés.

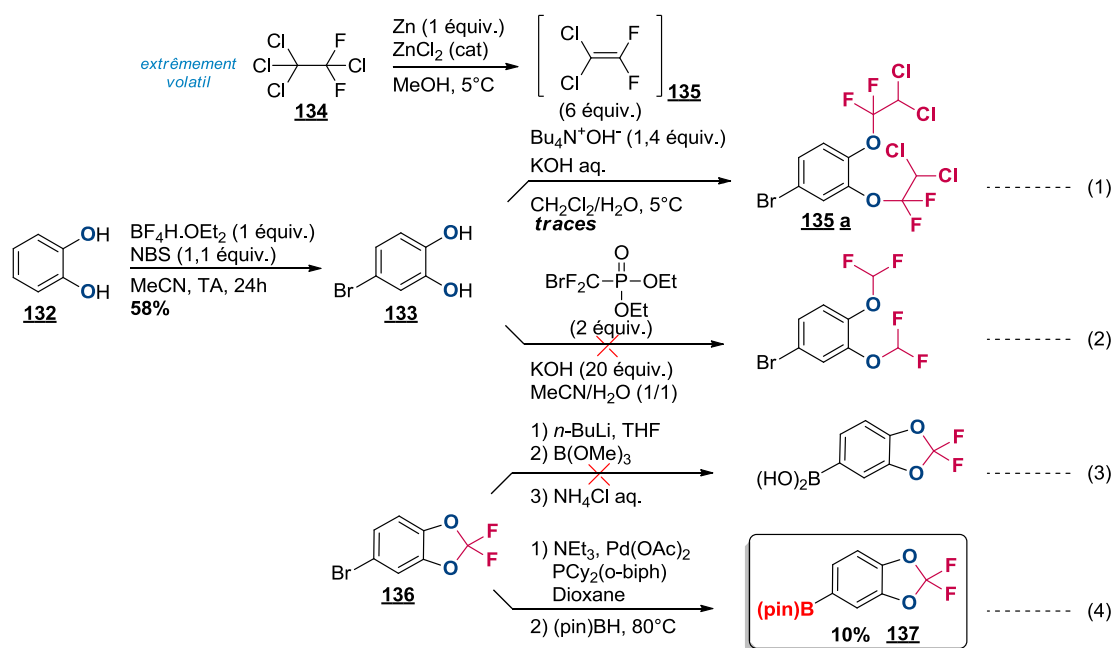


Schéma 83 : essais de préparation des dérivés fluorés

Face à ces résultats, une autre stratégie de préparation des acides boroniques fluorés a été envisagée. Cette fois, la méthode utilise le 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole **136**, déjà fluoré

⁸⁶ Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, 22, 3975–3978.

⁸⁷ a) *Organic Synthesis* **1963**, 4, 268. b) *Organic Synthesis* **1956**, 36, 19.

⁸⁸ Harada, T.; Matsui, S.-I.; Tuyet, T. M. T.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A.; Shiro, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3879–3884.

⁸⁹ Zafrani, Y.; Sod-Moriah, G.; Segall, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5278–5283.

et commercial, l'objectif étant de préparer l'acide boronique correspondant. Les conditions classiques (3) comportant une étape d'échange halogène-métal suivie d'une boration n'ont pas donné le composé voulu. En revanche, dans des conditions douces développées par l'équipe de Baudoin⁹⁰ (4), il est possible d'obtenir l'ester boronique **137** avec un faible rendement de 10%.

Une fois le précurseur fluoré en main, nous nous sommes intéressé à la synthèse du deuxième partenaire de couplage, cette fois méthoxylé.

b. Préparation des acides boroniques méthoxylés

Un procédé standard initié par une étape d'halogénéation sur le composé commercial 1,2,4-triméthoxybenzène **138**, suivie d'une séquence d'échange halogène-métal puis de boration, a initialement été envisagée pour préparer l'acide 2,4,5-triméthoxyphénylboronique **141** (Schéma 84).

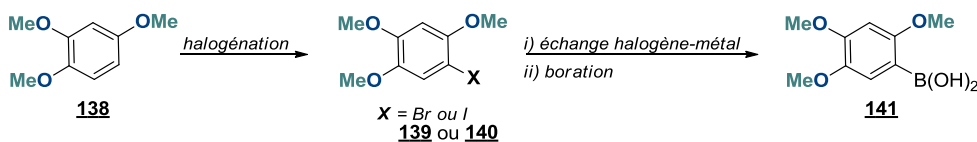


Schéma 84 : stratégie générale de préparation de l'acide 2,4,5-triméthoxyphénylboronique

Pour ce faire, il a d'abord été nécessaire de préparer les composés halogénés **139** ou **140**. Le dérivé bromé **139** a été obtenu efficacement par bromation au dibrome sur le 1,2,4-triméthoxybenzène **138** (Schéma 85). En revanche la synthèse de son homologue iodé **140** n'a pas donné le produit souhaité en suivant un procédé similaire utilisant le diiode (1), ni par échange d'halogène à partir du dérivé bromé (2). Celui-ci a finalement pu être préparé en s'inspirant de la méthode décrite par l'équipe de Colobert⁹¹ qui utilise une iodation au *N*-iodosuccinimide catalysée par l'acide trifluoroacétique (3).

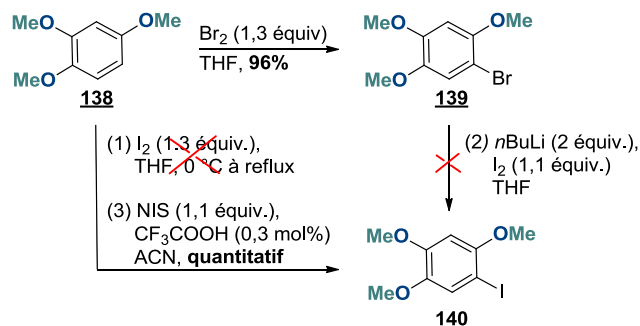


Schéma 85 : préparation du 1-halo-2,4,5-triméthoxyphényle

⁹⁰ Joncour, A.; Decor, A.; Liu, J. M.; Tran Hun Dau, M.-E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5450–5465.

⁹¹ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 5047–5048.

Les dérivés halogénés, ainsi générés, ont alors servi de précurseurs à la synthèse de l'acide boronique **141**. Toutefois, cet acide boronique, susceptible à la protodéboration s'est avéré particulièrement instable. Nous avons alors envisagé la préparation d'autres espèces borées comme l'équivalent borate **142** et boronate **143** (Schéma 86).

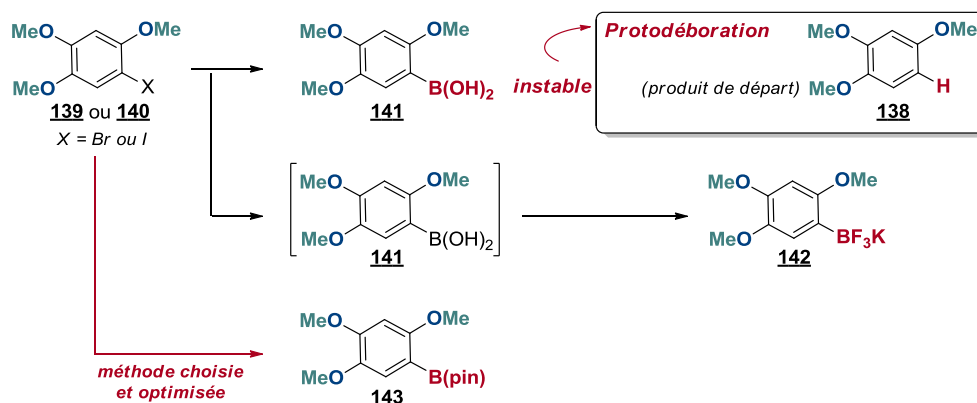
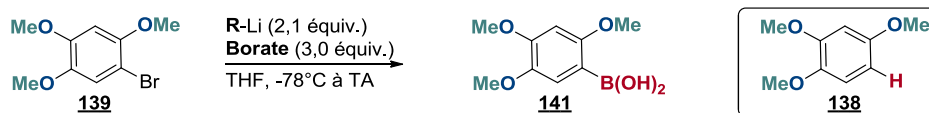


Schéma 86 : préparation des dérivés 2,4,5-triméthoxyphényle borés

■ Préparation de l'acide boronique

La préparation de l'acide boronique **141** a d'abord été effectuée en suivant le procédé décrit par l'équipe de Taylor.⁹² Cette méthode prévoit une étape d'échange halogène-métal à l'aide de *n*-BuLi, puis l'anion généré est piégé *in situ* par le triméthoxyborane pour donner, après traitement acide, l'acide boronique **141** (Tableau 5).



Entrée	essais	échelle (mmol)	R-Li	borate	R (%)
1	essai 1	4.05	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	41
2	essai 2	4.05	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	24
3	essai 3	4.05	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	0
4	-	8.10	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	0
5	essai 1	0.2	<i>t</i> -BuLi	B(OMe) ₃	61
6	essai 2	0.2	<i>t</i> -BuLi	B(OMe) ₃	0
7	-	4.08	<i>t</i> -BuLi	B(OMe) ₃	0
8	-	0.2	<i>n</i> -BuLi	B(OiPr) ₃	0

Tableau 5 : Essais de préparation de l'acide boronique **141**

En premier lieu trois essais identiques ont été réalisés avec 2,1 équivalents de *n*-BuLi. Pourtant des rendements très différents allant de 0% à 41% ont été obtenus (Tableau 5, entrées 1-3).

⁹² Burns, M.; J., Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehnal, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5397–5400.

L'expérience a été effectuée en doublant l'échelle mais seul le triméthoxybenzène a été obtenu (entrée 4).

Plusieurs tentatives ont également été entreprises avec le *t*-BuLi. Une série de deux essais identiques lancés en parallèle a, à nouveau, montré la non reproductibilité de la réaction avec des rendements de 0% et 61% (entrées 5-6). La même constatation a été faite sur grande échelle (entrée 7). Enfin, l'utilisation de triisopropylborane, décrit par Brown⁹³ comme plus adapté aux substrats délicats, n'a pas conduit à l'acide boronique (entrée 8). L'utilisation du précurseur iodé **140** n'a pas permis d'améliorer les résultats.

Il est intéressant de noter que ce type de composé 2,4,5-trialkoxy est peu utilisé dans la littérature et est connu pour sa forte instabilité. Au vu de nos résultats, même si l'acide boronique se forme à un moment donné, il se dégrade aussitôt. En effet, différentes études de la littérature permettent de prévoir que ce noyau riche en électrons, qui plus est méthoxylé en *ortho* de la fonction borée, est particulièrement propice à la protodéboration.⁵⁸

Si la protodéboration est largement connue dans le cas des acides boroniques, elle l'est moins pour le cas d'autres espèces borées comme les borates ou les boronates.

■ Préparation du 2,4,5-triméthoxyphényltrifluoroborate de potassium

Des essais de préparation de la forme organotrifluoroborate **142** du dérivé triméthoxy ont alors été effectués. La première étape a été effectuée dans les meilleures conditions détaillées précédemment mais, compte tenu de l'instabilité de l'acide boronique, celui-ci n'a pas été isolé mais engagé directement dans la seconde étape. La formation du sel de potassium du 2,4,5-triméthoxyphényltrifluoroborate **142** a été réalisée dans les conditions développées par Vedejs,⁹⁴ en présence d'un excès de bifluorure de potassium (Schéma 87).

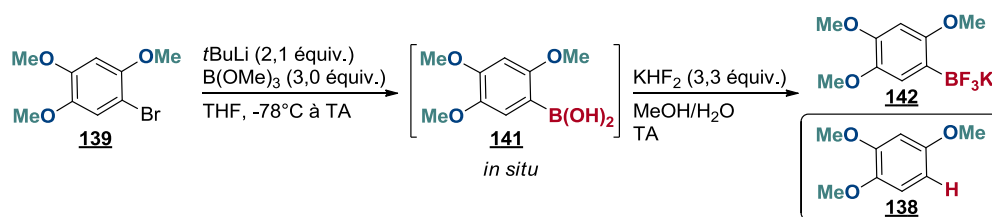


Schéma 87 : préparation monotope du trifluoroborate

Dans ces conditions, après plusieurs essais, le borate **142** n'a pu être isolé qu'une seule fois avec un excellent rendement de 89%, manifestement non reproductible. Une fois de plus, le succès de la réaction est fonction de la première étape, la formation de l'acide boronique **141**, qui est un facteur beaucoup trop limitant...

⁹³ Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, 2, 1316–1319.

⁹⁴ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, 30, 3020–3027.

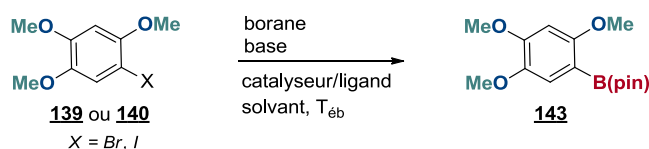
▪ Préparation de l'ester 2,4,5-triméthoxyphénylboronique

Afin de s'affranchir du passage par la forme acide boronique, il a été envisagé de préparer l'ester boronique correspondant. Celui-ci est en principe directement accessible à partir du précurseur halogéné, par une réaction pallado-catalysée.

Dans un premier temps, cette transformation a été effectuée en partant du dérivé bromé **139** selon la méthode mise au point par l'équipe de Shen, utilisant le complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ en présence de triéthylamine.⁹⁵ Toutefois, ce procédé n'a donné le produit souhaité qu'avec de faibles rendements, l'inconvénient restant la protodéboration (Tableau 6, entrées 1-2).

Les essais suivants ont alors été réalisés dans des conditions plus conventionnelles développées par Miyaura.⁹⁶ Le procédé prévoit un couplage catalysé au palladium, en générant le complexe *in situ* à l'aide de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf), de l'acétate de potassium et du bis-pinacolborane.

La méthode appliquée au dérivé bromé **139** n'a donné le produit souhaité qu'avec un faible rendement de 10% dû à une mauvaise conversion (entrée 3). En revanche, à partir du composé iodé **140**, plus réactif, 61% du produit de couplage **143** a été obtenu (entrée 4). Par contre, en passant successivement de 0,2 à 1,0 et 2,0 mmol, les rendements ont chuté en passant de 61 à 36 puis à 18% (entrées 4-6). Le problème a été résolu en opérant dans le DMF, avec des rendements convenables et constants de plus de 50% quelle que soit l'échelle de travail (entrées 7-8).



Entrée	échelle (mmol)	X	cat/L (mol %)	base (équiv.)	borane (équiv.)	solvant	143 (%) isolé	138 (%) isolé
1	0,2	Br	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10)	Et_3N (6)	$\text{B}(\text{pin})\text{H}$ (5)	THF	8	40
2	0,2	Br	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10)	Et_3N (6)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5)	THF	0	5
3	0,2	Br	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5)	DMSO	10	12
4	0,2	I	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5)	DMSO	61	-
5	1,0	I	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5)	DMSO	36	-
6	2,0	I	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (5)	DMSO	18	18
7	0,5	I	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1,1)	DMF	52	-
8	2,0	I	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3), dppf (3)	AcOK (3)	$\text{B}_2(\text{pin})_2$ (1,1)	DMF	59	-

Tableau 6 : mise au point de la préparation de l'ester boronique

⁹⁵ Zheng, S. Y.; Shen, Z. W. *Tetrahedron Lett* **2010**, 51, 2883–2887.

⁹⁶ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510.

D'autres méthodes ont été essayées sans jamais donner de meilleurs résultats. Aussi, la procédure de Miyaura a été retenue pour préparer ce substrat *ortho*-alkoxy.

▪ *Groupe protecteur différent en ortho*

En parallèle, pour des raisons pratiques de synthèse, il a aussi été nécessaire de préparer des composés similaires au dérivé triméthoxy avec un groupement protecteur différent situé sur le groupement hydroxyle en *ortho* de la fonction borée **144**. En effet, à l'issue des étapes de couplage, le groupement hydroxyle placé en *ortho* de **147** pourrait alors être sélectivement déprotégé puis engagé dans une étape de cyclisation pour donner le composé **148** à la fois cyclisé et méthoxylé sur les aryles $Ar_{1/2}$. Ce dernier peut ensuite, éventuellement, à son tour être totalement déméthylé afin d'obtenir le polyphénol **149** (Schéma 88).

Cette possibilité de modulation structurale, à priori très simple, est pour autant fondamentale dans le cas de cette étude. En effet, comme cela a été détaillé dans le premier chapitre de ce manuscrit, les dérivés polyphénol et polyméthoxy de la famille de la ningaline B ne possèdent pas les mêmes propriétés biologiques. Pour rappel, tandis que les polyphénols sont cytotoxiques, les polyméthoxy renversant la MDR.

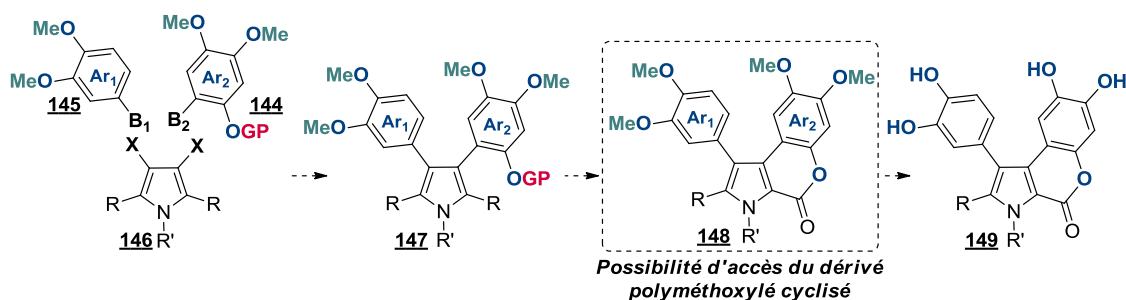
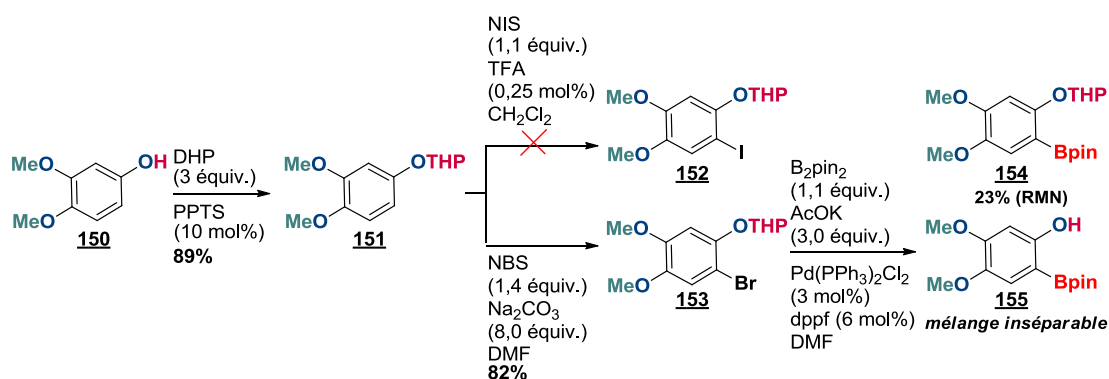


Schéma 88 : possibilités de synthèse avec un groupement protecteur différent en *ortho*

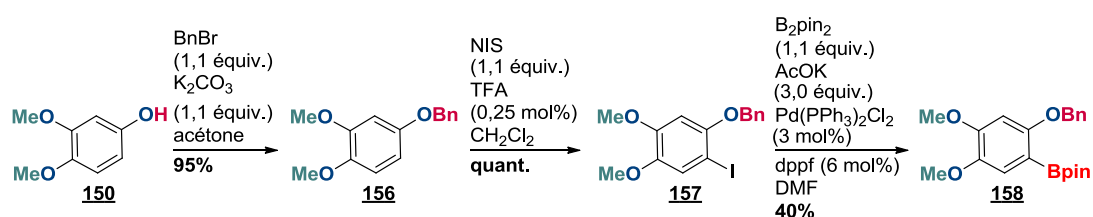
Dans un premier temps, la synthèse de l'ester boronique **154** dont la fonction hydroxy est protégée par un groupement tétrahydropyrane (THP) a été envisagée.

Pour cela, le 3,4-diméthoxyphénol **150** a été mis en réaction avec le dihydropyrane en présence de pyridinium *para*-toluènesulfonate pour donner le dérivé protégé correspondant **151**.⁹⁷ Celui-ci a alors été halogéné en position 2 soit par un iode,⁹¹ soit par un brome^{97,97} pour donner respectivement les composés **152** et **153**. Seul le composé bromé **153** a été obtenu. Dans les conditions de Miyaura, l'ester boronique n'a ensuite pu être obtenu qu'avec de faibles rendements. En effet, à partir du dérivé bromé **153**, l'ester boronique **154** est obtenu en mélange avec le produit déprotégé en *ortho* **155** avec un rendement modeste de 23% estimé par RMN sur le mélange (Schéma 89).

⁹⁷ Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 2362–2366.

Schéma 89 : protection en *ortho* par un THP

Les faibles rendements obtenus nous ont incités à préparer un autre dérivé *ortho*-protégé. Cette fois, nos efforts se sont centrés sur la synthèse du composé benzylé. Une étape de benzylation sur le 3,4-diméthoxyphénol **150** à l'aide de bromure de benzyle conduit d'abord au dérivé protégé **156**. Ce composé est placé en conditions d'iodation pour donner efficacement l'halogéné **157**.⁹⁸ La dernière étape, dans les conditions de Miyaura, permet finalement d'isoler l'ester boronique **158** avec un rendement moyen, mais satisfaisant (Schéma 90).

Schéma 90 : protection en *ortho* par un benzyle

En résumé, la préparation de cette famille de dérivés borés 2,4,5-trialkoxylés s'avère très délicate. Les essais effectués ont montré que les étapes en amont de la boration ne posent aucun problème mais l'introduction de la fonction borée déstabilise le composé et entraîne fréquemment la protodéboration.

Néanmoins, avec tous ces substrats en main, la suite de l'étude a pu être orientée vers l'étape de couplage de Suzuki-Miyaura.

c. Essais de couplage simultané

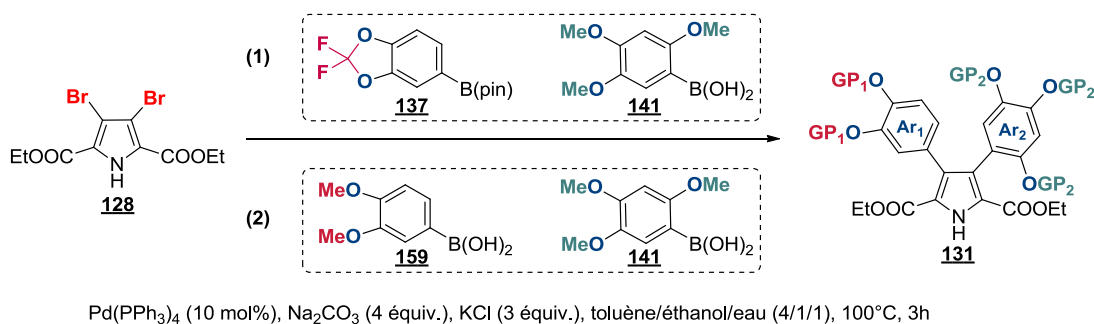
Un essai de couplage sur le pyrrole dibromé **128** a été entrepris en utilisant simultanément le benzodioxole **137**, d'une part, et l'acide 2,4,5-triméthoxyphénylboronique **141**, d'autre part dans les conditions précédemment développées au laboratoire.

⁹⁸ Tummatorn, J., Khorphueng, P., Petson, A., Muangsins, N., Chaichit, N., Roengsumran, S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11878–11885.

Malgré tous les efforts déployés pour préparer le dérivé fluoré, les essais de couplage n'ont donné que des traces du produit désiré (1) (Tableau 7, entrée 1).

Une série d'expériences, plus simples, a été réalisée avec les composés polyméthoxylés de part et d'autre (2). Celle-ci est basée sur l'hypothèse que la différence du nombre de méthoxy sur chaque groupement aryle pourrait suffire à induire une discrimination.

En utilisant une quantité stoechiométrique de chaque partenaire de couplage, le produit non symétrique souhaité a d'abord été obtenu avec un rendement inférieur à 17% (entrée 2). L'augmentation du temps de réaction jusqu'à 6h, n'a apporté aucune amélioration (entrée 3). Il a ensuite été montré qu'en mettant le dérivé triméthoxy en excès, d'abord deux équivalents, il était possible d'augmenter le rendement à 33% (entrée 4). Cette observation peut être étroitement liée à l'instabilité de l'espèce borée, toutefois, l'utilisation d'un excès plus important en dérivé triméthoxylé (3,5 équivalents) a ses limites avec obtention d'un seuil de rendement autour de 30% (entrée 5).



Entrée	série	GP ₁ (équiv.)	GP ₂ (équiv.)	t (h)	131	R (%)
1	(1)	-(CF ₂)- (1)	OMe (1)	3	131 a	traces
2	(2)	OMe (1)	OMe (1,2)	1		< 17
3	(2)	OMe (1)	OMe (1,2)	6		18
4	(2)	OMe (1)	OMe (2,0)	3	131 b	33
5	(2)	OMe (1)	OMe (3,5)	3		34

Tableau 7 : essais de couplages simultanés

L'ensemble des travaux effectués suivant cette stratégie axée sur les groupements protecteurs ne s'est pas révélé concluant. D'une part, la synthèse des dérivés borés requis est extrêmement délicate avec des composés fluorés difficilement manipulables. D'autre part, les résultats des couplages sont décevants.

Finalement, le couplage ne faisant intervenir que des arylborés substitués par des groupements méthoxy donne de meilleurs rendements. En revanche, le succès mitigé de cette méthode n'est plus basé sur la différence électronique entre les dérivés borés mais sur leur stabilité... Ce critère est bien trop restrictif, surtout compte tenu de l'objectif de développer une méthode simple permettant l'accès à de nombreux analogues.

Une approche complètement différente, cette fois axée sur la nature des espèces borées, a alors été envisagée.

2. Nature des espèces borées

a. Contexte

Jusqu'alors, toutes les expériences menées avaient pour objectif de distinguer les deux acides boroniques par le groupement aryle en modulant les aspects stériques et surtout électroniques. Nous nous sommes alors demandé si, en travaillant simultanément avec différentes espèces borées, la nature de celle-ci pouvait apporter une différence de réactivité (Schéma 91).

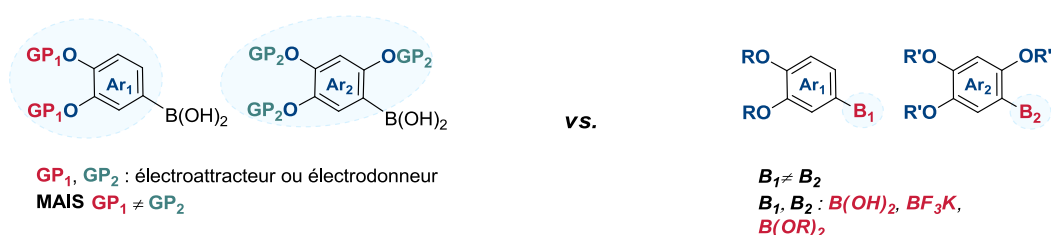


Schéma 91 : nouvelle approche

L'objectif a ainsi été de voir s'il était possible d'apporter la sélectivité de la réaction de double couplage de Suzuki-Miyaura uniquement en opposant des espèces borées de différentes natures, de façon complètement indépendante de la substitution présente sur les aryles (Schéma 92).

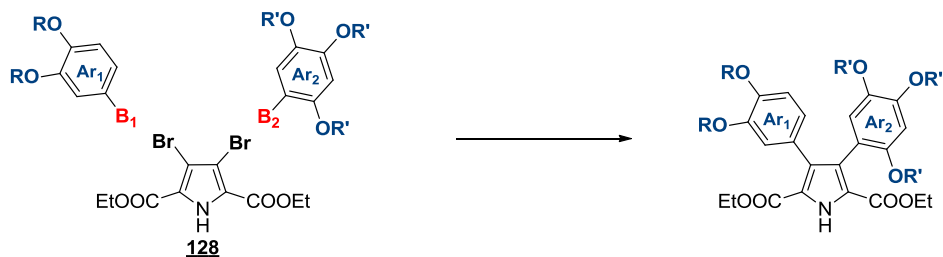


Schéma 92 : approche utilisant deux espèces borées différentes

L'intérêt de cette méthode serait, en outre, de pouvoir préparer plus facilement nos cibles synthétiques.

b. Considérations préliminaires

Pour réaliser cette étude, des formes borées équivalentes aux acides boroniques, principalement les organotrifluoroborates de potassium et les esters de pinacolboranes, ont été utilisées. Au cours du deuxième chapitre de ce manuscrit le concept de « slow release » a été défini, ce qui a permis de montrer que le comportement des espèces borées, en elles-mêmes, au sein du milieu, était

extrêmement complexe. En effet, même si différentes fonctions borées peuvent être engagées dans les couplages de Suzuki-Miyaura, ce ne sont finalement que des formes « masquées » de l'espèce réactive, car, rappelons-le, seule la forme acide boronique est impliquée dans l'étape de transmétallation du cycle catalytique (Schéma 93).

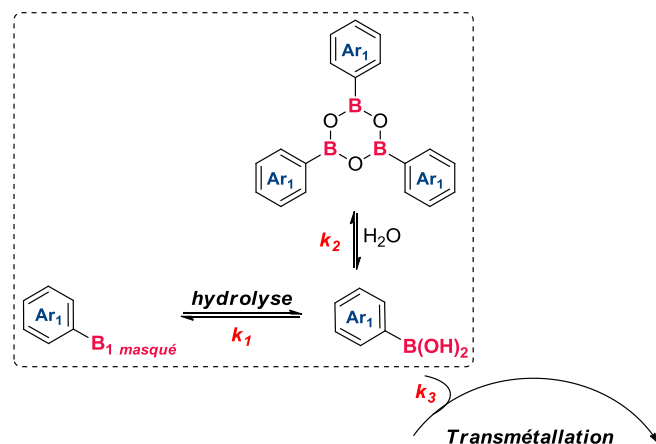


Schéma 93 : équilibres avant transmétallation

De plus, il est important de ne pas négliger l'équilibre qui existe entre la forme acide boronique et sa forme trimère, appelée boroxine. En effet, cet équilibre est incontournable puisqu'il est déjà opérant dans les acides boroniques commerciaux.

En amont de l'étape de transmétallation, il existe une série d'équilibres influençant l'avancement du couplage. Dans le cas le plus commun, où une seule espèce borée est impliquée, deux cas de figure peuvent être envisagés. D'une part, lorsqu'une forme masquée d'acide boronique est impliquée pour assurer le succès de la réaction, il est nécessaire que l'hydrolyse en espèce réactive k_1 soit favorisée et que l'équilibre avec la boroxine k_2 soit défavorisé pour que la transmétallation k_3 soit favorisée (Schéma 93).

Notons tout de même qu'il existe différentes formes intermédiaires dont une série d'équilibres entre l'acide boronique masqué et l'acide boronique (non représentés sur le Schéma 93) qui compliquent d'avantage le système.

La littérature ne rend pas compte d'études basées sur la différence de réactivité des espèces borées entre elles. Dans ce contexte, il est important de distinguer les formes *masquées*, comme les BF_3K ou les pinacolboranes, des formes *protégées*, comme le 1,8-diaminonaphtalène (dan)⁹⁹ ou l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA).¹⁰⁰ Toutefois, même si des avancées considérables, permettant

⁹⁹ (a) Iwadate, N.; Sugimoto, M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1713–1717. (b) Noguchi, H.; Hojo, K.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 758–759.

¹⁰⁰ (a) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963. (b) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichim. Acta* **2009**, 42, 17–27. (c) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14084–14085. (d) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 466–468.

la réalisation de couplages séquentiels ou itératifs, ont été effectuées en utilisant cette dernière catégorie, l'utilisation d'espèces *protégées* implique nécessairement une étape supplémentaire de déprotection.¹⁰¹

L'un des rares exemples a été rapporté par l'équipe de Molander qui a décrit une réaction mettant en jeu deux espèces borées rattachées au même substrat avec, d'une part une forme *masquée* BF_3K et, d'autre part une forme *protégée* 9-BBN.¹⁰² Il a montré qu'il était possible dans un premier temps de ne faire réagir la fonction borée BBN puis de procéder au couplage suivant (Schéma 94).

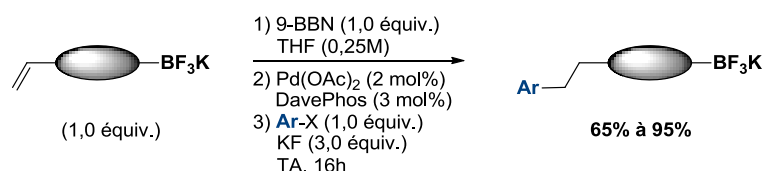


Schéma 94 : exemple développé par l'équipe de Molander

En revanche, l'utilisation *simultanée* de deux espèces borées dont au moins une *masquée* n'a fait l'objet d'aucune étude dans la littérature, à notre connaissance.

Forts de ces considérations, nous avons axé la suite de nos travaux dans cette direction.

Dans ce cadre, deux espèces borées seront impliquées simultanément dans le milieu réactionnel. Ce cas de figure est alors beaucoup plus complexe. Tout d'abord, si chaque espèce borée est considérée indépendamment, les conditions favorisant la transmétallation sont identiques, à savoir que k_1 et k_4 doivent être favorisées tandis que k_2 et k_5 doivent être défavorisées pour que k_3 et k_6 soient favorisées (Schéma 95).

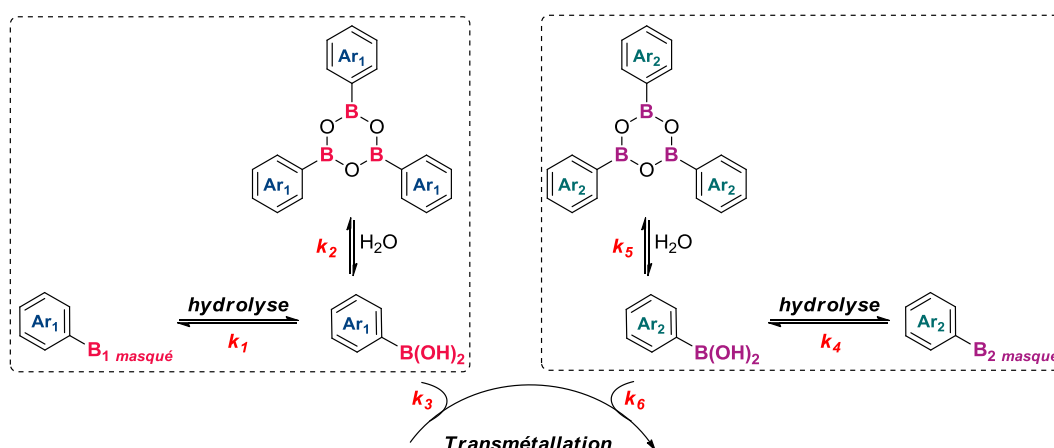


Schéma 95 : équilibres avant transmétallation lors d'un dicouplage

¹⁰¹ Wang, C., Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5240–5244.

¹⁰² Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15792–15793.

D'autre part, dans le cas d'un double couplage, il est aussi nécessaire de considérer les espèces borées entre elles. D'un point de vue théorique, la sélectivité du couplage est essentiellement dépendante des équilibres en amont de la transmétallation et tout le succès du double couplage repose sur cet instant clé.

En effet, afin de favoriser la formation du produit de dicouplage non-symétrique, l'un des deux acides boroniques doit être d'avantage disponible que l'autre et entrer dans le cycle catalytique pour initier le premier couplage. Pour cela, il est indispensable que k_3 et k_6 soient le plus différent possible. Ce paramètre est étroitement lié aux équilibres qui relient l'acide boronique à la boroxine k_2 et k_5 , qui doivent être également très différents. Ainsi si l'une des espèces borées est temporairement bloquée sous la forme trimère correspondante, l'autre espèce borée peut réagir préférentiellement. D'un autre côté, si des formes masquées d'acide boronique sont utilisées, la différence entre k_3 et k_6 est aussi rattachée aux équilibres d'hydrolyse. Là encore, il est fondamental d'avoir une forte différence entre k_1 et k_2 .

Dans le cas de l'utilisation d'aryles Ar_1 et Ar_2 ayant une substitution similaire, k_2 - k_5 et k_3 - k_6 sont semblables, aussi, le moyen le plus simple permettant de contrôler la sélectivité du couplage serait de concentrer la différence entre k_1 et k_4 , en modulant les paramètres opératoires par exemple.

Une fois l'ordre de réactivité entre les espèces borées **161** et **162** établi, une transmétallation sélective peut, en principe, avoir lieu. En effet, le réactif (pseudo)dihalogéné symétrique **160** engagé en réaction, plus électrophile, est plus réactif que le produit (pseudo)monohalogéné **163** issu du premier couplage. Ainsi, théoriquement, une majorité d'un seul produit de monocouplage serait intermédiairement formé avant de procéder au second couplage conduisant à **164** (Schéma 96).

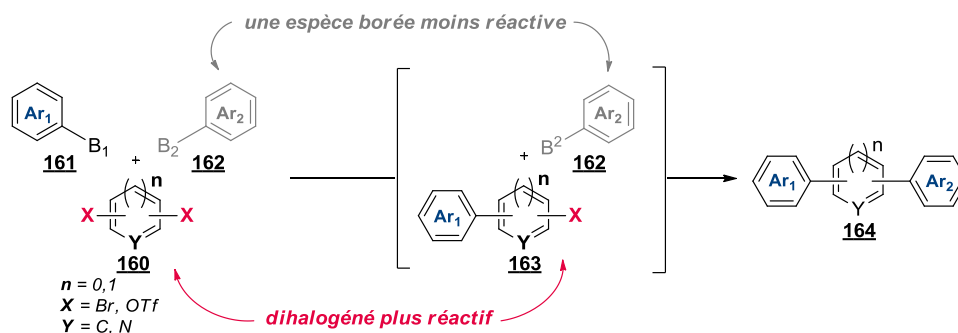


Schéma 96 : principe du dicouplage sélectif

Dans ce contexte, quelques essais de couplages « mixtes » en espèces borées ont été réalisés.

c. Acide boronique / organotrifluoroborate de potassium

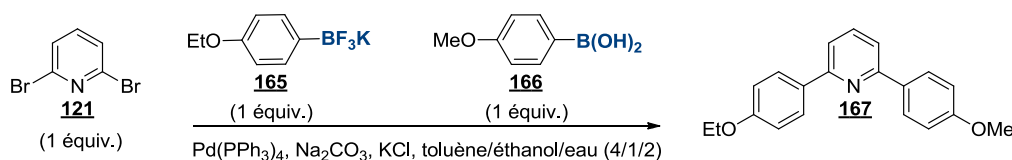
Depuis leur découverte, les organotrifluoroborates sont au cœur de nombreux travaux de recherche comme nous avons pu le voir dans le deuxième chapitre de ce manuscrit. Les

organotrifluoroborate de potassium sont devenus incontournables, faciles d'accès, stables et efficaces. On les considère à présent comme des partenaires de choix dans les réactions de couplage.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, d'un point de vue mécanistique avant d'intervenir dans le cycle catalytique ils sont hydrolysés *in situ*, libérant ainsi des ions fluorure bénéfiques au couplage. Pour toutes ces raisons, ils ont été sélectionnés dans ces travaux pour être mis face à un acide boronique afin de réaliser l'étude opposant deux fonctions borées différentes.

▪ Avec les aryles quasi-identiques

Cette étude a d'abord été menée sur un substrat modèle, la 2,6-dibromopyridine **121**, pour des raisons de simplicité d'emploi, évoquées précédemment. Les aryles portés par les dérivés borés ont été choisis pour qu'ils soient le plus similaires possible dans le but de minimiser les effets stériques et électroniques de ces groupements. Ainsi, notre choix s'est porté sur l'utilisation du 4-éthoxyphényltrifluoroborate de potassium **165** et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique **166**, qui présentent en plus l'avantage d'être facilement différenciés par analyse RMN ¹H. Les conditions de couplage mises au point par le Dr Floriane Beaumard, lors de ses travaux sur le double couplage monotope, ont d'abord été utilisées pour donner 70% du produit de couplage présumé **167** (Tableau 8, entrée 1), puis ces conditions ont été optimisées.



Entrée	[Pd]	[Pd] mol%	Na_2CO_3 équiv.	KCl équiv.	t.	R (%)
1	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	10	8	3	3h	70
2	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	10	6	3	3h	53
3	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	5	8	3	3h	72
4	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1	8	3	3h	73
6	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1	8	1	3h	73
7	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1	8	1	2j - TA	69
8	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1	8	50 mol%	3h	73
9	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1	8	10 mol%	3h	77
10	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	0,5	8	10 mol%	3h	74
11	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	0,5	8	-	3h	73
12	$\text{Pd(PPh}_3)_4$	0,5	8	50 mol%	3h	81
13	Pd(OAc)_2	1	8	1	5h	56

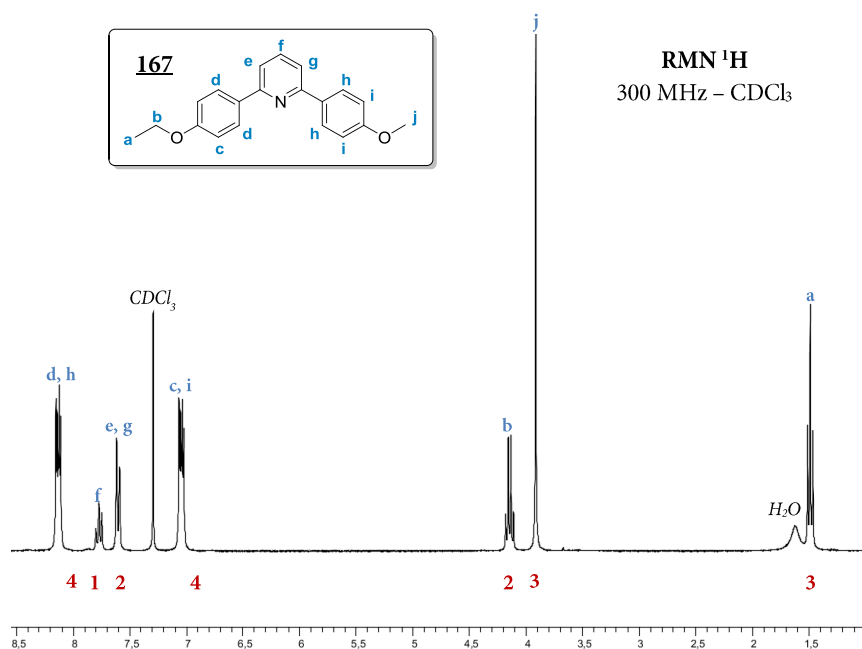
Tableau 8 : optimisation de la conversion

Alors qu'une diminution de la quantité de base semble défavorable (entrée 2), une diminution de la quantité de catalyseur jusqu'à 0,5 mol% n'affecte pas le rendement (entrées 3-12). Il a également été possible de diminuer la quantité d'additif utilisé sans influence majeure sur les résultats

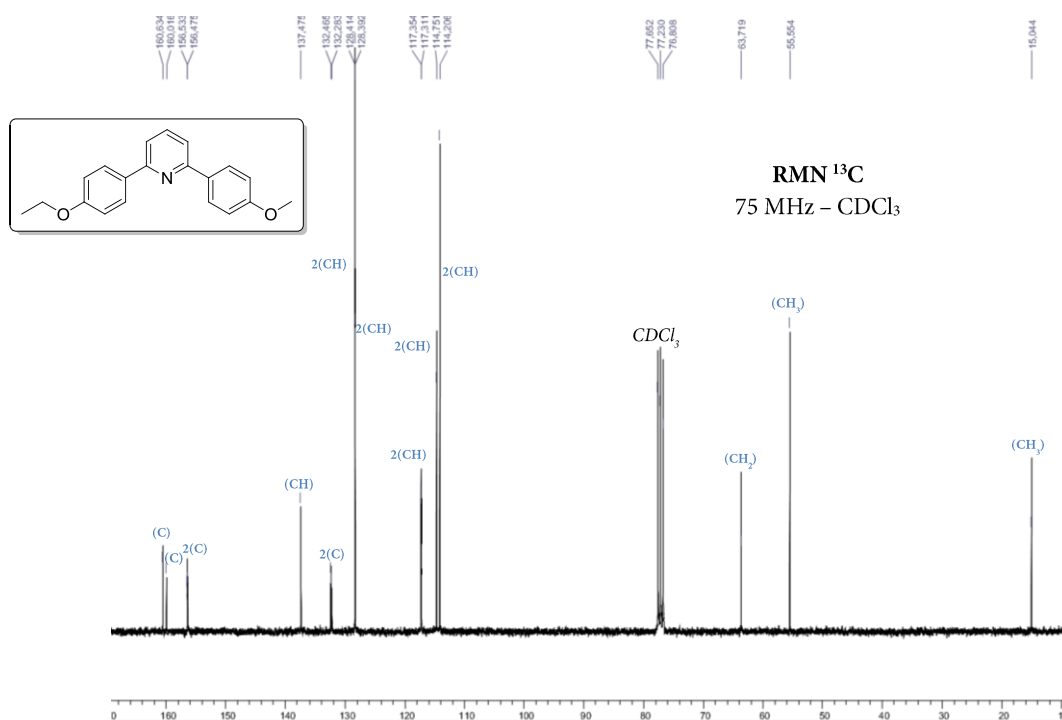
(entrées 6-13). Notons que la procédure peut aussi être effectuée à température ambiante (entrée 7) ou avec le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (entrée 13), moyennant des temps de réaction plus longs et des rendements inférieurs.

Expérimentalement, lors de cette étude d'optimisation, tous les produits obtenus ont été traités par extraction puis isolés par précipitation dans l'oxyde de diéthyle. Ces opérations ont permis d'avoir en main un produit prenant la forme de paillettes blanches.

Les analyses structurales nous ont ensuite permis de conclure sur l'obtention d'un produit, à priori, unique correspondant au produit de dicouplage non symétrique. En effet, les spectres obtenus par RMN du proton ou du carbone laissent volontiers penser que le produit souhaité est bien obtenu (Schéma 97).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : (ppm) = 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H, *pyr*), 7,56-7,54 (m, 2H, *pyr*), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H, O-CH_2), 3,86 (s, 3H, O-CH_3), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH_3).



RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : (ppm) = 160,5 (C), 159,9 (C), 156,5 (C), 156,4 (C), 137,3 (CH), 132,3 (C), 132,1 (C), 128,3 (2CH), 128,2 (2CH), 117,3 (CH), 117,2 (CH), 114,5 (2CH), 114,0 (2CH), 63,6 (CH_2 , OEt), 55,4 (CH_3 , OMe), 14,9 (CH_3 , OEt).

Schéma 97 : spectres RMN ^1H et ^{13}C

D'autres analyses complémentaires comme la spectrométrie de masse haute résolution et la microanalyse nous ont également confortés dans cette idée, avec les résultats suivants :

HRMS (ESI)	:	calculé pour $C_{20}H_{20}NO_2$ $[M+H]$ m/z 306,1494 trouvé m/z 306,1503.
Analyse élémentaire	:	calculé pour $C_{20}H_{19}NO_2$ C, 78,66 ; H, 6,27 ; N, 4,59 trouvé C, 78,55 ; H, 6,45 ; N, 4,60.

Pourtant, par LCMS, l'obtention d'un mélange presque statistique en produits de dicouplage symétriques **168** et **169** ainsi que non-symétrique **167** a été mise en évidence (Schéma 98).

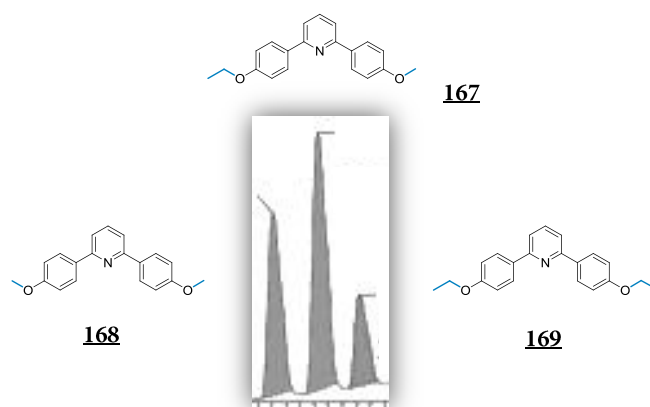


Schéma 98 : profil chromatographique LCMS

Avec ce résultat inattendu, quelques conclusions se sont imposées à nous.

Dans un premier temps, il semble important de noter que les analyses par spectrométrie RMN, qui sont la plupart du temps assimilées à une sorte de « carte d'identité » des produits, ont leurs limites. En effet, au vu de ces observations, pour des composés structuellement similaires, la RMN ne parvient pas toujours à faire la différence entre les signaux. Ainsi, il est important de garder en tête qu'un phénomène comme celui-ci peut se produire.

En ce qui concerne les résultats obtenus lors de l'optimisation (Tableau 8), il n'est donc plus possible de parler d'*optimisation du rendement* en produit de dicouplage non symétrique **167**. En revanche, dans la mesure où chaque essai a été traité selon le même protocole de précipitation, il est possible de considérer cette étude comme une *optimisation de la conversion* du dérivé dibromé **121**. Dans ces conditions, les observations effectuées restent valables.

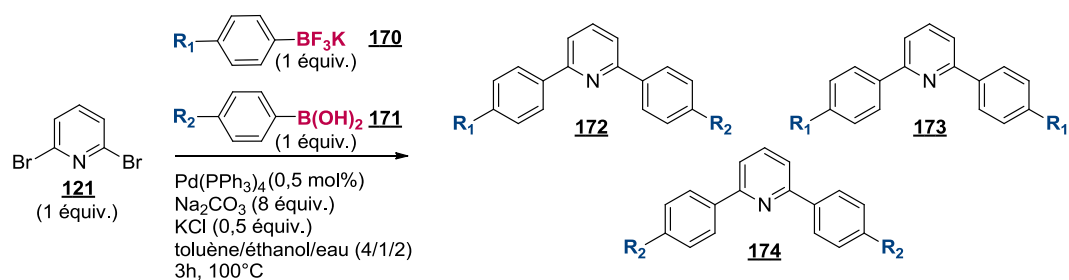
Enfin, manifestement, il a été montré qu'aucune sélectivité ne pouvait être apportée au couplage en considérant uniquement l'influence de la nature de l'espèce borée. La suite de l'étude a alors été orientée de manière différente.

En effet, si l'utilisation d'autres espèces borées ne suffit pas à amener une sélectivité, il est néanmoins possible d'imaginer qu'elle puisse être bénéfique à la réaction en favorisant le couplage

dans les conditions initiales développées par le Dr Floriane Beaumard en considérant également la substitution des aryles.

▪ *En différenciant les aryles*

Dans ce contexte, de nouveaux essais de couplages mixtes en espèces borés ont été réalisés en gardant le même dérivé dibromé **121** comme substrat. Dans un premier temps, des essais de couplages impliquant le même type de substitution que dans la méthode initiale, ont été effectués en opposant les dérivés 4-méthoxyphényl et 4-nitrophényl. Les espèces borées **170** et **171** ont été croisées et des résultats similaires ont été obtenus avec de bons rendements autour de 67% en produits non-symétrique **172** et, dans les deux cas, environ 18% de produit de dicouplage symétrique **173** ou **174** provenant du dérivé boré dont l'aryle est le plus riche en électrons (Tableau 9, entrée 1-2).¹⁰³ L'utilisation exclusive de groupements électroattracteurs sur les aryles n'a pas permis d'obtenir des rendements dépassant la statistique (entrées 3-4). Enfin, lorsque des aryles sont substitués par des groupements électrodonneurs, un mélange en produits de dicouplage difficile à séparer est invariablement obtenu (entrées 5-6).



Entrée	R ₁ 170	R ₂ 171	172 (%)	dicouplage symétrique 173/174 (%) isolé
1	OMe 170 a	NO ₂	172 a 68	OMe / OMe 19% (168)
2	NO ₂ 170 b	OMe	172 b 66	OMe / OMe 17% (168)
3	CF ₃ 170 c	NO ₂	51	-
4	NO ₂ 170 b	CF ₃	49	-
5 ^b	Me 170 d	OMe	36 ^a	OMe / OMe 24% (168)
6	OMe 170 a	Me	37 ^a	OMe / OMe 17% (168) + Me / Me 26% ^a

^aRendement calculé à partir de la RMN ¹H. ^b35% de 2-bromo-6-tolylpyridine **175** sont aussi obtenus.

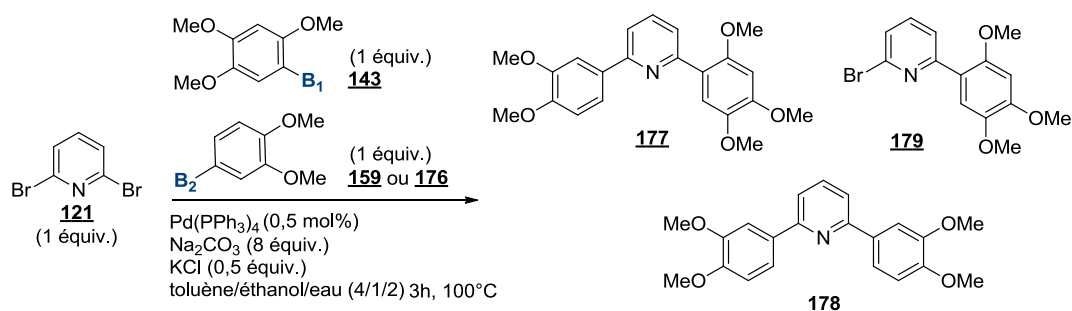
Tableau 9 : variation des aryles

Compte tenu des résultats observés en utilisant différents aryles polyméthoxylés lors du travail autour des groupements protecteurs (Tableau 7, page 94), des essais de couplage allant dans ce sens ont aussi été entrepris (Tableau 10).

Dans le mesure où le dérivé triméthoxylé est obtenu plus efficacement et semble plus stable sous la forme d'un ester boronique **143**, il a été utilisé en tant que tel dans la réaction de couplage. Celui-

¹⁰³ La différence entre R₁ et R₂ permet de séparer et d'isoler plus facilement les différents produits de couplage.

ci a alors d'abord été placé face au composé diméthoxylé sous sa forme acide boronique **159**. L'expérience a conduit à l'obtention du produit de dicouplage non symétrique **177** ainsi qu'au produit de dicouplage symétrique **178** en mélange statistique, ainsi qu'au produit de monocouplage **179** dérivant du précurseur boré le moins stable, en moindre quantité (Tableau 10, entrée 1). L'utilisation de la forme trifluoroborate du composé diméthoxylé **176** ne permet pas d'améliorer les résultats (entrée 2).



Entrée	B ₁ 143	B ₂ 159, 176	177 R(%)isolé	178 R(%)isolé	179 R(%)isolé
1	B(pin)	B(OH) ₂	50	23	15
2	B(pin)	BF ₃ K	51	14	9

Tableau 10 : essais de couplages utilisant différents aryles polyméthoxylés

Ainsi, d'une façon générale, les résultats obtenus confirment la tendance observée avec la méthode initiale, donnant une gamme de rendements très similaires autour de 50% pour le composé non symétrique **177**. Aussi, à priori, l'utilisation d'autres espèces borées n'apporte aucune avancée significative à la méthode.

Néanmoins, afin de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu au sein du milieu réactionnel, il nous a semblé intéressant de nous pencher sur le comportement de ces espèces borées en solution, une étude qui, à notre connaissance, ne possède aucun antécédent dans la littérature.

d. Comportement des espèces borées en solution

En solution, les espèces présentes dans le milieu réactionnel sont capables d'être à l'origine de nombreux échanges qui vont, inévitablement, influencer la réactivité observée.

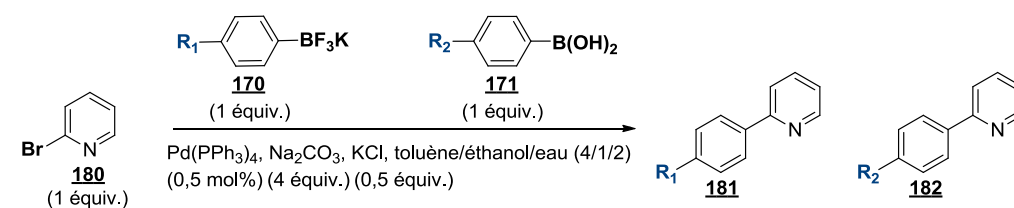
En effet, il est raisonnable de penser que la sélectivité d'un tel double couplage pourrait être gouvernée par une série d'équilibres. D'une part il faut considérer les multiples phénomènes liés aux conditions mêmes de couplage de Suzuki-Miyaura, comme cela a été vu dans le deuxième chapitre. D'autre part, le fait d'impliquer non pas une mais deux dérivés borés simultanément n'est pas anodin.

Dans un premier temps, au vu des résultats obtenus lors des essais de double couplage, nous nous sommes demandé s'il existait véritablement une différence de vitesse de réaction entre un acide boronique et un organotrifluoroborate de potassium.

Pour essayer d'apporter une réponse à cette question, des essais de couplage ont été menés sur la 2-bromopyridine **180**. Ainsi, dans les conditions de couplage mises au point, un équivalent du dérivé monobromé **180** a été engagé face à un équivalent de chaque dérivé boré **170** et **171** introduits simultanément.

Afin de pouvoir négliger les aspects stériques et électroniques, le premier essai a été effectué avec des substituants similaires sur les aryles. Après trois heures de réaction à 100 °C, un mélange 1 : 1 des produits de monocouplage **181** et **182** provenant de chacune des espèces borées est obtenu (Tableau 11, entrée 1). En reproduisant cette réaction, pendant un temps plus court de 1,5 h, le même ratio en produit est observé avec une conversion partielle en dérivé bromé **180** (entrée 2). Les mêmes conclusions peuvent être tirées en menant l'expérience à 50 °C (entrée 3). Aussi, la température et le temps de réaction ne semblent pas avoir d'influence sur le ratio **181** : **182**, mais uniquement sur la conversion du produit bromé **180**. Il a ainsi clairement été mis en évidence qu'aucune discrimination ne semble avoir lieu dans les conditions de couplage, avec, vraisemblablement des échanges en amont beaucoup trop rapides pour permettre d'apporter une sélectivité.

L'objectif suivant a été de vérifier la concordance de ces résultats avec les observations effectuées lors des expériences de double couplage. Pour cela, des essais de couplage faisant intervenir des aryles électroniquement différents sur les dérivés borés ont été réalisés en prenant soin de croiser les fonctions borées (entrées 4-5). Les résultats obtenus pour ces deux essais se sont révélés cohérents entre eux, avec la même sélectivité observée, à savoir que le produit de couplage *para*-éthoxyphényl est majoritairement obtenu quelle que soit l'espèce borée mise en jeu. De plus, ces résultats se sont montrés cohérents avec l'ensemble des observations effectuées précédemment, à savoir que la sélectivité provient exclusivement de la différence électronique sur les aryles.



Entrée	R ₁	R ₂	t (h)	T (°C)	ratio A : B	conversion (%)
1	OMe	OEt	3	100	1 : 1	100
2	OMe	OEt	1,5	100	1 : 1	87
3	OMe	OEt	3	50	1 : 1	42
4	OEt	NO ₂	3	100	10 : 8	100
5	NO ₂	OEt	3	100	8 : 10	100

Tableau 11 : couplages compétitifs sur un dérivé monobromé

Nous nous sommes alors demandé comment les espèces borées se comportaient entre elles sans l'influence d'aucun autre paramètre. Ainsi, nous avons eu recours à une série d'expériences RMN qui nous a aidé à rendre compte de la complexité de la situation...

Pour mener cette étude, deux substitutions sur les aryles, *para*-OMe et *para*-OEt, ont été choisies. Dans un premier temps, les formes borate **165**, **184** et acide boronique **166**, **183** de chacun de ces composés ont indépendamment été placées en solution dans l'acétone deutérée dans quatre tubes RMN (Schéma 99, tubes 1-4). Dans un autre tube RMN, un mélange stoechiométrique entre le *para*-OMe borate **184** et le *para*-OEt acide boronique **183** en solution dans l'acétone deutérée a, cette fois, été réalisé (tube 5).

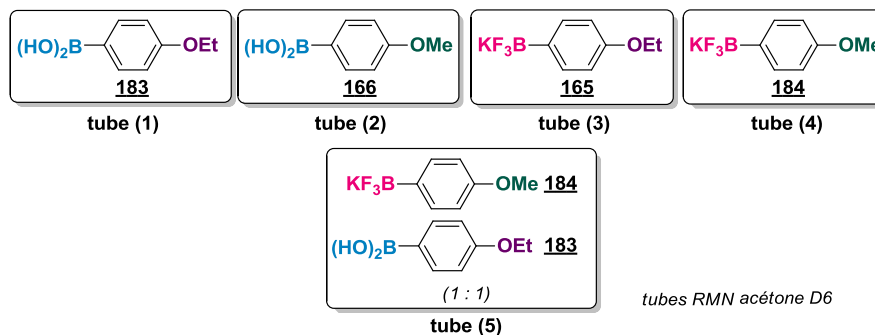
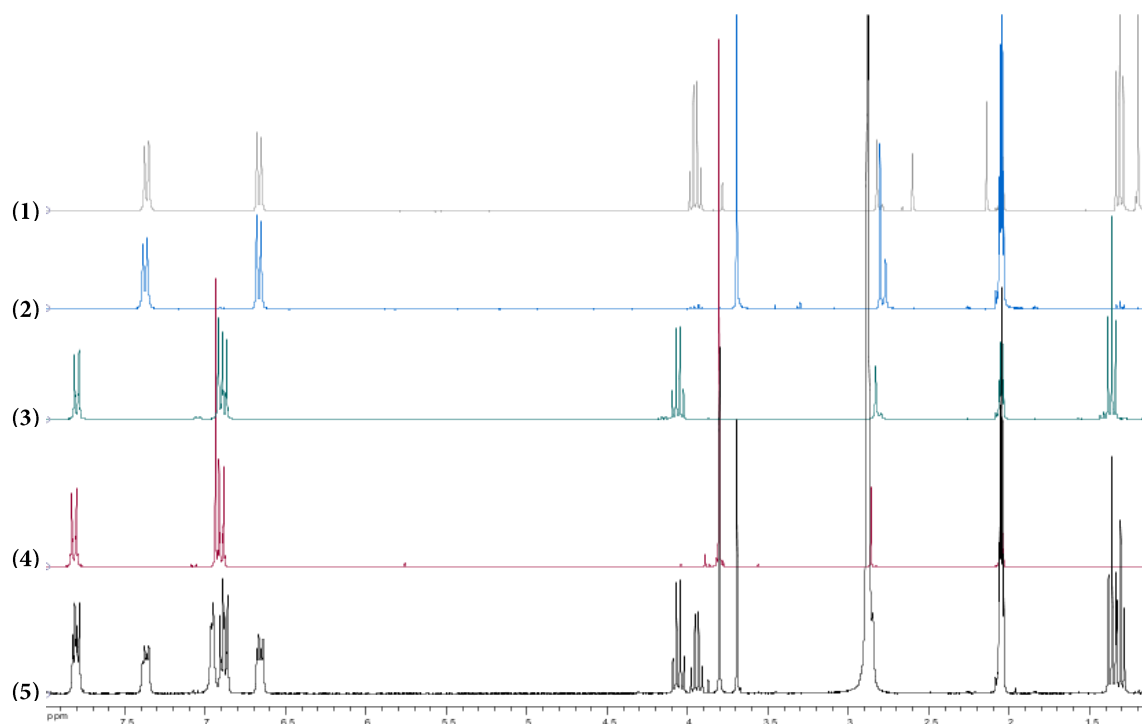


Schéma 99 : étude RMN des mélanges borés, préparation des tubes

L'analyse des quatre premiers tubes par RMN ^1H montre dans chacun des cas la présence d'une seule et unique espèce par tube, qui est parfaitement soluble dans le solvant choisi (Schéma 100, (1)-(4)). En revanche, le spectre obtenu pour le cinquième tube est plus surprenant (5).

En considérant le mélange d'espèces borées effectué dans le tube 5, le spectre RMN ^1H attendu devrait s'apparenter à une superposition des spectres (1) et (4), or, il n'en est rien. En effet, l'analyse (5) montre plutôt une superposition des spectres (1), (2), (3) et (4). Après dix minutes dans l'acétone deutérée, le tube ne contient plus deux composés, mais bel et bien un mélange de quatre composés.

Schéma 100 : spectres RMN ^1H des espèces borées seules et en mélange – 300 MHz, acétone d_6

Ainsi, il a été mis en évidence que le simple fait que les dérivés borés soient placés ensemble en solution conduit à des échanges (Schéma 101). Le ratio entre ces espèces a pu être établi par intégration RMN et montre une répartition presque « idéale » entre toutes les formes. Ce phénomène se produit très rapidement puis, à température ambiante, un équilibre semble s'établir puisque après deux jours dans ces conditions, le spectre (5) est inchangé.

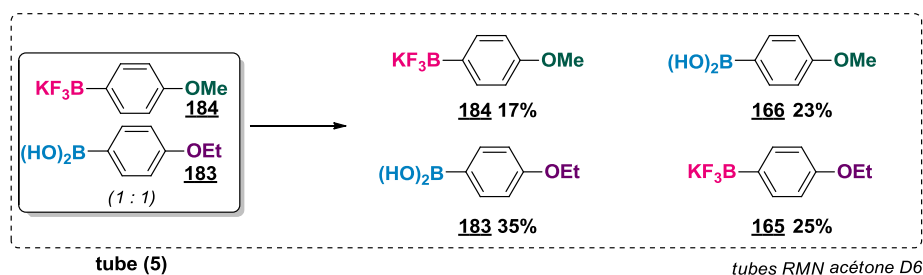


Schéma 101 : échanges conduisant à la formation de quatre espèces

L'utilisation d'autres solvants comme le toluène- d_8 ou le D_2O , qui permettraient de réaliser ces observations dans des conditions aux plus proches de celles du couplage, a également été tentée. Toutefois, dans la mesure où ces solvants ne permettent pas de solubiliser totalement toutes les espèces, les résultats obtenus n'ont pas été concluants.

Ainsi, nous avons montré qu'en solution, le mélange de plusieurs espèces borées conduit à un équilibre complexe entre de nombreuses autres espèces borées, dû à des échanges inter-espèces extrêmement rapides et donc qu'aucune sélectivité ne peut être obtenue.

Ces considérations représentent un frein considérable à la réalisation du projet de double couplage proposé initialement. Ainsi, une approche légèrement différente, basée sur des travaux récemment rapportés dans la littérature, a été envisagée.

e. Vers le couplage sélectif d'une seule espèce borée

▪ *Avancées récentes dans la littérature*

En 2012, l'équipe de Percec¹⁰⁴ s'est également intéressée à l'utilisation simultanée de deux espèces borées. En effet, il a été montré qu'en plaçant un dérivé (pseudo)monohalogéné en présence de deux espèces borées B_1 et B_2 différentes et d'un catalyseur de nickel, il est possible d'obtenir le produit de couplage provenant d'une seule des espèces borées tandis que l'autre espèce borée ne réagirait pas (Schéma 102).

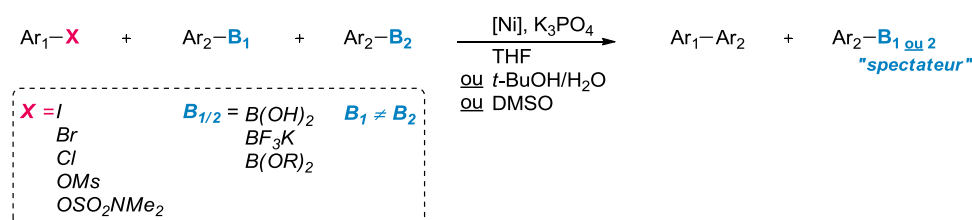


Schéma 102 : monocouplage de Percec

Depuis plusieurs années, cette équipe s'applique, entre autres, à mettre au point des conditions efficaces pour ce type de couplage. Après différentes études, il a été rapporté que la réaction entre un dérivé mésylate et un néopentylglycolborane catalysée au Ni(COD) était particulièrement efficace.¹⁰⁵

Après avoir réalisé une série d'expériences, un classement relatif à la rapidité de réactivité des espèces borées a été établi. Ainsi, selon Percec, un acide boronique réagit plus rapidement que sa forme borate, qui réagit plus vite que la forme néopentylglycoborane, elle-même plus rapide que la forme pinacolborane (Schéma 103).

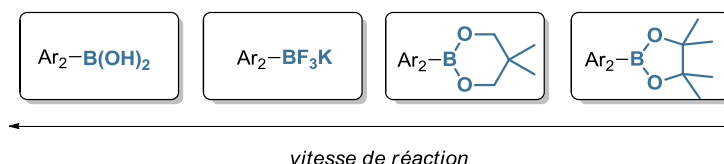


Schéma 103 : classement des espèces borées selon Percec

¹⁰⁴ Leowanawat, P.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1018–1025.

¹⁰⁵ Zhang, N.; Hoffman, D. J.; Gutsche, N.; Gupta, J.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5956–5964.

Compte tenu des résultats obtenus dans le cas de notre étude, il a été intéressant de voir que dans les conditions particulières développées par cette équipe, il était possible d'observer une différence de réactivité entre deux espèces borées. De plus, les résultats obtenus pour diverses associations d'espèces borées sur de nombreux dérivés (pseudo)halogénés ont montrés une efficacité surprenante.

À titre d'exemple, l'équipe a montré qu'en plaçant simultanément dans le milieu réactionnel : *un équivalent* de 4-(trifluorométhylsulfonyloxy)benzoate de méthyle **185**, *un équivalent* de 4-méthoxyphényltrifluoroborate de potassium **184** et *un équivalent* de 4-méthoxyphénylnéopentylglycolborane **186**, il était possible d'obtenir exclusivement le produit de couplage **187** provenant du borate **184** et de récupérer *un équivalent* du néopentylglycolborane **186** (Schéma 104).

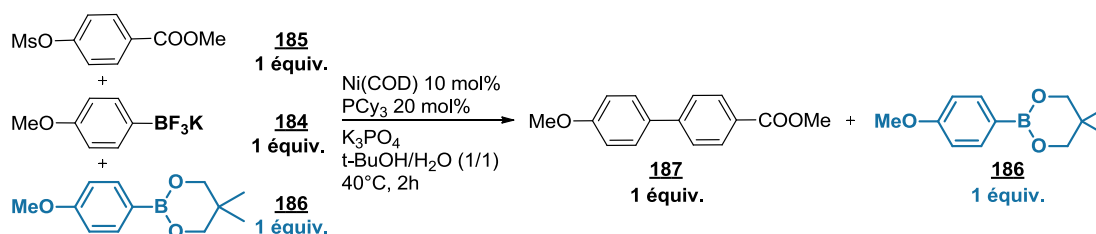


Schéma 104 : exemple de couplage sélectif selon l'espèce borée de Percec

Ainsi, par analyse des produits formés, cet exemple pertinent montre que tandis que le borate **184** réagit, le néopentylglycolborane **186** se comporte comme un dérivé spectateur qui n'intervient pas dans le couplage, ce qui lui permet d'être intégralement récupéré en fin de réaction.

Avec toutes ces considérations et résultats intéressants en main, une approche légèrement différente a alors été envisagée pour le cas des doubles couplages de Suzuki-Miyaura initialement objet de cette thèse.

▪ Nouvelle approche sélective

En se basant sur les résultats de Percec et en considérant ses conditions opératoires, nous avons souhaité vérifier la possibilité de contrôler indépendamment chaque couplage en conditions monotopes.

Ainsi, en partant simultanément d'un dérivé (pseudo)dihalogéné **160** et de deux espèces borées différentes **161** et **162**, l'objectif a d'abord été d'essayer de favoriser le couplage de l'une des espèces borées par rapport à l'autre. Dans ces conditions, le produit de monocouplage **163** pourrait être généré intermédiairement sans être isolé, puis, par une éventuelle initiation extérieure, comme une augmentation de la température ou l'ajout d'un réactif, le deuxième couplage pourrait avoir lieu (Schéma 105).

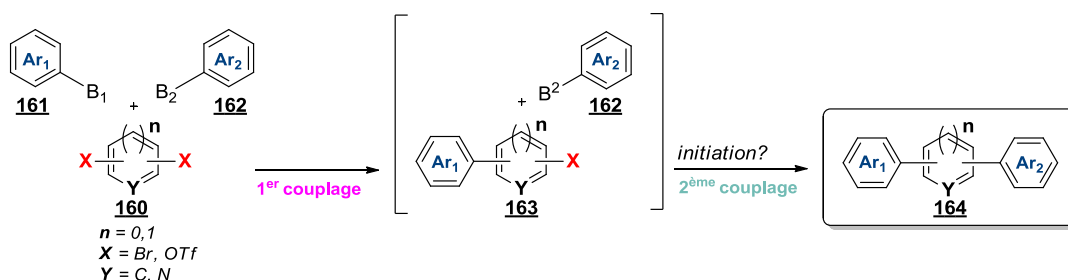


Schéma 105 : couplage sélectif d'une seule espèce borée

Afin de mettre au point cette nouvelle stratégie, il a d'abord été nécessaire de considérer indépendamment l'étude du premier et du deuxième couplage.

Etude autour du premier couplage en utilisant séparément les deux espèces borées

La première partie de ce travail a donc exclusivement été axée sur l'étude du premier couplage. Il s'agit sûrement de l'étape la plus délicate et importante de cette stratégie. En effet, une fois que les conditions seront optimisées pour n'avoir intermédiairement qu'un seul couplage et une espèce borée spectatrice, il est plus simple d'envisager le deuxième couplage puisque le problème de sélectivité peut être écarté.

Il a tout d'abord été important de vérifier la possibilité de préparer uniquement le produit de monocouplage **188** sur un dérivé dihalogéné symétrique **121** en présence d'une seule espèce borée **165** ou **183**. Pour cela, deux essais de couplage ont été menés en parallèle dans les conditions utilisées jusqu'alors. Après 1,5 h de réaction à 100 °C, il a été constaté qu'en utilisant un aryltrifluoroborate de potassium **165** il était possible d'obtenir le produit de monocouplage **188** de façon très majoritaire (9 : 1), alors qu'en utilisant directement un acide boronique **183**, le produit de dicouplage symétrique **169** est obtenu en proportion non négligeable (2 : 1) (Schéma 106).

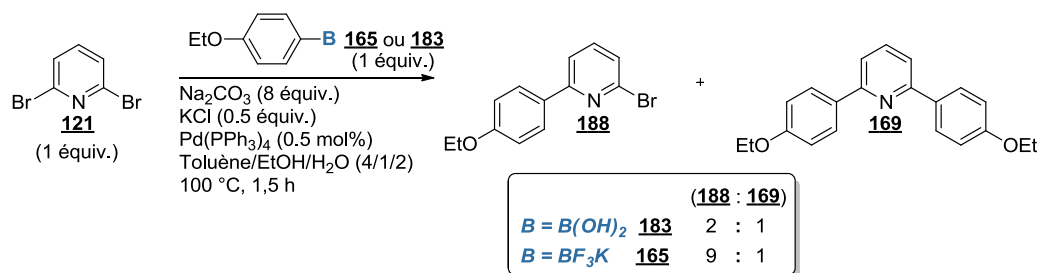


Schéma 106 : monocouplage sur un dérivé dibromé symétrique

Ayant validé la possibilité de préparer le produit de monocouplage, il a été nécessaire d'évaluer la capacité de l'une des espèces borées à rester inactive dans le milieu, tandis que l'autre réagit, afin de pouvoir réaliser par la suite ce double couplage en introduisant tous les réactifs dès le départ dans le milieu réactionnel. Au vu des résultats précédents, les acides boroniques, trop réactifs, ont été exclus de cette étude. En revanche, la forme borate, compatible avec le monocouplage, a été

conservée. Il a ensuite été nécessaire d'opposer à ce borate une forme borée moins réactive. Inspirés par les résultats de Percec, nous avons choisi de travailler avec les néopentylglycolboranes **189**, en outre facilement accessibles à partir des acides boroniques correspondants **183**. En effet, en appliquant la procédure développée par l'équipe de Morin, en principe décrite pour la préparation d'esters de pinacolborane, il est possible d'obtenir l'ester boronique **189** souhaité (Schéma 107).¹⁰⁶

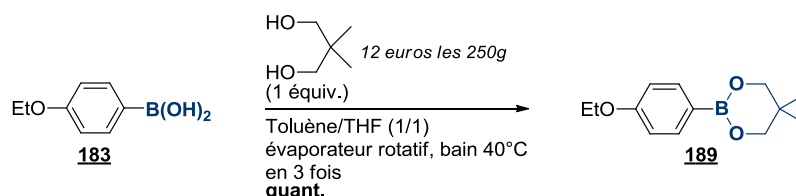


Schéma 107 : préparation des néopentylglycolboranes

Conscient de l'impact que peut avoir chaque paramètre lors d'un couplage de Suzuki-Miyaura, une série d'expériences faisant intervenir en parallèle, d'une part un borate **165** (1) et d'autre part un néopentylglycolborane **189** (2) a été effectuée (Schéma 108).

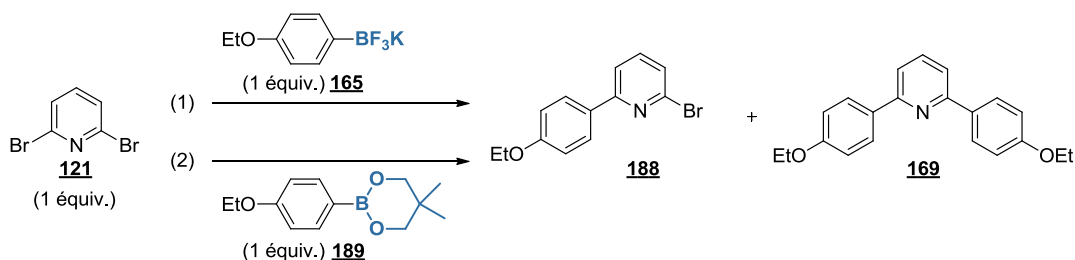


Schéma 108 : essais de monocouplages faisant intervenir un borate / un borane

Au cours de cette étude, nous avons fait varier différents paramètres afin de déterminer lesquels pourraient permettre la plus grande différenciation entre les réactivités de chaque espèce borée. La stratégie initiale a été d'évoluer progressivement vers ses conditions réactionnelles de Percec (Schéma 109).

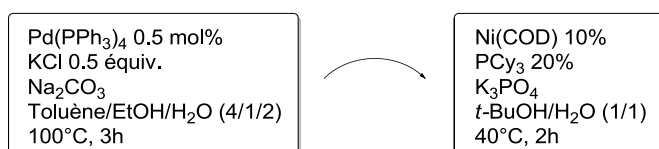


Schéma 109 : évolution des conditions envisagée

¹⁰⁶ De Filippis, A., Morin, C., Thimon, C. *Synthetic Comm.* **2002**, 32, 2669–2676.

Température :

Le premier paramètre étudié a été la température dans les conditions de couplage habituellement utilisées au laboratoire. Ainsi, les deux essais ont été effectués en passant successivement de la température ambiante, à 40 °C puis à 80 °C en contrôlant la réaction à intervalle de trente minutes par RMN ^1H . Il en est alors ressorti que le borate semble évoluer plus rapidement vers le produit de monocouplage que le borane, particulièrement lorsque la température augmente (Schéma 110).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5 mol%), KCl (0,5 équiv.), Na_2CO_3 (8 équiv.), toluène/EtOH/ H_2O (4/1/2), TA à 80 °C

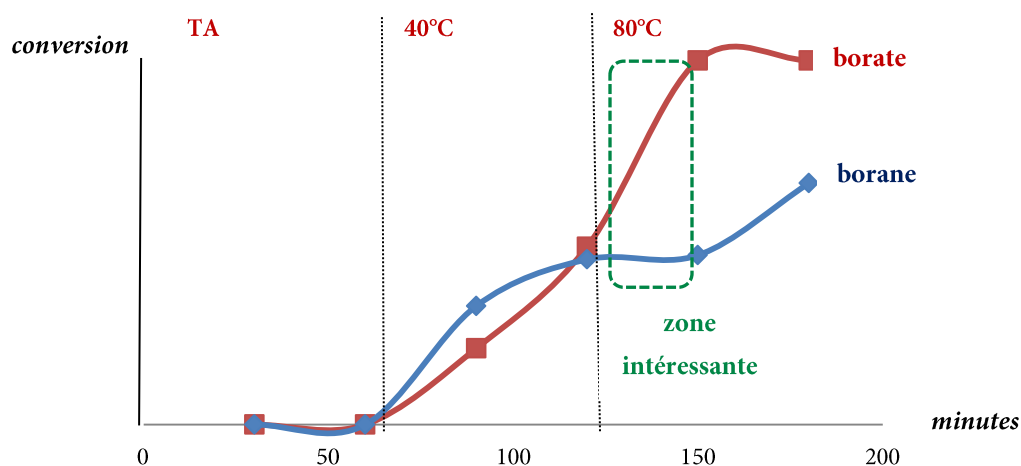


Schéma 110 : formation du produit de monocouplage en fonction du temps par suivi RMN ^1H , impact de la température

Cette étude a ainsi montré une zone de température de travail intéressante, lors de la montée de la température de 40 °C à 80 °C. Ainsi, à cette température intermédiaire, le borate réagit activement tandis que le borane se stabilise autour d'un palier.

Solvant :

Une expérience similaire a ensuite été réalisée en s'attachant cette fois au solvant. Les couplages ont ainsi été effectués dans un mélange *t*-BuOH/ H_2O (1/1) en conservant tous les autres paramètres. Afin de pouvoir observer convenablement l'évolution des réactions, les essais ont été menés à température ambiante au départ puis à 40 °C (Schéma 111).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5 mol%), KCl (0,5 équiv.), Na_2CO_3 (8 équiv.), *t*-BuOH/ H_2O (1/1), TA à 40 °C

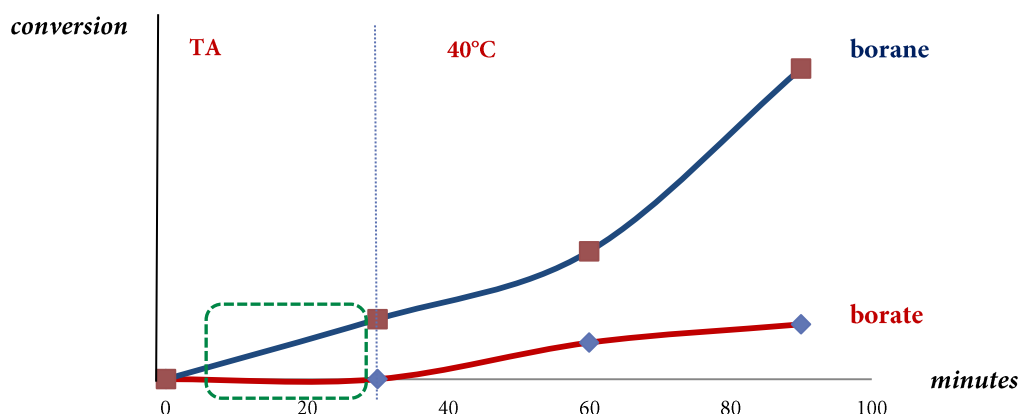


Schéma 111 : formation du produit de monocouplage en fonction du temps par suivi RMN ^1H , impact du solvant

Cette fois, les expériences ont montré que, dans les conditions protiques-polaires utilisées, l'ordre de réactivité se retrouve inversé avec le borane bien plus réactif que le borate. De plus, il est intéressant de voir qu'à température ambiante, tandis que le borate ne réagit pas, le borane donne progressivement le produit de monocouplage. Aussi, moyennant des temps de réaction plus longs, il serait de cette façon envisageable d'obtenir sélectivement un seul produit de monocouplage.

Forts de ce constat, cette série d'expériences a été reconduite en maintenant la réaction à température ambiante afin d'observer l'évolution du milieu réactionnel dans le temps (Schéma 112).

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,5 mol%), KCl (0,5 équiv.), Na_2CO_3 (8 équiv.), *t*-BuOH/ H_2O (1/1), TA

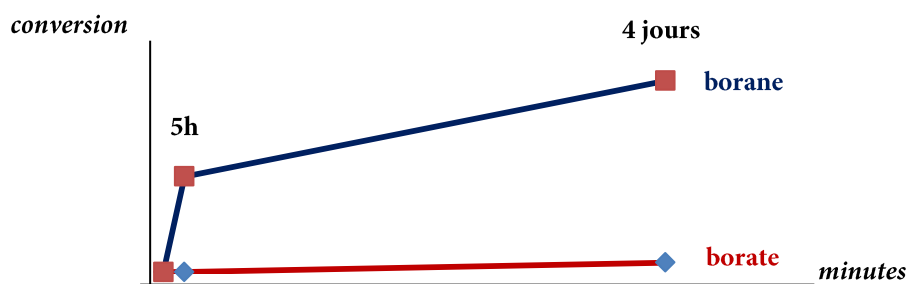


Schéma 112 : formation du produit de monocouplage en fonction du temps par suivi RMN ^1H , impact du solvant à TA fixe

La tendance observée est identique, avec le borane toujours plus réactif que le borate. En effet, après 5 h de réaction, l'expérience mettant en jeu le borane a montré une conversion de 50% en dérivé bromé puis quatre jours sont nécessaires pour obtenir une conversion totale. En revanche, même après quatre jours, le borate ne réagit que très peu.

Base :

Le rôle de la base dans les couplages de Suzuki-Miyaura est fondamental. Aussi, une série d'expériences mettant en jeu le phosphate de potassium, utilisé par Percec, a été effectuée. Dans les conditions ayant auparavant montré les meilleurs résultats en termes de sélectivité, à savoir le dérivé borane dans un mélange *t*-BuOH/H₂O (1/1) à TA, même après quatre jours, aucune réaction n'a lieu.

Notre objectif étant de travailler en conditions douces, nous n'avons pas essayé d'aller plus loin en augmentant la température ou le temps de réaction.

Etude autour du premier couplage en utilisant simultanément deux espèces borées

Après avoir mis au point des conditions permettant de distinguer la réactivité des deux espèces borées choisies en les comparant au travers de deux expériences menées en parallèle, l'objectif a été de vérifier ces résultats dans le cadre de nos objectifs. Pour cela, les espèces borées ont été réunies au sein d'une même expérience face à la 2,6-dibromopyridine **121**, en regroupant tous les paramètres favorables à la sélectivité observés lors de l'étude précédente (Schéma 113).

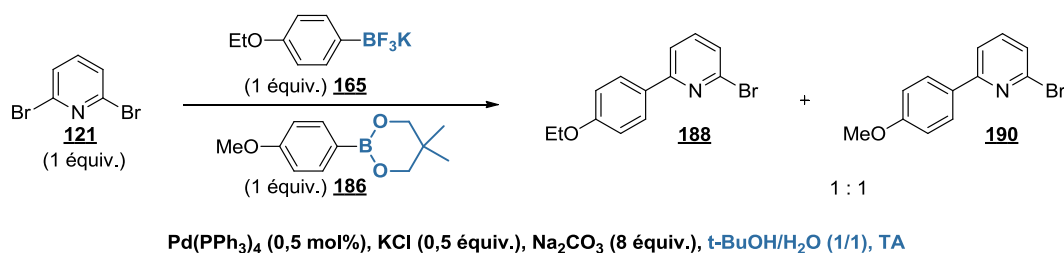


Schéma 113 : essai de monocouplage en présence de deux espèces borées

Compte tenu des observations précédentes relatives à la différence de réactivité du borate **165** et du borane **186** à TA dans un mélange *t*-BuOH/H₂O (1/1), le produit de couplage **190** provenant du borane **186** était attendu tandis que le borate **165** n'aurait pas dû réagir et **188** n'aurait pas dû être observé.

De façon surprenante, un mélange des produits de monocouplages **188** et **190** a été obtenu. Ainsi, même dans des conditions optimisées indépendamment pour chaque espèce borée, il semble impossible d'obtenir une sélectivité. En effet, les échanges inter-borés mentionnés plus tôt dans ce chapitre, semblent à nouveau avoir lieu dès que les espèces borées sont en contact.

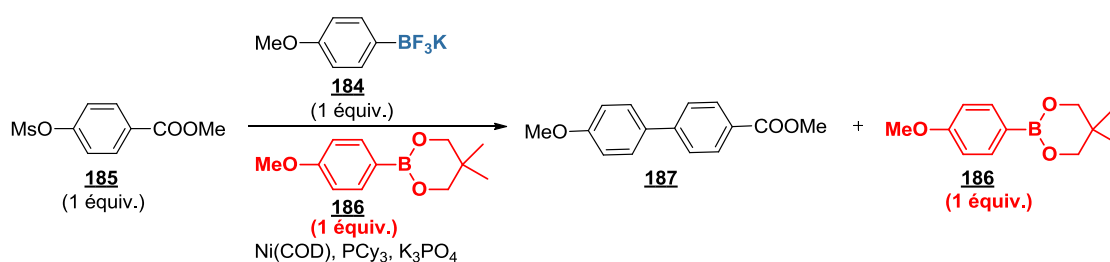
Dans ce contexte, il semble toujours difficile, voire impossible, de parvenir à discriminer les deux partenaires de couplage dans ces conditions.

Pourtant, cette distinction entre les espèces borées semble pouvoir se faire dans les conditions de Percec. Aussi, il nous a semblé important d'utiliser l'intégralité des conditions développées par

cette équipe pour notre cas d'étude, qui reste évidemment différent avec l'utilisation d'un substrat dibromé au lieu d'un mésylate, mais tout de même comparable par de nombreux points.

Néanmoins, ces conditions mettent en jeu le bis(1,5-cyclooctadiène) nickel(0) et de la tricyclohexylphosphine, deux réactifs extrêmement sensibles à l'air dont il convient de manipuler dans une boîte à gants. Ne disposant pas de cet équipement, le premier objectif de nos travaux a été d'essayer de rééditer l'une des expériences réalisées par l'équipe de Percec afin d'en évaluer sa reproductibilité avec les moyens dont nous disposons au laboratoire.

L'exemple de couplage faisant intervenir le dérivé mésylate **185**, le borate **184** et le borane **186** a ainsi été choisi. Cette réaction est décrite avec un rendement de 96% en produit souhaité en utilisant 6 mol% de nickel(0) et 12 mol% de phosphine dans le THF à TA pendant 4 h (Tableau 12, entrée 1). Ces conditions ont été reproduites à l'identique au laboratoire. Après 4 h de réaction, le mésylate **185** est largement majoritaire avec une conversion de moins de 10% et un temps de réaction plus long, jusqu'à quatorze jours, n'apporte aucun changement (entrée 2). Conscient de la sensibilité particulière du catalyseur, nous avons envisagé la possibilité que celui-ci se dégrade avant que la réaction ne puisse se faire. La charge catalytique a alors été augmentée à 20 mol% en nickel(0) et 40 mol% en phosphine. En conservant le reste des paramètres, après deux jours les résultats sont identiques avec une faible conversion estimée à 20% (entrée 3). Afin d'essayer de favoriser la réaction de couplage par rapport à la dégradation du catalyseur nous avons ensuite eu recours à l'utilisation des micro-ondes. L'expérience a été effectuée en allant de TA à 100 °C en deux fois dix minutes n'entraînant aucun changement apparent (entrée 4). Dans ces dernières conditions, un nouvel essai effectué directement à 100 °C pendant dix minutes mais dans un mélange *t*BuOH/H₂O (1/1), n'a pas apporté de meilleurs résultats (entrée 5).



Entrée	Ni(COD) x mol%	PCy ₃ y mol%	solvant	T (°C)	t	R(%)
1	6	12	THF	TA	4 h	96
2	6	12	THF	TA	4 h à 14 j	conv. < 10%
3	20	40	THF	TA	4 h à 2 j	SM/couplage
4	20	40	THF	TA à 100 (MW)	10 min*2	(4/1)
5	20	40	<i>t</i> BuOH/H ₂ O (1/1)	100 (MW)	10 min	

Tableau 12 : test de reproductibilité des conditions de Percec

Force est de constater, qu'a priori, sans opérer dans une boîte à gants, il n'est pas envisageable de mettre en œuvre ce type de réaction catalysée au nickel(0) avec la phosphine PCy₃ et nous avons

décidé de ne pas poursuivre les essais. Dans ce contexte, l'utilisation d'une catalyse au palladium a été privilégiée.

▪ *Vers une approche différente...*

Les conditions de couplage catalysé au palladium précédemment utilisées ont ainsi été reprises. Néanmoins, compte tenu de nos observations, l'utilisation simultanée de deux espèces borées différentes n'est pas pertinente. En effet, un équilibre s'établit très rapidement et conduit invariablement à un mélange de produits de couplage.

Afin de pouvoir, malgré tout, préparer les dérivés teraryles souhaités, une stratégie basée sur deux couplages séquentiels a alors été envisagée. Le succès de cette approche reposerait, cette fois, sur une étape de monocouplage efficace, conduisant intermédiairement à **163**, sur un dérivé dihalogéné symétrique **160** avec un premier réactif boré **161**, dans des conditions réactionnelles aptes à réaliser un second couplage, mais en l'absence de l'autre partenaire boré **162**. Ensuite, le deuxième réactif boré ne serait ajouté qu'après réaction totale du premier. De cette façon, en s'affranchissant des échanges entre espèces borées, il serait possible de générer très majoritairement le produit de dicouplage non symétrique **164**, dans des conditions simples à mettre en œuvre et de manière monotope (Schéma 114).

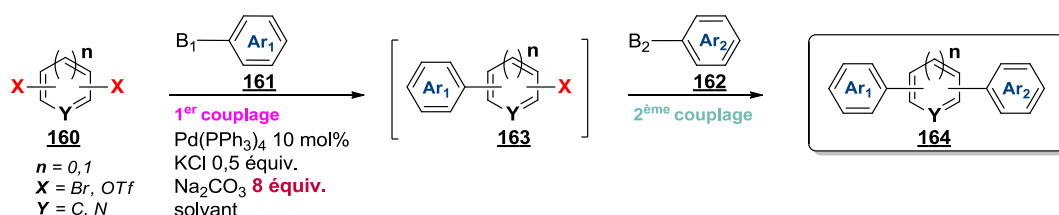


Schéma 114 : stratégie du dicouplage monotope séquentiel

Pour pouvoir mener à bien cette nouvelle stratégie, il a d'abord été nécessaire de mettre au point des conditions générales permettant d'effectuer l'étape clé de monocouplage. Cette réaction de monocouplage sur un dérivé dibromé symétrique, simple en apparence, est en fait plus délicate à maîtriser qu'il n'y paraît. Aussi, cette transformation n'a fait l'objet que de quelques travaux récents dans la littérature. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés de façon approfondie à cette d'étude, qui fait l'objet du chapitre suivant de ce manuscrit.

Chapitre V : Approche séquentielle

Chapitre V : Approche séquentielle

I – Problématique

1. Généralités

Toujours dans l'objectif d'accéder efficacement au motif teraryle **164**, nécessaire à la préparation d'une bibliothèque d'analogues de la ningaline B, nos efforts ont évolué vers une stratégie différente.

Les observations effectuées dans le cas de l'étude précédente, axée sur une approche simultanée, ont montré que seule l'utilisation de dérivés borés comportant une distinction électronique radicale sur les aryles Ar_1 et Ar_2 permet d'apporter une sélectivité lors des réactions de couplage. Ce type de substitution n'est cependant pas adapté à la structure de nos cibles, qui ne comportent que des groupements électrodonneurs. Or, dans ces conditions multicomposantes, l'utilisation de Ar_1 et Ar_2 électrodonneurs conduit à un mélange statistique en produits de dicouplage. Une méthode reposant sur l'emploi d'espèces borées **161**, **162** de nature différente (1) a donné le même résultat (Schéma 115). Des phénomènes d'échanges entre les espèces borées, compliquant la composition du milieu réactionnel, ont pu être mis en évidence et permettent d'expliquer ces résultats.

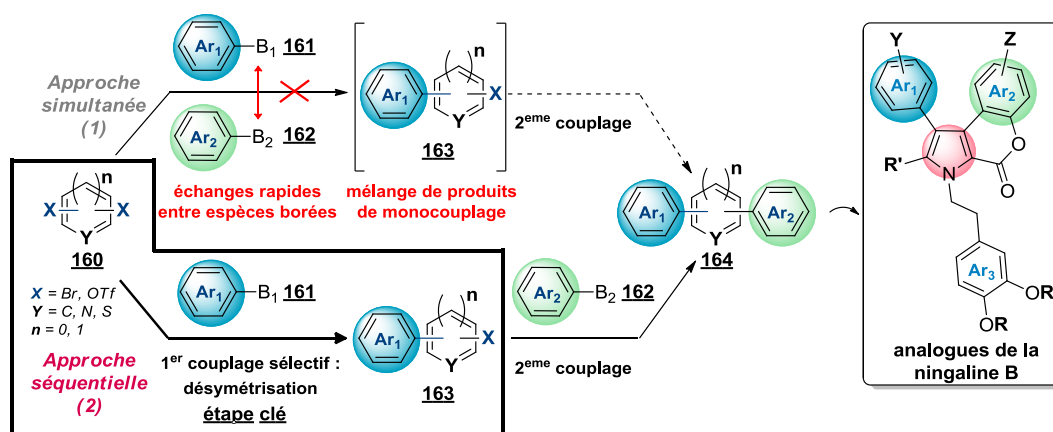


Schéma 115 : nouvelle stratégie de couplage séquentielle

Ce problème nous a alors conduits vers la mise au point d'une approche séquentielle. Aussi, dans la mesure où les deux espèces borées ne peuvent manifestement pas être introduites simultanément dans le milieu réactionnel, l'idée serait de les utiliser l'une après l'autre (2).

Tout le succès de cette stratégie repose alors sur l'efficacité et la sélectivité du premier couplage conduisant à **163**. Cette étape clé, faisant intervenir une réaction de monocouplage

méticuleusement contrôlée, a donc été au centre de nos travaux. Nous allons voir que ce procédé, simple en apparence, réserve des difficultés qu'il convient de maîtriser.

Par ailleurs, de façon surprenante, la littérature ne comporte que peu d'études dans ce domaine. Pourtant, la désymétrisation de dérivés (pseudo)dihalogénés permet d'accéder à des mono(pseudo)halogénobiaryles qui sont des intermédiaires très utiles en synthèse. Quelques exemples récents, dont nous allons résumer les principaux résultats, ont néanmoins été rapportés.

2. Précédents dans la littérature

La méthode la plus utilisée pour la synthèse de teraryles non symétriques est de procéder à une désymétrisation en amont des réactions de couplage. Le précurseur de couplage (pseudo)dihalogéné **192** porte alors des (pseudo)halogènes non-équivalents X_1 et X_2 possédant donc des réactivités différentes puis, de façon séquentielle, il est possible de générer le motif souhaité **164** (Schéma 116).

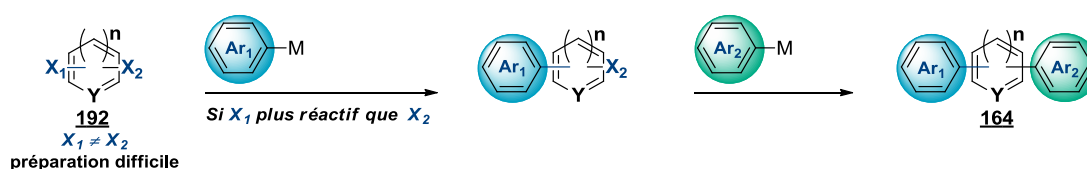


Schéma 116 : désymétrisation en amont

La distinction des (pseudo)halogènes X_1 et X_2 peut alors se faire sur leur nature en utilisant deux halogènes ou pseudo-halogènes différents, mais la préparation de tels substrats est souvent laborieuse.¹⁰⁷

En effet, il est plus simple d'introduire plusieurs (pseudo)halogènes identiques au sein d'une molécule. Il est ensuite possible de différencier les (pseudo)halogènes de même nature par leur environnement chimique en apportant une distinction stérique ou électronique.¹⁰⁸

L'équipe de Handy a par ailleurs montré que sur ce type de dérivés poly(pseudo)halogénés, il était possible de prévoir la régiosélectivité de la plupart des couplages connus catalysés au palladium (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille, Negishi...) en se basant sur des prédictions RMN ^1H .¹⁰⁹

¹⁰⁷ a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem Int. Ed.* **2009**, 48, 3565–3568. b) Zhao, F.; Zhang Y. F.; Wen, J.; Yu, D. G.; Wei, J. B.; Xi, Z.; Shi, Z. J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3230–3233.

¹⁰⁸ a) Hassan, Z.; Patonay, T.; Langer, P. *Synlett*, **2013**, 412–423. b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181–1255. c) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6969–7025. d) Wang, R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, 1405–1427. e) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245–2267.

¹⁰⁹ Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299–301.

En effet, pour une molécule donnée, la valeur des déplacements chimiques correspondant à chaque signal obtenu en RMN est extrêmement sensible à l'environnement électronique présent au sein de cette molécule.

Pour réaliser cette étude, une première approximation a été faite en considérant que les effets électroniques apportés par les groupements halogènes étaient minimes.

L'équipe a ensuite montré qu'il était possible de prédire l'ordre des couplages d'une molécule polyhalogénée **193**, **195** en considérant la molécule réduite associée **194**, **196**. Pour cela, il suffit de repérer la position des halogènes du noyau aromatique prêt à subir la réaction de couplage, puis, de repérer les déplacements chimiques des protons qui leurs seraient associés sur la molécule réduite correspondante (Schéma 117).

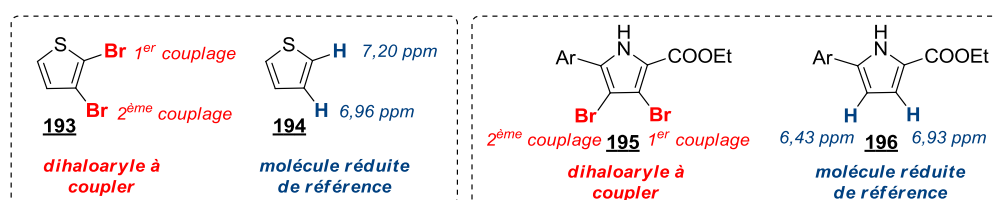


Schéma 117 : exemples de prédiction de l'ordre des couplages

Une fois les déplacements chimiques déterminés, il est alors établi que l'halogène correspondant au proton donnant le plus haut déplacement chimique est le plus électrophile donc celui qui donnera lieu au premier couplage.

Cette méthode de prédiction comporte cependant des limitations. En effet, l'équipe a montré qu'elle ne pouvait être utilisée que dans le cas de dérivés dihalogénés car après le premier couplage, l'aryle introduit induit une influence électronique qui perturbe l'ordre des prédictions.

L'étude de couplages basée sur une différenciation des (pseudo)halogènes de même nature par leur environnement chimique a largement été explorée par l'équipe de Langer.¹¹⁰ Dans leurs travaux, ces derniers se sont intéressés au développement de couplages chimiosélectifs sur des dérivés polyhalogénés (hétéro)aromatiques très variés.

Pour ne citer que quelques exemples, nous pouvons parler du cas du thiophène ou du N-méthylpyrrole 2, 3, 4, 5-tétrabromé **197** (Schéma 118). D'une façon générale, Langer a montré qu'en utilisant une quantité précise d'acide boronique, il était possible de contrôler la formation du produit de dicouplage en positions 2, 5 **198** (1) par rapport au produit de tétracouplage **199** (2). En effet, les positions en α de l'hétéroélément de l'hétérocycle sont plus électrophiles et donc

¹¹⁰ Pour quelques exemples représentatives voir : a) Dang, T. T.; Rasool, N.; Dang, T. T.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 845–847. b) Dang, T. T.; Ahmad, R.; Dang, T. T.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 49, 1698–1700. c) Hussain, M.; Hung, T.; Khera, R. A.; Malik, I.; Zinad, D. S.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1429–1433.

plus réactives dans le cas de ces réactions de couplage qui mettent en jeu un partenaire nucléophile. La distinction entre les halogènes se fait donc ici sur la base d'une différenciation par les effets électroniques, deux-à-deux, en positions 2, 5 et 3, 4. Puis, à partir du dérivé dicouplé **198**, il est aussi possible de fonctionnaliser les positions 3 et 4 pour obtenir l'aryle tétrasubstitué symétriquement en α et en β **201** avec des rendements moyens à bons. L'équipe a également montré qu'il était difficile de s'arrêter à la formation du produit de monocouplage en position 2 car le produit de dicouplage en α de l'azote **198** se forme très facilement. Seul un exemple de monocouplage a été décrit dans le cas particulier du *N*-méthylpyrrole (3) avec des rendements modérés à bons en produit **200**. Le composé ainsi généré a par la suite été engagé dans une deuxième réaction de couplage pour, à nouveau, donner un produit de monocouplage **202** sur la position en α de l'azote restante avec des rendements modérés.

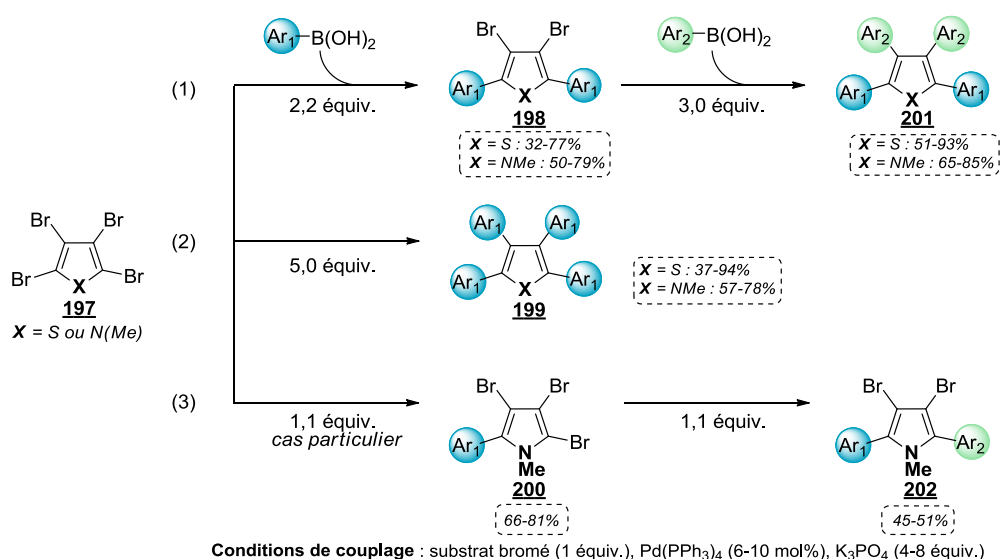


Schéma 118 : couplages chimiosélectifs, travaux de Langer

Ce dernier cas constitue l'un des rares exemples de monocouplage sélectif. En fait, seules quelques équipes se sont, à proprement parlé, intéressées au cas de la monoarylation d'un dihalogénoaryle symétrique.

Dans des travaux préliminaires, l'équipe d'Uozumi a d'abord exploré les réactions de monoarylation dans des conditions de couplage standards. D'un point de vue théorique, le réactif dibromé de départ **203** est plus réactif que le produit monobromé **205** résultant du couplage. Ainsi la formation quasi-exclusive du produit souhaité serait attendue (Schéma 119).

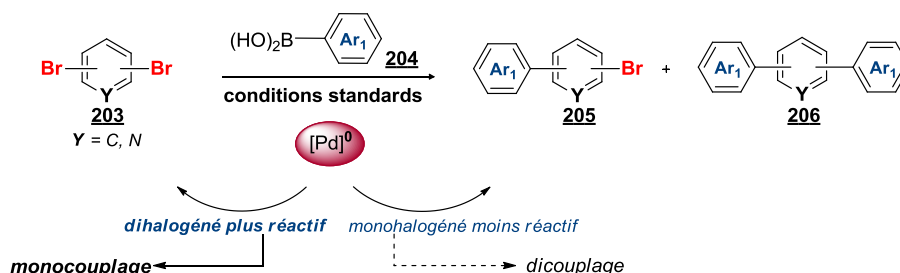


Schéma 119 : théorie concernant le monocouplage

En pratique, il n'en est rien... En effet, il a été montré qu'à partir d'un aryle dihalogéné symétrique, dans ces conditions standards, un mélange statistique en produits de départ **203**, mono- **205** et dicouplé **206** était obtenu.

Face à ces résultats, l'équipe s'est employée au développement d'une nouvelle méthode basée sur l'utilisation d'un complexe de palladium supporté sur résine.¹¹¹ En effet, il a été montré que des résultats prometteurs pouvaient être obtenus en travaillant avec une résine amphiphile de type polystyrène-poly(éthylène glycol) **207** avec des rendements GCMS allant de 75% à 95% en produit souhaité **205** pour de nombreuses combinaisons de substrats dibromés **203** et d'acides boroniques **204** moyennant une addition de ligand PPh₃ supplémentaire (Schéma 120).

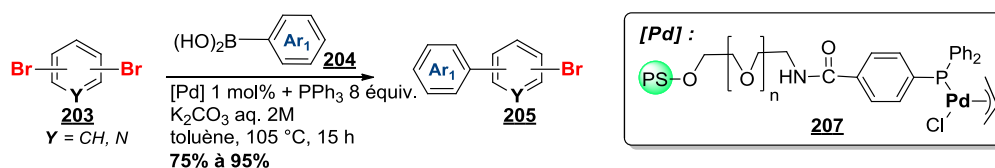


Schéma 120 : monocouplage d'Uozumi

Avec ces résultats satisfaisants en main, un second couplage a été réalisé sur les produits de monocouplage obtenus pour deux exemples. De cette façon, en partant des dérivés dibromés **208**, en présence de l'acide boronique **209**, un premier couplage a permis d'obtenir intermédiairement les produits de monocouplage **210**. Après réaction avec un excès du deuxième acide boronique **211**, les teraryles **212** ont pu être isolés avec de très bons rendements de 76% et 83% (Schéma 121).

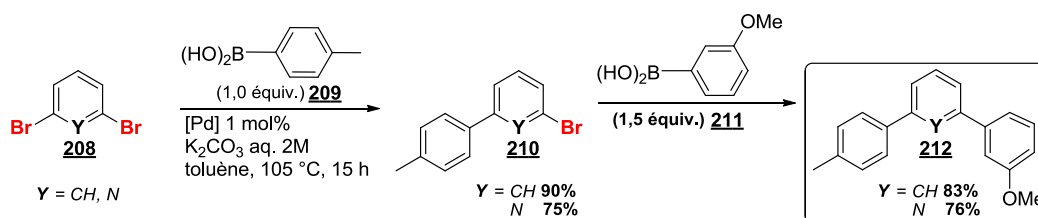


Schéma 121 : essais de dicouplage d'Uozumi

¹¹¹ Uozumi, Y.; Kikuchi, M. *Synlett* **2005**, 1775–1778.

Malgré l'efficacité de cette méthode, la nécessité d'employer un catalyseur de palladium supporté particulier et peu accessible limite considérablement son utilisation.

L'équipe de Hu a plus récemment publié ses résultats de recherche axés sur la possibilité de pouvoir effectuer cette transformation dans des conditions opératoires simples à mettre en œuvre, avec des réactifs facilement accessibles.

Cette équipe s'est intéressée à la synthèse de polymères conjugués à polymolécularité variable, en axant ses efforts sur le contrôle de la longueur de ces polymères. Pour ce faire, ils ont postulé la nécessité de contrôler l'espèce catalytique active de Pd(0) et d'étudier un cycle catalytique dans le cas particulier du processus de polymérisation. Ainsi, une attention particulière a été apportée à l'étape d'addition oxydante. Des études préliminaires ont été menées dans le but de comprendre comment favoriser la formation du produit de dicouplage.¹¹² Quelques années plus tard, la suite de leurs études a cette fois portée sur la monoarylation.¹¹³

Là encore, les travaux de recherche ont été axés sur l'addition oxydante et ont montré que cette étape fondamentale était gouvernée par un phénomène de diffusion, à l'origine de la sélectivité. Au cours de la réaction, l'espèce catalytique Pd(0) est perpétuellement régénérée. À ce moment précis, ce complexe métallique peut réagir par une nouvelle addition oxydante avec le produit de monocouplage **214** tout juste généré, spatialement plus proche, pour donner *in fine* le produit de dicouplage **215** (1) (Schéma 122).

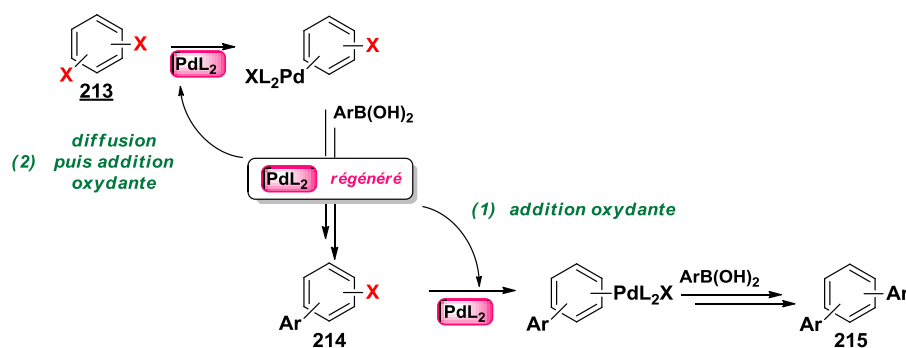


Schéma 122 : addition oxydante et diffusion

D'autre part, le Pd(0) peut aussi être soumis à un phénomène de diffusion l'éloignant du produit tout juste formé, lui laissant ainsi la possibilité de réagir avec l'électrophile dihalogéné **213** plus réactif, favorisant cette fois la formation du produit de monocouplage **214** (2).

Plusieurs facteurs sont à même d'influencer l'un ou l'autre de ces chemins réactionnels. Ainsi, Hu a montré qu'il était possible de favoriser la formation du produit souhaité en modifiant le système catalytique. À titre d'exemple, l'utilisation de phosphines riches en électrons favorise l'addition

¹¹² Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10006–10007.

¹¹³ Dong, C.-G.; Liu, T.-P.; Hu, Q.-S. *Synlett.* **2009**, *127*, 1081–1086.

oxydante immédiate, donc la formation du produit de dicouplage, tandis que l'emploi de phosphines volumineuses défavorise les interactions avec le complexe de palladium, amplifiant ainsi le phénomène de diffusion, donc la formation du produit de monocouplage.

Dans une étude centrée sur l'optimisation de la monoarylation, l'équipe a mis en évidence la nécessité d'utiliser une phosphine peu riche en électrons comme la triphénylphosphine mais aussi d'employer un excès de ligand dans le milieu réactionnel.

En effet, en amont du cycle catalytique, lorsqu'un complexe de palladium tétrakis(triphénylphosphine) est utilisé, il existe des équilibres permettant d'amener le catalyseur vers l'espèce à 14 électrons **216** comme cela a été abordé dans le chapitre II (1) (Schéma 123). L'ajout d'un excès de ligand triphénylphosphine intervient alors au niveau de ces équilibres. En effet, la formation des espèces palladiées à 16 et à 18 électrons **217** et **218** serait favorisée et la formation en complexe réactif à 14 électrons **216** serait fortement ralentie (2).

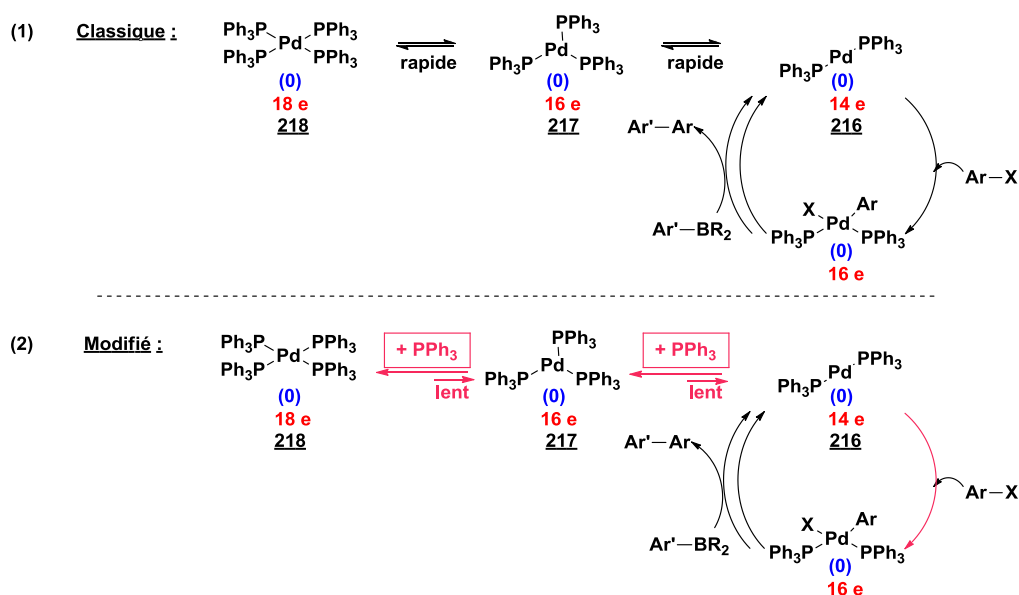


Schéma 123 : ajout d'un excès de ligand dans le milieu réactionnel

Ce concept, original, permet de libérer progressivement l'espèce catalytique active dans le milieu réactionnel. Ceci a directement pour conséquence de favoriser le phénomène de diffusion, laissant ainsi l'addition oxydante se faire sur l'espèce halogénée la plus électrophile, a priori le dérivé dihalogéné. La monoarylation peut, dans la plupart des cas, être favorisée.

Ainsi, plusieurs exemples ont été décrits en utilisant deux types de conditions, au Pd/C ou au Pd(PPh₃)₄, amenant à de très bons résultats en faveur du produit de monocouplage **220** avec peu de produit de dicouplage **221** observé. La majorité de l'étude a été effectuée sur des *ortho*-dibromobenzènes **219** pour lesquels les facteurs stériques favorisent aussi le monocouplage, mais quelques exemples pour les dérivés *mé*ta et *para*-dibromés ont aussi été réalisés. Notons que les

conditions faisant appel au $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ont montré des rendements isolés en produits de monocouplage **220** légèrement supérieurs (Schéma 124).

Les expériences ont toutefois uniquement été menées en utilisant des acides boroniques **204** dont l'aryle est substitué par des groupements électrodonneurs, souvent le méthoxy, ou des groupements électroniquement neutres, souvent le tolyle.

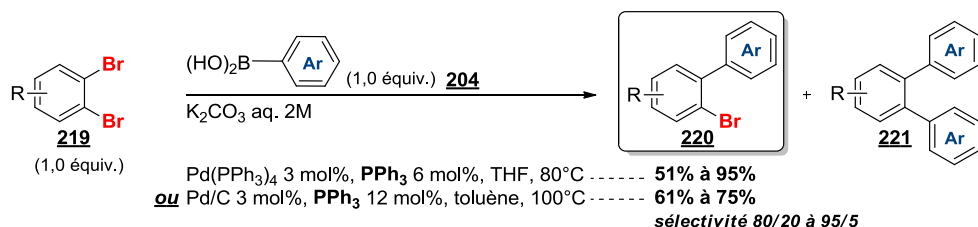


Schéma 124 : exemplification de Hu

Ces résultats ont alors mis en évidence que le phénomène de diffusion, essentiel au succès de la monoarylation, peut être contrôlé en maîtrisant les conditions catalytiques et que l'ajout d'un excès de ligand semble être un paramètre clé.

La littérature ne rend pas compte de beaucoup plus d'études dans le domaine de la monoarylation. Certaines études en particulier ont montré que l'utilisation d'un excès de dérivé dihalogéné permettait de favoriser la monoarylation.¹¹⁴ Toutefois, dans notre cas, ceci n'est pas valable. Pour résumer, les principales avancées dans ce domaine ont ainsi en partie été apportées par l'équipe d'Uozumi, qui utilise toutefois un catalyseur peu accessible. D'autre part l'équipe de Hu décrit également une méthode efficace et apporte déjà quelques exemples d'applications. Cependant, l'étude de couplage faisant intervenir une substitution autre que des groupements électrodonneurs ou d'autres espèces borées n'a pas été abordée.

En s'inspirant de tous ces résultats nous avons alors entrepris une étude avec pour objectif de développer des conditions de monoarylation générales et faciles à mettre en œuvre afin de permettre un champ d'applications aussi large que possible.

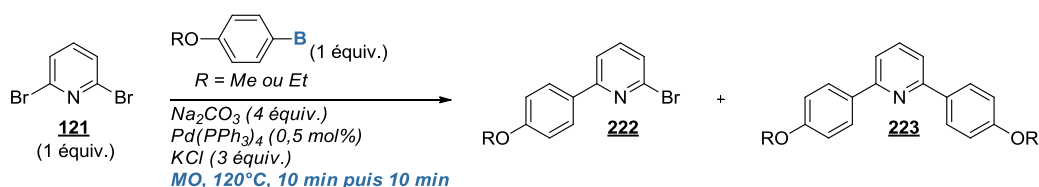
¹¹⁴ Sinclair, D. J., Sherburn, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3730–3733.

II – Étude de cas autour de l'étape de monocouplage

1. Travaux préliminaires et optimisation de la méthode

Pour cette étude nous nous sommes logiquement appuyés sur les travaux décrits dans le chapitre précédent. Lors de nos recherches de conditions opératoires permettant de réaliser un seul couplage en présence de deux espèces borées, nous avons montré qu'en considérant séparément chaque espèce borée certaines conditions réactionnelles permettaient de favoriser le monocouplage. En particulier, dans un mélange *t*-BuOH/H₂O 1/1 le néopentylglycolborane permettait d'obtenir sélectivement le produit de monocouplage après, néanmoins, quatre jours de réaction.

La sélectivité obtenue au cours de ces essais nous a encouragés à optimiser ces conditions afin de réduire le temps réactionnel. Pour commencer, des expériences ont été menées sous irradiations micro-ondes pour les deux espèces borate et boronate étudiées, dans différents solvants mais sans changer les autres paramètres (Tableau 14).



Entrée	solvant	T	B = BF ₃ K ratio 222/223	B = B(néopentyl) ratio 222/223
1	Toluène/EtOH/H ₂ O (4/1/2)	120	95/5*	80/20*
2	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1/1)	120	95/5*	100/0*
3	<i>t</i> -BuOH	120	95/5*	121
4	<i>t</i> -BuOH	135	95/5*	121
5	EtOH (96%)	120	50/50*	121

* conversion allant de 10 à 50% maximum.

Tableau 14 : utilisation des micro-ondes dans différents solvants

Le premier essai a d'abord montré que l'utilisation du système toluène/éthanol/eau, habituellement employé, n'était pas optimale car un mélange en produits de mono- **222** et de dicouplage **223** a été obtenu (Tableau 14, entrée 1). L'essai suivant a mis en évidence les qualités du mélange *t*-butanol/eau, favorable aux réactions de monocouplage pour les deux dérivés borés (entrée 2). Enfin, pour simplifier le système, si les essais sont conduits dans le *t*-butanol seul, de façon surprenante, la réactivité des espèces borées semble inversée et, tandis que le borate conduit majoritairement au produit de monocouplage **222**, le borane ne réagit absolument pas (entrée 3). La conversion n'est cependant pas totale même en augmentant la température et le temps d'irradiation (dix minutes supplémentaires) (entrée 4).

En fait, il semblerait qu'au cours de la réaction, sans ajout eau, l'équilibre qui existe entre les formes acide boronique et boroxine soit déplacé dans le sens de la boroxine, espèce non réactive lors de la transmétallation, bloquant ainsi la réaction (Schéma 125).

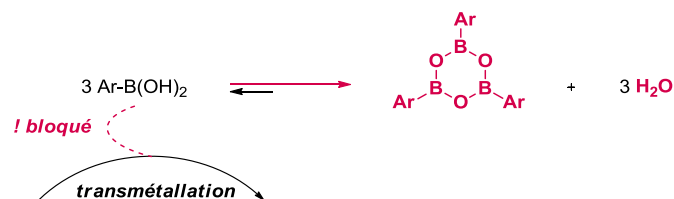
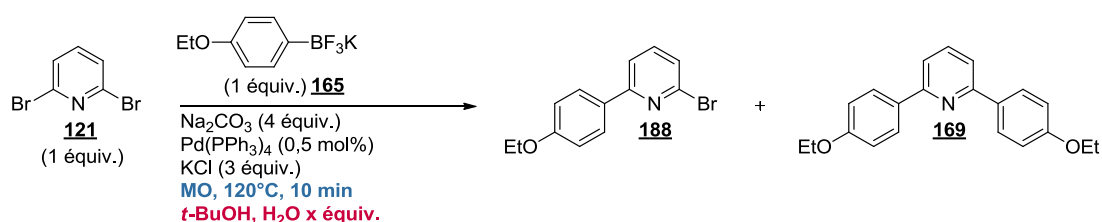


Schéma 125 : équilibre acide boronique/boroxine

Pour déplacer l'équilibre vers la forme acide boronique, la présence d'eau est indispensable. Une expérience a alors été menée dans l'éthanol à 96% (Tableau 14, entrée 5). Cette fois, la conversion du dérivé dibromé **121** a été totale. L'analyse du produit brut n'a plus montré la présence de boroxine, en revanche, un mélange en produits de mono- **222** et dicouplage **223** a été obtenu. La quantité d'eau présente dans le milieu semble ainsi devoir être contrôlée.

Compte tenu des résultats obtenus en utilisant le *tert*-butanol seul et en mélange 1/1 avec de l'eau (Tableau 14, entrées 2-4), quelques expériences visant à maîtriser précisément la quantité d'eau utilisée ont été effectuées.

Dans un premier temps, il a été nécessaire de connaître la quantité d'eau présente dans la bouteille de *tert*-butanol commerciale. Ceci a pu être déterminé grâce à un appareil de dosage de type Karl-Fisher. Ainsi, il a été déterminé que la bouteille de *tert*-butanol contient déjà 0,36% d'eau. En préparant une série de solutions mère, il a alors été possible d'ajuster très précisément la quantité d'eau ajoutée avec successivement 1 à 3 équivalents en eau (Tableau 15).

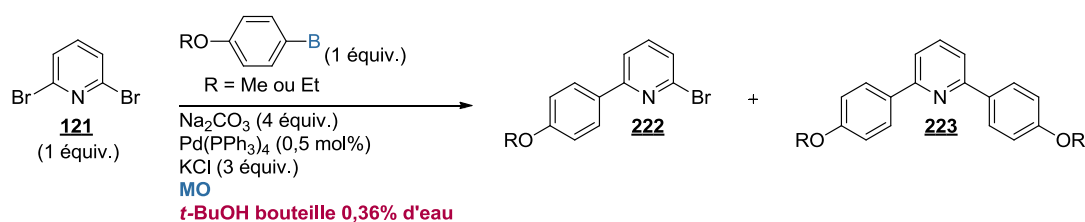


Entrée	équiv. H ₂ O	conv. 188/169 (+ 121)
1	0.3	95/5 + 121
2	1	89/11 + 121
3	2	83/17 + 121
4	3	83/17 + 121

Tableau 15 : contrôle précis de la quantité d'eau présente lors du couplage

En augmentant la quantité d'eau, le ratio en faveur du produit de monocouplage **188** diminue en passant de 95% à 89% puis à 83% sans permettre d'obtenir une conversion totale du dérivé dibromé **121** (Tableau 15, entrées 1-4).

Afin de vérifier cette tendance, d'autres espèces borées ont été engagées dans les mêmes conditions. Dans un premier temps, celles-ci ont été placées en solution dans le *tert*-butanol commercial. Il a alors été mis en évidence que dans ces conditions, les esters boroniques ne réagissent que très peu (Tableau 16, entrées 3, 4, 7). Les borates semblent, quant à eux, plus aptes à fournir le produit de monoarylation (entrées 2,6) que les boroniques (entrées 1,5).



Entrée	B	R = OEt	R = OMe	T (°C), t (min)	222/223 (SM)
1	B(OH) ₂	183	166	120, 10	80/20^a + 121
2	BF ₃ K	165	184	120, 10	95/5^a + 121
3	B(pin)	187 a	186 a	120, 10	traces 222^b + 121
4	B(néopentyl.)	187	186	120, 10	traces 222^b + 121
5	B(OH) ₂	183	166	135, 20	86/14^a + 121
6	BF ₃ K	165	184	135, 20	95/5^a + 121
7	B(pin)	187 a	186 a	135, 20	traces 222^b + 121

^a conversion autour de 40%, ^b conversion inférieure à 10%.

Tableau 16 : réactivité de différentes espèces borées dans le *tert*-butanol commercial

Cependant, pour les espèces les plus réactives, la limitation majeure reste la conversion du produit dibromé **121** qui, dans tous les cas n'est jamais totale avec souvent 50% de produit de départ récupéré en fin de réaction. L'utilisation de conditions micro-ondes plus fortes avec 135°C pendant 20 minutes au lieu de 120°C pendant 10 minutes n'apporte aucun changement pour les trois catégories d'espèces borées (entrées 5-7).

L'influence de la base dans les couplages de Suzuki-Miyaura est capitale, aussi, nous nous sommes demandé si, dans le *tert*-butanol seul, l'utilisation d'une base inorganique non soluble était appropriée. Un essai de couplage faisant intervenir le carbonate de césium, plus soluble, a alors été entrepris. Malheureusement, même si les sélectivités obtenues ont été identiques, le problème de conversion n'a pas pu être résolu.

Une étude explorant d'autres solvants usuels pour réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura a également été menée en utilisant un acide boronique ou un borate. Dans le toluène seul, la réaction ne se fait pas (Tableau 17, entrées 1-2). L'ajout d'eau permet à la réaction de se réaliser

(entrées 3-4) avec une conversion minimale et il en va de même dans le dioxane commercial qui, intrinsèquement contient de l'eau (entrées 5-6).

Entrée	B	solvant	<u>222/223 (121)*</u>
1	B(OH) ₂	toluène	<u>121</u>
2	BF ₃ K	toluène	<u>121</u>
3	B(OH) ₂	toluène/eau (2M)	80/20 + <u>121</u>
4	BF ₃ K	toluène/eau (2M)	80/20 + <u>121</u>
5	B(OH) ₂	dioxane	80/20 + <u>121</u>
6	BF ₃ K	dioxane	80/20 + <u>121</u>

* conversion entre 3% et 10%.

Tableau 17 : utilisation d'autres solvants

Face à ces résultats et au vu des résultats obtenus par l'équipe de Hu, discutés plus tôt dans ce même chapitre, des essais dans les deux systèmes de conditions développés par cette équipe ont été réalisés.

Les conditions THF/H₂O [1M] ou toluène/H₂O avec ajout de PPh₃, en présence de K₂CO₃ sous micro-ondes ont d'abord été testées. Après 45 minutes d'irradiation les sélectivités ne sont pas modifiées et la conversion du dibromé est totale (Tableau 18, entrées 1,3). Toutefois, ce temps de réaction étant très long pour des conditions micro-ondes, des essais dans les mêmes conditions ont été menés en utilisant un chauffage classique au bain d'huile. Vingt heures sont alors nécessaires pour pouvoir observer une conversion totale en dérivé dibromé. En revanche, les sélectivités restent très bonnes (entrées 2,4). Le système de solvants toluène/eau ayant donné une excellente sélectivité de 92/8, il a été employé avec les autres espèces borées, donnant aussi des résultats très satisfaisants (entrées 5,6). Le système *t*-butanol/eau précédemment étudié, a été repris en utilisant le chauffage au bain d'huile et l'excès de ligand. De bonnes sélectivités ont ainsi été obtenues avec, là encore, une conversion totale (entrées 7-9).

Entrée	B	solvant	T (°C), t		<u>222/223</u>
1	B(OH) ₂	THF/eau (1M)	120, 10-45min	MO	83/17
2	B(OH) ₂	THF/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	88/12
3	B(OH) ₂	toluène/eau (1M)	120, 10-45min	MO	85/15
4	B(OH) ₂	toluène/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	92/8
5	BF ₃ K	toluène/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	86/14
6	B(pin)	toluène/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	83/17
7	B(OH) ₂	<i>t</i> -BuOH/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	84/16
8	BF ₃ K	<i>t</i> -BuOH/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	73/27
9	B(pin)	<i>t</i> -BuOH/eau (1M)	90, 20h	bain d'huile	86/14
10	B(OH) ₂	toluène/éthanol/eau (4/1/2)	100, 2,5h	bain d'huile + 0,5 équiv. KCl	87/13

Tableau 18 : essais de couplage utilisant un excès de ligand, vers les conditions de Hu

Par ailleurs, en prenant en compte toutes ces considérations, un essai reprenant les conditions de couplage développées au laboratoire, c'est-à-dire dans un mélange toluène/éthanol/eau en présence de KCl avec cette fois utilisation d'un excès de triphénylphosphine à 100°C, a été effectué. Il a ainsi été possible d'obtenir un ratio en produits de mono- et dicouplage très satisfaisant de 87/13, une conversion totale en dérivé dibromé et surtout un temps de réaction beaucoup plus court de 2,5 heures (entrée 10).

Fort de ces résultats, quelques essais d'optimisation supplémentaires visant l'amélioration de la sélectivité ont été réalisés en conservant ce système ternaire de solvants. Les premiers couplages réalisés à 100°C pour les espèces boronique et borate ont donné de bonnes sélectivités de 87/13 après 2,5 heures de réaction (Tableau 19, entrées 1-2). Les expériences ont alors été reconduites à température ambiante. Deux jours sont alors nécessaires pour obtenir une conversion totale dans le cas de ces deux espèces avec, cependant, une excellente sélectivité de 95/5 (entrées 3-4). Les esters boroniques ne réagissent, quant à eux, que très peu avec des conversions du dibromé de 13% et 21% (entrées 5-6). Face à ces temps de réaction très longs, une température intermédiaire de 40°C a été testée. Cette fois l'acide boronique et le borate conduisent à une réaction totale en seulement 6 heures en maintenant des sélectivités très satisfaisantes, respectivement de 91/9 et 95/5 (entrées 7-8). En revanche, les esters boroniques ne permettent pas d'obtenir des conversions raisonnables avec, en général, 50% de dérivé dibromé récupéré en fin de réaction (entrées 9-10). De plus, dans une optique de monocouplage uniquement, il est intéressant de noter que l'utilisation de quatre équivalents de base au lieu de huit, précédemment utilisés pour les doubles couplages, conduit à des résultats identiques à ceux obtenus à 40°C.

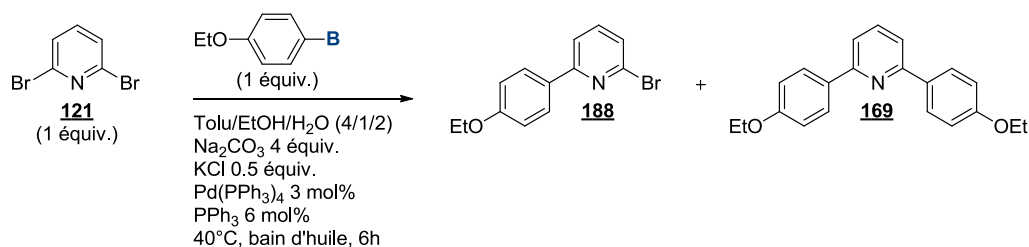
Entrée	B	T (°C)	t	222/223	conv. (%)
1	B(OH) ₂	100	2,5 h	87/13	100
2	BF₃K	100	2,5 h	87/13	100
3	B(OH) ₂	TA	2 j	95/5	100
4	BF₃K	TA	2 j	95/5	100
5	B(pin)	TA	2 j	SM	13
6	B(néopentyl)	TA	2 j	SM	21
7*	B(OH) ₂	40	6 h	91/9	100
8*	BF₃K	40	6 h	95/5	100
9*	B(pin)	40	6 h	95/5	<50
10*	B(néopentyl)	40	6 h	91/9	<50

* l'utilisation de 4 équivalents de base conduit aux mêmes résultats.

Tableau 19 : optimisation de la sélectivité en modulant la température

Ainsi, les conditions permettant d'obtenir à la fois les meilleurs ratios en faveur du produit de monocouplage et les meilleurs taux de conversion du dérivé dibromé pour des temps de réaction raisonnables ont pu être déterminées.

Dans ces conditions, une série d'essais visant à obtenir un rendement isolé en produit de monoarylation a été effectué (Tableau 20).



Entrée	B		188/169	R(isolé) 188 (%)
1	B(OH) ₂	183	91/9	70
2	BF ₃ K	165	95/5	78
3	B(pin)	189 a	95/5	42
4	B(néopentyl)	189	95/5	51

Tableau 20 : rendement isolé en produit de monocouplage dans les conditions optimisées

Le produit de monocouplage **188** a alors été isolé après réaction avec chaque espèce borée (Tableau 20). Les réactions avec les dérivés boronique et borate ont conduit à d'excellents rendements isolés respectivement de 70% et de 78% (Tableau 20, entrées 1-2). Les esters, quant à eux, ont données des rendements moyens de 42% et 51% (entrées 3-4).

Avec cette méthode au point en mains, un travail d'exemplification a alors été entrepris.

2. Champ d'application

La méthode ainsi développée sur la 2,6-dibromopyridine **121** a été appliquée à différents (hétéro)aryles (pseudo)dihalogénés symétriques et ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr Carole Palacio. Les organotrifluoroborates de potassium, ayant donné les meilleurs résultats en termes de sélectivité mais aussi de rendement isolé dans l'étude précédente, ont été choisis comme partenaires borés pour ces réactions de couplage. Afin d'explorer au maximum les possibilités de la méthode, différents types de substitutions ont été envisagés sur les aryles des borates. Notamment, des substrats modèles représentant un éventail d'effets électroniques ont été sélectionnés. Les expériences ont été majoritairement menées avec des substituants 4-OEt électrodonneur, 4-CH₃ électroniquement plus neutre et 4-NO₂ électroattracteur.

a. Couplage sur différents dibromo(hétéro)aryles symétriques

Dans cette étude, plusieurs exemples de monocouplage ont été réalisés sur la 2,6-dibromopyridine **121** en modulant les propriétés électroniques et stériques des partenaires borés engagés.

Les premières expériences ont été réalisées en choisissant des borates comportant des aryles substitués en *para* afin de pouvoir considérer exclusivement les effets électroniques en s'affranchissant des effets stériques. Précédemment, il a été montré que l'utilisation d'un groupement éthoxy riche en électrons était largement favorable à la réaction avec jusqu'à 78% de monoarylé **188** isolé (Tableau 20, entrée 2).

Il a ensuite été montré que les partenaires borés dont les aryles sont substitués par des groupements n'apportant qu'une influence électronique modérée, comme un méthyle ou un fluor, étaient à même de fournir le produit de monocouplage **224** souhaité avec de bons rendements de 69% et 70% respectivement (Tableau 21, entrées 2,3).

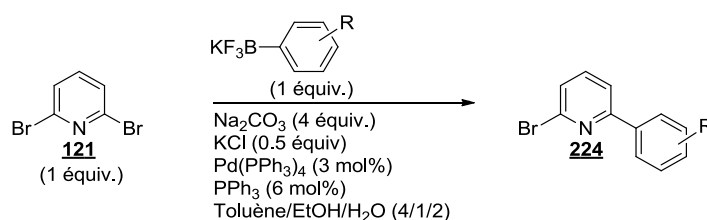
En revanche, l'utilisation de groupements électroattracteurs, comme un trifluorométhyle ou un nitro, rend le substrat moins réactif et donne des rendements plus faibles de 63% et 45% (entrées 1,4). Ces réactions ont été reproduites en augmentant la température sans permettre de compenser leur faible réactivité. Les substrats incorporant un groupement pauvre en électrons sont peu adaptés à ce processus de monocouplage pour deux raisons. En effet, ils sont d'une part moins nucléophiles donc moins réactifs et d'autre part, il faut aussi noter que le produit de monoarylation formé possède un halogène assez électrophile dû à la présence de l'aryle introduit, qui place le substrat en compétition avec le composé dibromé de départ. Ainsi, il est difficile de parvenir à trouver le juste équilibre pour compenser le manque de réactivité sans trop favoriser le couplage au risque de perdre la sélectivité. Dans le cas particulier du groupement trifluorométhyle, plusieurs essais ont été réalisés en modulant la quantité de triphénylphosphine ajoutée dans le but de compenser l'apport d'énergie et de favoriser la monoarylation. Il a ainsi été montré qu'à 70°C, l'utilisation de 12 mol% de ligand au lieu de 6 mol% permettait d'augmenter légèrement le rendement en passant de 15% à 22% de produit souhaité (entrée 4). En revanche, augmenter d'avantage la quantité de triphénylphosphine à 18 mol%, n'apporte rien de plus. D'autre part, pour ce groupement fortement électroattracteur, l'utilisation de conditions plus douces, à 40°C, reste à privilégier.

D'autres arylborates substitués en *ortho* et *méta* ont ensuite été mis en réaction. Tout d'abord, le dérivé *méta*-méthoxylé a été engagé dans la réaction de couplage pour donner le produit monoarylé avec un rendement correct de 62% moyennant une température de 70°C contre 38% à 40°C (entrée 5).

La réactivité des dérivés substitués en *ortho* a ensuite été étudiée. Dans les conditions de chauffage initiales à 40°C, seuls des rendements très modestes allant de 34% à 53% en produit de monocouplage ont pu être obtenus (entrées 6-8). En effet, pour des raisons d'encombrement stérique, les couplages se font plus difficilement. Toutefois, à une température de travail plus élevée de 70°C, il a été possible de contourner cette difficulté et d'atteindre des rendements en produit de monoarylation allant de 54% à 70% (entrées 6-8). Cependant, afin de maintenir la

sélectivité, il a été nécessaire de réduire le temps de réaction (4h) et parfois d'ajouter davantage de triphénylphosphine (entrée 6).

Le cas du 2,4-diméthoxyphényl trifluoroborate, qui présente un intérêt futur pour la synthèse des analogues souhaités de la ningaline B, a également fait l'objet de quelques essais. Il a été observé qu'à 40°C seul un rendement moyen de 47% a pu être obtenu et qu'à 70°C ce résultat n'est pas amélioré (entrée 9). En effet, la substitution par un groupement méthoxy en *ortho* présente le double désavantage d'augmenter l'encombrement et de favoriser la protodéboration, ce qui expliquerait les faibles rendements observés.



Entrée	R	224	T (°C)	R(%) ^a 224	T (°C)	R(%) ^a 224
1	4-NO ₂	224 a	40	63	100	55
2	4-CH ₃	175	40	69		
3	4-F	224 b	40	70		
4	4-CF ₃	224 c	40	45	70	15 (PPh ₃ 6 mol%) 22 (PPh ₃ 12 mol%) 22 (PPh ₃ 18 mol%)
5	3-OMe	224 d	40	38	70	62 ^b
6	2-F	224 e	40	44	70	48 (PPh ₃ 6 mol%) 54 (PPh ₃ 12 mol%)
7	2-OMe	224 f	40	34	70	70 ^b
8	2-OBn	224 g	40	53	70	65 ^b
9	2,4-diOMe	224 h	40	47	70	34

^a) rendements isolés; ^b) 4 h.

Tableau 21 : monocouplages sur la 2,6-dibromopyridine

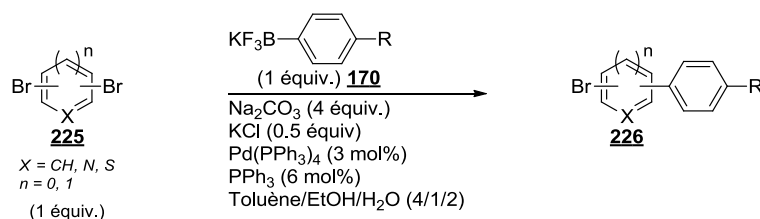
Après avoir fait réagir différents aryles borés sur la 2,6-dibromopyridine **121**, l'objectif suivant a été d'appliquer la méthode à une plus grande variété de substrats (hétéro)aryles dibromés.

La 3,5-dibromopyridine a d'abord été utilisée avec les différents borates de référence : 4-OEt(C₆H₄)-, 4-CH₃-(C₆H₄)- et 4-NO₂(C₆H₄)-. L'influence électronique observée a été similaire de la 2,6-dibromopyridine et de bons rendements allant de 64% à 70% en produits monoarylés ont été obtenus (Tableau 22, entrées 1-3).

Les expériences suivantes ont ensuite été réalisées en série dibromobenzène. À partir des *méto*- et *para*-dibromobenzène une gamme de rendements très proche est obtenue, variant en fonction des effets électroniques des groupements portés par les partenaires de couplage. En effet, tandis que

l'utilisation de dérivés riches ou « neutres » en électrons donne des rendements autour de 70% (Tableau 22, entrées 4,7 et 5,8), l'emploi de groupements pauvres en électrons fournit des rendements autour de 50% (entrées 6,9).

Le cas des 1,2-dibromobenzènes s'est révélé particulier à cause des interactions stériques supplémentaires. À une température de travail de 70°C il n'a été possible d'isoler le produit de monoarylation qu'avec des rendements moyens (entrées 10-12). Cependant, en augmentant davantage la température (100°C) il a été possible d'améliorer la plupart des résultats, à l'exception du dérivé tolyle pour lequel les produits de mono- et dicouplage se forment et ne sont pas séparables par simple chromatographie (entrées 13-15).



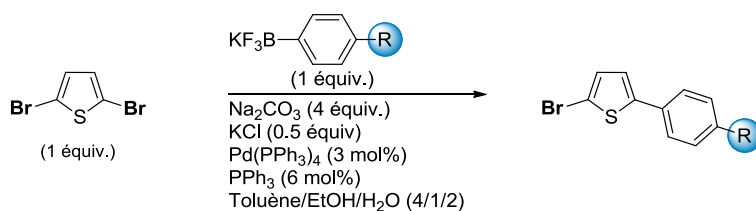
Entrée	225	R	T (°C)	226	R(%) ^a
1	3,5-dibromopyridine	OEt	40 °C	226 a	76 %
2	3,5-dibromopyridine	CH ₃	40 °C	226 b	76 %
3	3,5-dibromopyridine	NO ₂	40 °C	226 c	64 %
4	1,3-dibromobenzène	OEt	40 °C	226 d	82 %
5	1,3-dibromobenzène	CH ₃	40 °C	226 e	77 %
6	1,3-dibromobenzène	NO ₂	40 °C	226 f	47 %
7	1,4-dibromobenzène	OEt	40 °C	226 g	76 %
8	1,4-dibromobenzène	CH ₃	40 °C	226 h	73 %
9	1,4-dibromobenzène	NO ₂	40 °C	226 i	55 %
10	1,2-dibromobenzène	OEt	70 °C	226 j	49 %
11	1,2-dibromobenzène	CH ₃	70 °C	226 k	55 % ^{b)}
12	1,2-dibromobenzène	NO ₂	70 °C	226 l	33 %
13	1,2-dibromobenzène	OEt	100 °C	226 j	74 %
14	1,2-dibromobenzène	CH ₃	100 °C	226 k	40 %
15	1,2-dibromobenzène	NO ₂	100 °C	226 l	49 %
16	2,5-dibromothiophène	OEt	70 °C	226 m	53 % ^{c)}
17	2,5-dibromothiophène	CH ₃	70 °C	226 n	45 % ^{c)}
18	2,5-dibromothiophène	NO ₂	70 °C	226 o	20 % ^{c)}
19	2,5-dibromothiophène	F	70 °C	226 p	45 %

^{a)} rendements isolés ; ^{b)} conv. déterminée par RMN ¹H : 55 % de monoarylé, 18% de dibromé et 7% de diarylé ; ^{c)} 1.5 équiv. de ArBF₃K utilisés.

Tableau 22 : application de la méthode à différents (hétéro)aryles dibromés

Enfin, la méthode a été appliquée au 2,5-dibromothiophène. Seuls des rendements moyens ont pu être obtenus (entrées 16-19). Pourtant, dans ce cas particulier connu pour être problématique selon la littérature,¹¹⁰ de nombreux essais d'optimisation ont été effectués.

En effet, la faible réactivité du dérivé thiophène dibromé a rapidement été mise en évidence dans nos conditions de monoarylation. Ainsi, à 40°C pendant 6h, indépendamment de la substitution R du borate, de faibles rendements de monocouplage, respectant néanmoins la tendance liée aux effets électroniques, ont été obtenus (Tableau 23, entrées 1, 12, 16).



Entrée	R	T (°C)	t	<u>226</u>	R(%)
1		40	6 h		22
2		40	6 h		21 ^a
3		40	6 h		20 ^b
4		40	3 j		23
5		TA	3 j		18
6	OEt	70	5 h	<u>226 p</u>	46 ^c
7		70	20 h		46
8		100	5 h		46
9		55	20 h		41
10		70	5 h		50 ^d
11		70	20 h		53 ^d
12		40	6 h		26
13		70	5 h		28
14	CH ₃	70	20 h	<u>226 q</u>	45 ^d
15		70	5 h		45 ^d
16		40	6 h		m. c. ^e
17	NO ₂	70	5 h	<u>226 r</u>	< 10
18		70	5 h		23 ^d
19	F	70	5 h	<u>226 s</u>	45 ^d

^{a)}sans PPh₃; ^{b)}ajout du Pd(PPh₃)₄ en deux fois 3 mol%; ^{c)}10 mol% ou 20 mol% en [Pd] sans amélioration du rendement; ^{d)}1,5 équiv. de borate; ^{e)}m. c. : mélange complexe;

Tableau 23 : optimisation de la monoarylation sur le 2,5-dibromothiophène

Pour pallier ce problème, la suite de ce travail a d'abord été axée sur l'étude du borate le plus réactif, le *para*-éthoxyphényltrifluoroborate de potassium. Tout d'abord, s'affranchir de l'excès de triphénylphosphine n'a pas permis d'accélérer le processus de couplage (entrée 2). D'autre part, le complexe de palladium, susceptible à la dégradation, a été ajouté en deux temps dans le milieu réactionnel sans que cela n'améliore le rendement (entrée 3). Notons également que le fait

d'augmenter le temps de réaction jusqu'à trois jours, à TA ou à 40°C, n'a pas permis d'augmenter la conversion du substrat dibromé (entrées 4-5). En revanche, une température de travail plus élevée de 70°C s'est montrée bénéfique au couplage avec 46% de produit souhaité isolé, par contre augmenter le temps de réaction en passant de 5h à 20h n'apporte pas de changement (entrées 6-7). Il a également été inutile de chauffer d'avantage le milieu un rendement équivalent étant obtenu à 100°C (entrée 8). Une température cette fois moindre de 55°C, moyennant un temps de réaction plus long de 20h, n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats non plus (entrée 9). À ce point de l'optimisation, il a été important de constater que pour l'ensemble des essais effectués, les autres produits majoritaires isolés étaient de façon prédominante le substrat de départ dibromé et en moindre quantité la boroxine provenant du borate utilisé. Aussi, en utilisant un léger excès en borate, à 70°C pendant 5h, il a été possible d'obtenir 50% de composé monoarylé. Enfin, augmenter le temps de réaction à 20h n'a pas permis une avancée significative (entrées 10-11).

Les conditions ayant conduits à une amélioration du rendement ont ensuite été appliquées aux dérivés *para*-tolyle, *para*-nitro et *para*-fluoro. Dans l'ensemble des cas, une augmentation de la température s'est révélée favorable, ainsi que l'utilisation d'un léger excès de borate (entrées 13-15, 17-19). Si l'utilisation des groupements *para*-tolyle et *para*-fluorophényle a donné des rendements moyens mais néanmoins corrects allant jusqu'à 45%, l'emploi du *para*-nitrophényle reste problématique avec un faible rendement de 23%.

b. Couplage sur différents ditrifluorométhylsulfonyl(hétéro)aryles symétriques

Suite à ces travaux sur les dérivés dibromés, nous avons souhaité explorer la monoarylation de différents ditrifluorométhylsulfonyl(hétéro)aryles symétriques. En effet, pour ne pas perdre l'objectif visant la préparation d'analogues de la ningaline B, compte tenu de la stratégie de synthèse décrite dans les chapitres précédents, il était indispensable de s'attarder sur l'applicabilité de cette méthode aux ditriflates.

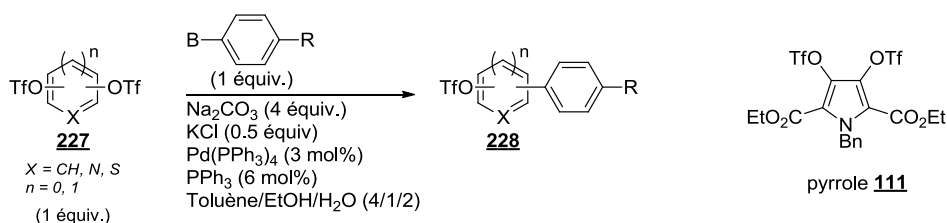
Dans un premier temps, il a été nécessaire de vérifier quelle fonction borée était la plus adaptée à ce nouveau cas de figure. Le premier substrat testé a été le ditriflate du 1,4-diphénol et, une fois encore, le borate a donné les meilleurs résultats (Tableau 24, entrées 1-4). Par ailleurs, l'utilisation d'un groupement éthoxy s'est à nouveau montrée extrêmement efficace avec 93% de produit de monocouplage isolé (entrée 2). Dans la même logique, l'emploi du dérivé tolyle a donné un bon rendement de 69% (entrée 5), tandis que la présence d'un nitro sur l'aryle n'a fourni qu'un mélange complexe de produits (entrée 6).

Quant au ditriflate du résorcinol, il a donné des résultats particulièrement bons, en travaillant à 70°C, quel que soit le groupement porté par le partenaire boré, avec des rendements compris entre 57% et 78% (entrées 7-9).

D'autre part, pour le ditriflate du catéchol, les variations de rendements en fonction des effets électroniques restent comparables à celles obtenues avec le ditriflate de résorcinol, avec,

néanmoins, des rendements légèrement plus faibles compris entre 38% et 65%, sûrement dus à des phénomènes d'encombrement stérique (entrées 10-12).

Des essais ont également été menés avec le pyrrole **111**, précurseur envisagé pour la synthèse des analogues ciblés. Les résultats obtenus se sont révélés très encourageants en opérant à 70°C. En effet, le produit de monoarylation est obtenu majoritairement avec une conversion de 75% déterminée par RMN ¹H dans le cas des groupements *para*-éthoxyphényle et *para*-tolyle. Toutefois, l'isolement par chromatographie sur gel de silice a posé quelques difficultés et seuls des rendements de 51% et 57% respectivement ont pu être obtenus (entrées 13-14). Dans le dernier cas utilisant le groupement *para*-nitrophényle, 31% du produit monoarylé a été isolé (entrée 15). Là encore, il semble difficile de contrôler l'équilibre entre la réactivité et la sélectivité avec 27% de ditriflate restant mais 34% de produit de dicouplage formé.



Entrée	ditriflate	B	R	T (°C)	228	R(%) ^a
1	benzène-1,4-ditriflate	B(OH) ₂	OEt	40		86
2	benzène-1,4-ditriflate	BF ₃ K	OEt	40		93
3	benzène-1,4-ditriflate	B(pin)	OEt	40	228 a	67
4	benzène-1,4-ditriflate	B(neopent.)	OEt	40		64
5	benzène-1,4-ditriflate	BF ₃ K	CH ₃	40	228 b	69
6	benzène-1,4-ditriflate	BF ₃ K	NO ₂	40	228 c	c.m. ^b
7	benzène-1,3-ditriflate	BF ₃ K	OEt	70	228 d	78
8	benzène-1,3-ditriflate	BF ₃ K	CH ₃	70	228 e	70
9	benzène-1,3-ditriflate	BF ₃ K	NO ₂	70	228 f	57
10	benzène-1,2-ditriflate	BF ₃ K	OEt	70	228 g	65
11	benzène-1,2-ditriflate	BF ₃ K	CH ₃	70	228 h	62
12	benzène-1,2-ditriflate	BF ₃ K	NO ₂	70	228 i	38
13	pyrrole 111	BF ₃ K	OEt	70	228 j	51 (75) ^c
14	pyrrole 111	BF ₃ K	CH ₃	70	228 k	57 (75) ^c
15	pyrrole 111	BF ₃ K	NO ₂	70	228 l	31 ^d

^a) rendements isolés ; ^b) mélange complexe ; ^c) conversion déterminée par RMN ¹H: 75 % monocouplage, 18% de ditriflate et 7% de dicouplage ; ^d) 34% de dicouplage non symétrique et 27% de ditriflate sont ainsi isolés.

Tableau 24 : application de la méthode aux ditriflates

En dépit des difficultés d'isolement rencontrées dans le cas des pyrroles, l'utilisation de la méthode n'est pas à remettre en cause pour la synthèse d'analogues de la ningaline B. En effet, une méthode

permettant de réaliser le deuxième couplage sans isolement du produit intermédiaire, a fait l'objet de la suite de ces travaux.

III – Préparation des produits de dicouplage

1. Essais préliminaires

Afin de pouvoir facilement synthétiser les teraryles nécessaires à la préparation de la bibliothèque d'analogues de la ningaline B, une méthode permettant de générer le produit de dicouplage de façon monotope, à partir des travaux de monoarylation précédents, a été étudiée.

Pour cela, la stratégie proposée prévoit de réaliser le premier couplage dans des conditions réactionnelles permettant aussi un deuxième couplage, notamment en présence de huit équivalents de base, mais sans la présence de la seconde espèce borée **162**. De ce fait, une fois la monoarylation effectuée, le simple ajout de la seconde espèce borée permettrait de générer le produit de dicouplage non symétrique (Schéma 126).

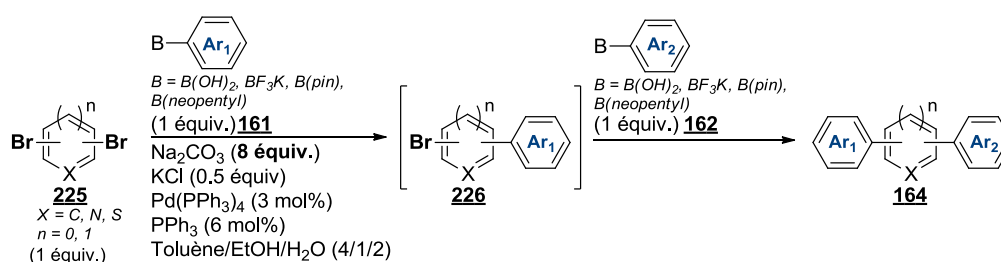


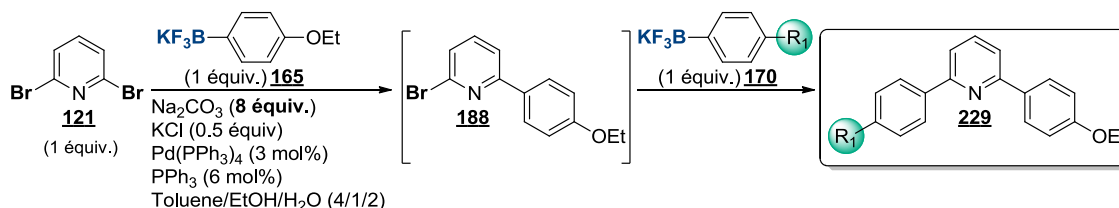
Schéma 126 : stratégie de couplages séquentiels monotopes

Avec les résultats de l'étude de la monoarylation en main, il serait alors judicieux de réaliser en premier lieu le monocouplage de l'espèce la moins susceptible de générer des produits secondaires puis, en deuxième lieu, de réaliser les couplages les plus problématiques.

Des essais préliminaires dans ce sens ont ainsi été réalisés sur la 2,6-dibromopyridine **121**. Il a ainsi été montré, lors d'une première expérience, qu'en utilisant d'abord un partenaire boré électrodonneur **165**, favorable au monocouplage, il était possible après la seconde étape de couplage, d'obtenir le composé souhaité non symétrique **229 a** de façon majoritaire (Tableau 25, entrée 1). D'autre part, le seul autre produit majoritairement isolé est le produit de monoarylation **188** restant. Ainsi en « forçant » les conditions réactionnelles du deuxième couplage le rendement pourrait être en principe facilement amélioré.

Un deuxième essai a alors été effectué, en conservant le même mode opératoire pour le premier couplage mais en augmentant la température lors du deuxième couplage. Le produit de

dicouplage non symétrique **229 b** a ainsi pu être isolé avec un excellent rendement de 83% (entrée 2).



Entrée	1) T (°C), t	R ₂	2) T (°C), t	229	R(%) ^a
1	40, 6 h	NO ₂	40, 16 h	229 a	55*
2	40, 6 h	F	100, 2 h	229 b	83

* avec 35% de **188** restant et 10% de dicouplage symétrique **169**.

Tableau 25 : essais de dicouplage monotope

La suite de l'étude a ensuite porté sur l'application de cette stratégie aux noyaux pyrroliques précurseurs de la ningaline B et de ses analogues. Les résultats obtenus seront présentés dans le chapitre suivant.

IV – En résumé

À travers l'étude de cette approche et en considérant les travaux décrits dans la littérature, visant à rendre toujours plus optimale la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura, il a été mis en évidence qu'en ajustant convenablement certains paramètres simples, il est possible d'influencer les différentes étapes du cycle catalytique afin d'aboutir sélectivement aux composés désirés (Schéma 127).

Ainsi, il a été possible de tirer parti des équilibres existants entre les différentes formes de complexes de palladium en amont de la formation de l'espèce active, le palladium(0) à 14 électrons, par ajout d'un excès de triphénylphosphine. Cette déviation au protocole usuel a alors permis un contrôle de l'étape fondamentale d'addition oxydante, indispensable à l'obtention des produits de monocouplage souhaités.

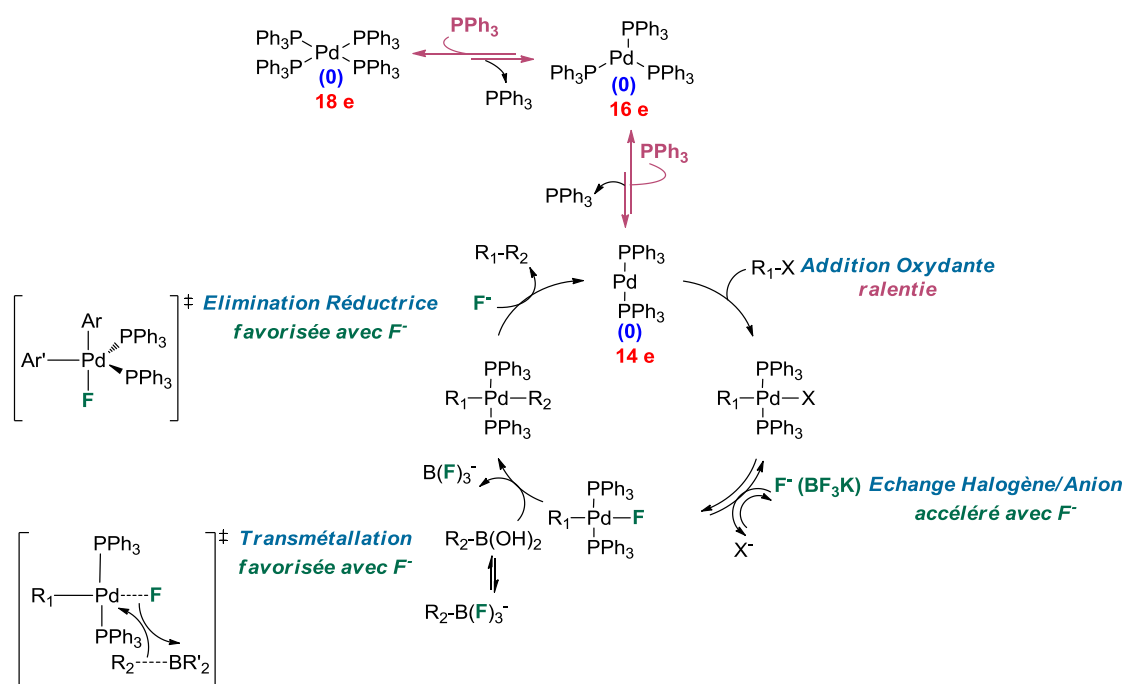


Schéma 127 : effets favorables à la formation des produits souhaités

D'autre part, il a été observé à travers plusieurs exemples, que l'utilisation d'une espèce borée de type organotrifluoroborate de potassium était favorable aux réactions de couplage, avec des rendements systématiquement supérieurs. En effet, les effets bénéfiques des ions fluorure dans les étapes de transméallation et d'élimination réductrice sont bien connus dans la littérature, comme détaillé dans le chapitre II.

En tirant profit de ces informations ainsi que des études menées au laboratoire des conditions permettant de réaliser un double couplage séquentiel désymétrisant, à partir d'un dérivé (pseudo)dihalogéné symétrique, de façon monotope ont été mises au point.

A partir de ces études, un travail préliminaire de synthèse menant aux cibles ningaline B et dérivés a été réalisé et fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre VI : Vers la synthèse de la ningaline B et de ses analogues

Chapitre VI : Vers la synthèse de la ningaline B et de ses analogues

Une fois la synthèse du motif teraryle effectuée, la dernière partie de cette thèse a porté sur l'exécution de l'ensemble des manipulations fonctionnelles, sur ces teraryles, nécessaires pour aboutir à la ningaline B et ses dérivés.

Dans les deux derniers chapitres de ce manuscrit, les travaux concernant les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura permettant de générer le motif teraryle, intermédiaire clé pour la synthèse des cibles envisagées, ont été décrits en suivant une approche simultanée ou séquentielle.

Avec les considérations et résultats de ces études en main, diverses expériences ont été réalisées dans le but de préparer, dans un premier temps, la ningaline B à partir du ditriflate **112** (Schéma 128).

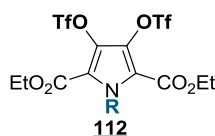


Schéma 128 : ditriflate utilisé comme point de départ pour l'étude de la suite de la synthèse

Les deux approches étudiées ont ainsi été utilisées.

I - Approche simultanée

Lors du travail réalisé autour de la réaction de couplage utilisant une approche simultanée à la manière multicomposante, plusieurs aspects ont été évalués. En outre, il a été montré qu'une sélectivité pouvait être observée en mettant en jeu deux partenaires de couplage borés comportant un nombre différent de groupements méthoxy.

Des essais de couplage ont ainsi été effectués à partir du dérivé ditriflate **107**, de l'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique **159** commercialement disponible et de l'ester 2,4,5-triméthoxyphénylpinacolborane **143** préalablement préparé. Le teraryle souhaité **230** a été obtenu avec un bon rendement de 57%, surtout qu'il ne faut pas oublier la grande instabilité du composé triméthoxy, sensible à la protodéboronation (Schéma 129).

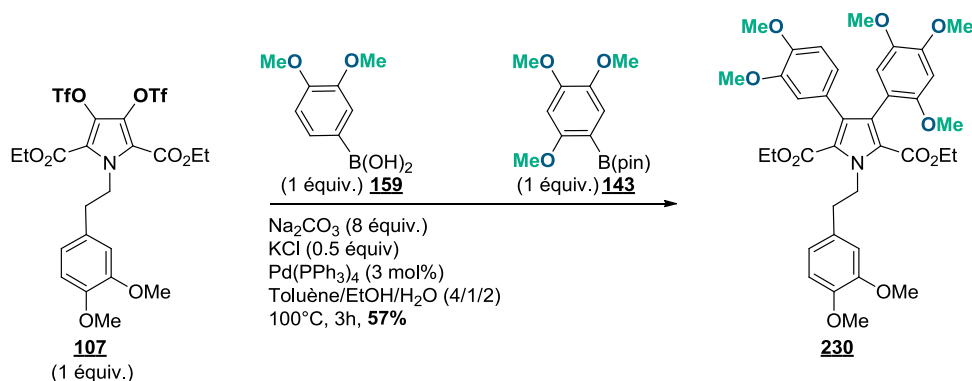


Schéma 129 : essai de double couplage simultané

L'intermédiaire avancé ainsi généré **230** a par la suite été mis en présence d'un large excès de BBr_3 en laissant la réaction évoluer de -78°C à TA le temps d'une nuit. Après hydrolyse du milieu réactionnel à l'aide de méthanol, les analyses ont montré la présence majoritaire du produit entièrement déméthylé souhaité **231** mais aussi une partie du produit cyclisé **232**. L'étape suivante de la séquence consistant justement en cette lactonisation, le dérivé polyphénol **231** n'a pas été isolé et le brut réactionnel a été placé en conditions acides concentrées pour fournir la lactone **232** (Schéma 130).

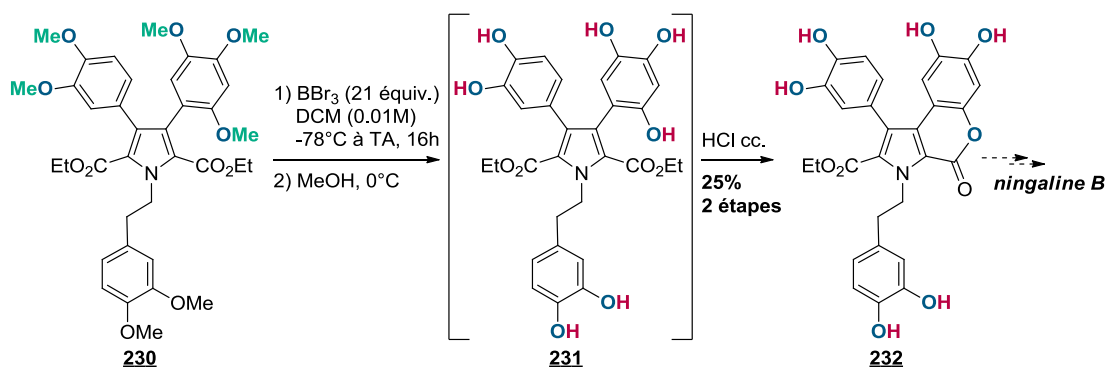


Schéma 130 : déméthylation et cyclisation du teraryle

Il est important de noter que l'étape de lactonisation en conditions acides ne pose aucun problème. Après quelques minutes, le produit souhaité lactonisé est obtenu de façon majoritaire. En revanche, l'isolement de la lactone est complexe ce qui explique le très faible rendement rapporté. L'expérience a été renouvelée à plusieurs reprises en explorant différents modes de purification. Malgré nos efforts, seule la chromatographie en phase inverse, comportant une phase stationnaire apolaire et hydrophobe a permis d'isoler le produit avec un rendement de seulement 25% sur quelques milligrammes.

Outre les difficultés d'isolement, la lactone **232** ainsi générée est également extrêmement difficile à manipuler. En effet, sa structure polyphénolique la rend peu soluble dans les solvants organiques usuels.

Pour contourner les problèmes rencontrés, la modification la plus simple consisterait en un changement de groupement protecteur de la fonction hydroxyle présente en position *ortho* de l'aryle trisubstitué **233**. De cette façon, cette fonction hydroxyle peut être régénérée indépendamment de toutes les autres qui restent quant à elle protégées par des groupements méthyle. En outre, cette stratégie présente divers avantages. D'une part, une fois la lactone **234** obtenue, il est possible de procéder au clivage de l'ester sous la forme hexaméthyléther plus simple à manipuler. D'autre part, deux séries de composés sont ainsi accessibles : une série méthoxylée présentant un intérêt particulier dans le cas des tests biologiques d'inhibition de la P-gp et une série polyphénol où les fonctions hydroxyle seraient régénérées en dernière étape pour réaliser des tests de cytotoxicité (Schéma 131).

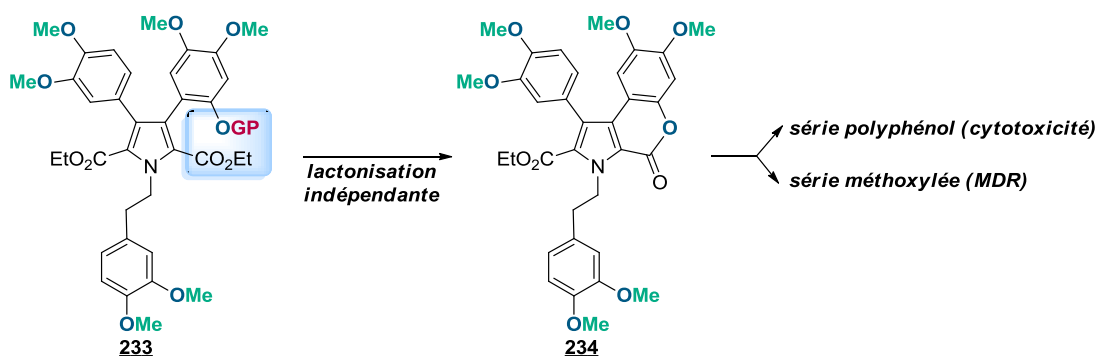


Schéma 131 : utilisation d'un groupement protecteur

Dans cette optique, des essais de couplage ont été effectués à partir du dérivé ditriflate **107**, de l'acide 3,4-diméthoxyphénylboronique **159** et de l'ester 2-benzyloxy-4,5-diméthoxyphénylpinacolborane **158** (Schéma 132).

La synthèse de l'ester boronique *ortho*-benzyloxy **158** a été détaillée dans le deuxième chapitre au cours duquel le défi synthétique que représentent ces petites molécules avait été mis en évidence.

Les expériences menées n'ont pas permis d'obtenir le produit de dicouplage **235** souhaité. En effet, la formation du produit de dicouplage symétrique **237** provenant de l'acide boronique diméthoxylé **159** est observée de façon majoritaire, accompagnée du produit de monocouplage réduit **236** provenant également de l'acide boronique.

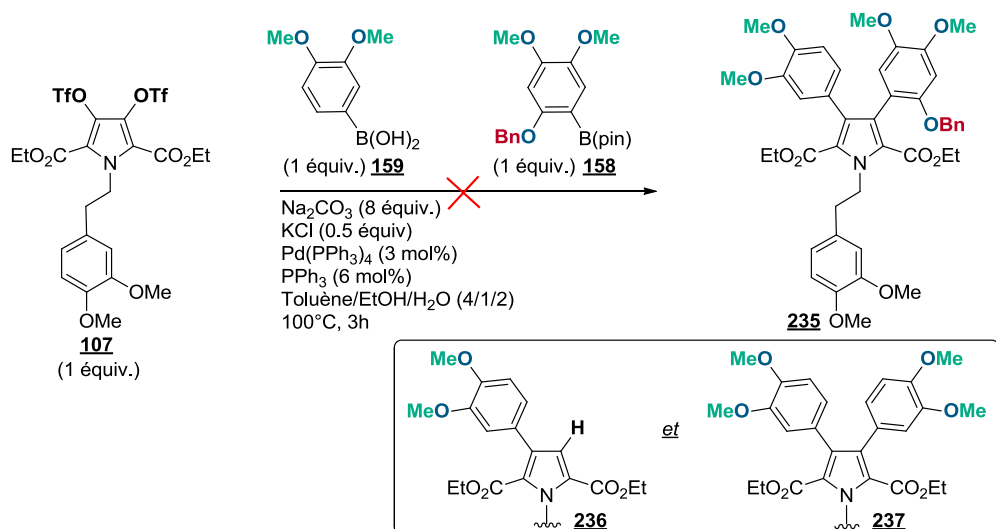


Schéma 132 : essai de couplage avec l'ester boronique ortho-benzyloxy

Au vue de ces résultats, il semble raisonnable de penser que le dérivé boré diméthoxylé **159** est plus favorable à la réaction de couplage que son analogue *ortho*-benzoxylé **158**. En effet, la présence d'une substitution en *ortho* est susceptible de gêner l'approche des partenaires de couplage par interactions avec l'ester éthylique en position 2 du noyau pyrrole. De plus, en dehors des problèmes d'encombrement stérique, le dérivé trisubstitué, très instable, notamment par protodéboration, est surement dégradé dans les conditions de réactions, avant de pouvoir effectuer une réaction de couplage.

Pour vérifier ces hypothèses des formes simplifiées du dérivé *ortho*-benzoxylé ont été préparées en suivant le mode opératoire déjà utilisé lors de la synthèse de son analogue diméthoxylé. Ainsi, deux esters boroniques, comportant un phényl non substitué en positions 4 et 5, ont été synthétisés à partir du 2-iodophénol commercial **238**. Dans un premier temps, l'ester 2-hydroxyphénylpinacolborane **240** a été obtenu dans les conditions de Miyaura avec un faible rendement de 10%. Dans un deuxième temps, l'ester 2-benzyloxyphénylpinacolborane **239** a été préparé de la même façon avec une étape intermédiaire supplémentaire de benzylation en présence de bromure de benzyle. Cette fois encore, le produit désiré **241** n'a été obtenu qu'avec un rendement modéré de 36% (Schéma 133).

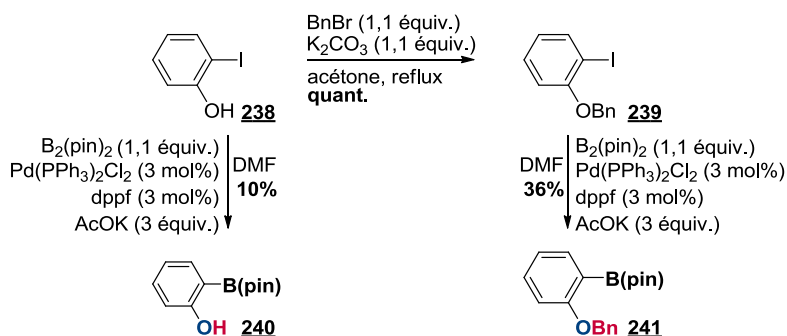
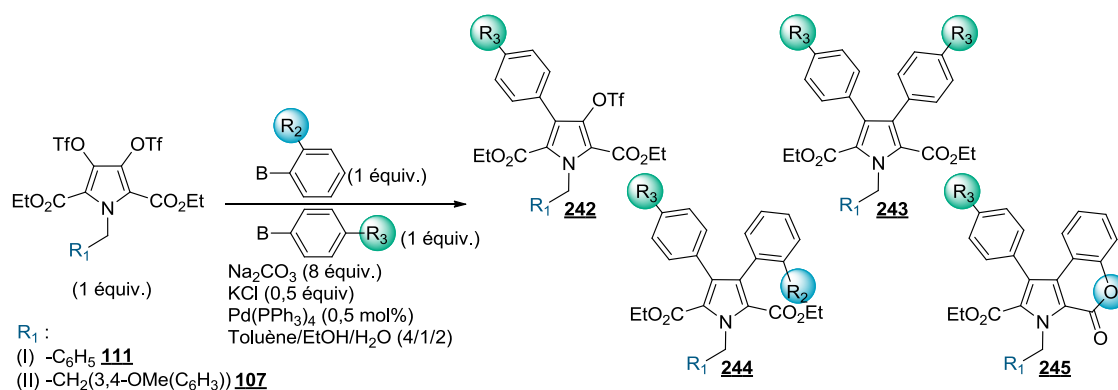


Schéma 133 : préparation des esters boroniques simplifiés

Avec ces substrats en main, des essais de couplage simultané ont été réalisés. Ce travail a été appliqué à deux séries variant par le substituant présent sur l'azote du pyrrole. On parlera de la série *N*-benzyle (I), facilement dérivatisable pour générer des analogues et de la série *N*-alkyle (II), identique à la *N*-substitution sur la ningaline B, permettant ainsi de fixer un point de comparaison lors des études SAR (Tableau 26).



Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	R(%) ^a
1	-C ₆ H ₅	OMe	OEt	242 a 8 ^a
				243 a 21 ^a
				244 a 28
2	-CH ₂ (3,4-OMe(C ₆ H ₃))	OMe	OEt	243 b 24
				244 b 37
3	-C ₆ H ₅	OH	OMe	245 c 25
4	-CH ₂ (3,4-OMe(C ₆ H ₃))	OH	OMe	245 d 31
5	-C ₆ H ₅	OBn	OMe	243 e 31 ^a
				244 e 18 ^a
6	-CH ₂ (3,4-OMe(C ₆ H ₃))	OBn	OMe	243 f 24 ^a
				244 f 24 ^a

^a Rendements RMN

Tableau 26 : essais de couplages simultanés avec les esters boroniques simplifiés

L'utilisation des dérivés borés *ortho*-OMe et *para*-OEt a permis d'isoler les produits de dicouplage non symétriques **244 a** et **244 b** souhaités avec de faibles rendements de 28% et 37% respectivement en série (I) et (II) (Tableau 26, entrées 1,2). En effet, leur obtention s'accompagne de la formation d'une quantité non négligeable (21% et 24%, respectivement) du produit de dicouplage symétrique **243 a** et **243 b** provenant de l'espèce borée substituée en *para*, stériquement plus favorable au couplage. Le produit de monocouplage *para*-OEt **242 a** a même été isolé en série *N*-benzyle avec un rendement de 8%. Au vu de ces résultats, plusieurs conclusions se sont imposées à nous. Certes, l'utilisation simultanée des dérivés borés *ortho*-OMe et *para*-OEt, différenciés par leur position sur les aryles, permet la séparation des produits de couplage formés, en revanche, il est apparu que la présence du méthyle en position *ortho* induisait une gêne stérique trop importante, empêchant le couplage et favorisant la formation du produit de dicouplage symétrique avec l'autre dérivé boré.

Dans ce contexte, les expériences suivantes ont été menées directement avec l'ester 2-hydroxyphénylpinacolborane préparé précédemment, moins encombré, et le 4-méthoxyphénylborate. L'utilisation de la forme phénol libre a permis d'obtenir directement les produits de couplage cyclisés **245 c** et **245 d** avec des rendements de 25% et 31% respectivement en séries (I) et (II) (entrées 3,4). Notons qu'il s'agit de rendements sur trois étapes (deux couplages et une lactonisation), ce qui les rend tout à fait convenables.

La suite de l'étude a été effectuée en utilisant l'ester 2-benzyloxyphénylpinacolborane pour les raisons discutées plus tôt dans ce chapitre. Mais, les résultats obtenus ont été peu satisfaisants avec seulement 18% et 24% de produits de dicouplage non symétriques **244 e** et **244 f** obtenus en séries (I) et (II) (entrées 5,6). Cette fois encore, la réaction conduit à 31% et 24%, respectivement, des produits de dicouplage symétriques **243 e** et **243 f** provenant de l'espèce borée substituée en *para*.

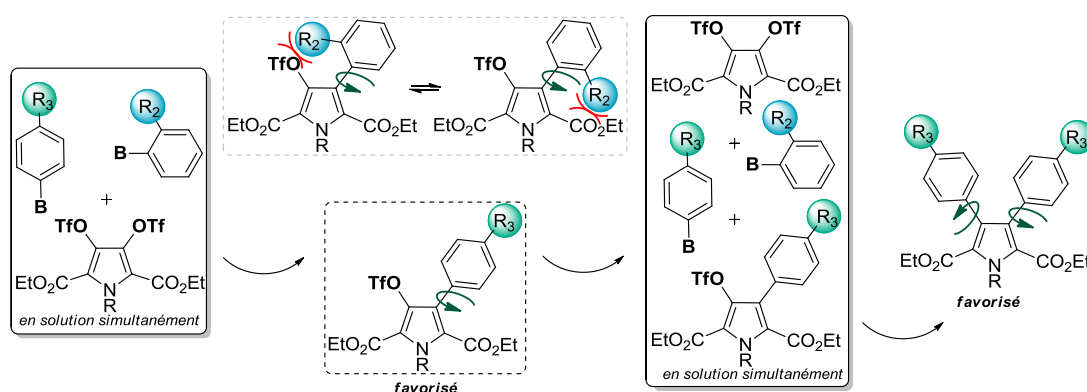


Schéma 134 : gêne stérique occasionnée en *ortho*, dicouplage symétrique favorisé

Ces considérations nous ont alors amené à nous tourner préférentiellement vers l'approche de couplages séquentiels. En réalisant les couplages en deux temps il est alors possible d'envisager des conditions opératoires distinctes, convenant à chacune des espèces borées, notamment la plus sensible et de limiter la formation du produit de dicouplage symétrique et donc d'augmenter le rendement en produit désiré tout en facilitant son isolement.

II - Approche séquentielle

1. Rappel sur la stratégie envisagée

Dans le but de parvenir à réaliser la synthèse des molécules ciblées, compte tenu des résultats obtenus en utilisant une approche simultanée, il est apparu que l'approche séquentielle serait certainement plus appropriée. En effet, le principal facteur limitant dans la séquence envisagée semble être l'introduction de l'aryle substitué en *ortho*. Plus encombré, il est moins réactif que ses analogues substitués en *para* et son couplage avec un dérivé (pseudo)dihalogéné a demandé une attention particulière.

L'utilisation de la méthode séquentielle présente l'avantage de s'affranchir de la compétition cinétique qui peut exister entre les espèces borées **176** et **247**. Le premier couplage de la séquence monotope est déterminant pour contrôler l'efficacité de la séquence. Il est alors capital de déterminer l'ordre d'introduction des dérivés borés le plus favorable à l'obtention de **246** pour en assurer le succès. Un travail visant à l'obtention de « têtes de série » facilement dérivatisables a été envisagé et initié. Chaque série pourrait être générée lors du deuxième couplage en fonction de la substitution présente en position *ortho* sur l'arylbore (Schéma 135).

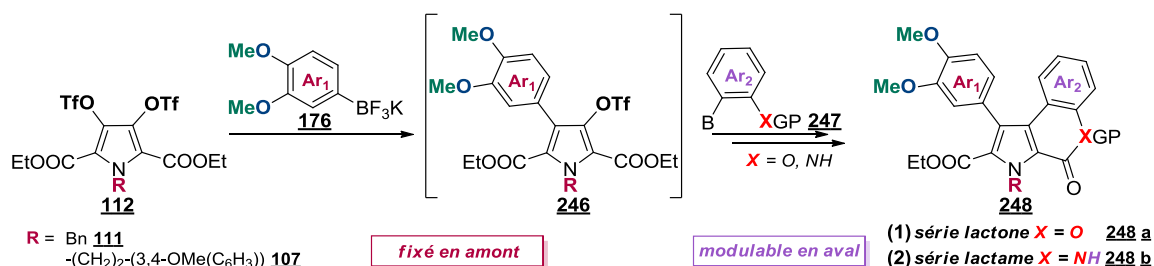


Schéma 135 : séries d'analogues envisagées

Ainsi, la première série (1) comporterait un alcool protégé en *ortho* de l'aryle Ar₂ pouvant être, par la suite, cyclisé en lactone **248 a** à titre d'élément comparable à la ningaline B. En revanche l'aryle Ar₂ de la série (2) serait substitué en *ortho* par une amine protégée permettant, plus tard, d'accéder au lactame **248 b** correspondant. Celui-ci aurait, par ailleurs, la capacité d'être ensuite ramifié sur l'azote. Dans un premier temps, nos efforts se sont concentrés sur le travail en série lactone.

2. Préparation des arylborés substitués en *ortho*

La différenciation entre ces deux séries provient de la structure du dérivé boré incorporé lors du second couplage. La préparation de ces composés a donc dû être effectuée en amont. Un premier travail rapporté dans le chapitre IV, visant à préparer différents aryles borés *ortho*-O-protégés et 3,4-diméthoxylés **249**, avait donné des résultats peu satisfaisant (Schéma 136).

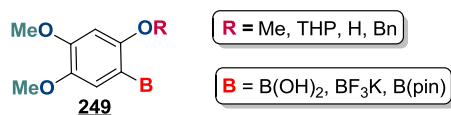


Schéma 136 : rappel des modifications déjà apportées sur l'espèce borée trisubstituée

Un essai supplémentaire permettant de protéger la fonction alcool en *ortho* du composé **250** par un groupement méthoxyméthyl éther a été effectué. Le dérivé iodé **251** a d'abord été préparé comme décrit précédemment dans le manuscrit, puis, l'alcool a été protégé par le chlorure de méthoxyméthyl éther en présence d'hydruure de sodium. Le produit protégé a été obtenu de façon majoritaire après analyse du brut réactionnel, mais des difficultés d'isolement n'ont conduit qu'à l'obtention de 25% de produit **252** isolé. Cependant, dans les conditions de Miyaura, il n'a pas été

possible d'obtenir le dérivé boré souhaité **253** mais uniquement des produits de dégradation (Schéma 137).

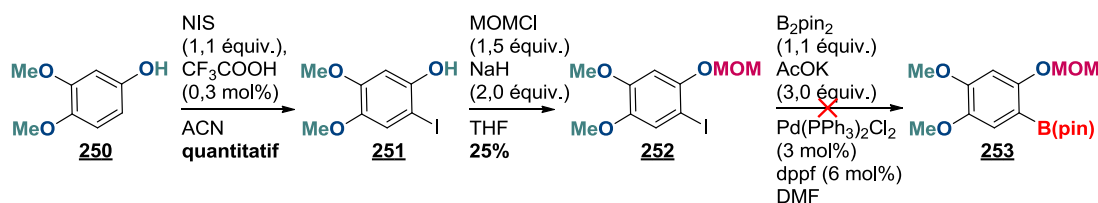


Schéma 137 : protection de l'alcool en *ortho* par un MOM

La préparation d'autres aryles borés *ortho*-O-protégés fonctionnalisés a été envisagée en parallèle avec une substitution par un groupement méthoxy en position 3 **254** ou 4 **255** (Schéma 138).



Schéma 138 : nouvelles espèces borées *ortho*-substituées envisagées

Des essais préliminaires dans cette optique ont été réalisés au laboratoire par le Dr Carole Palacio, mais sans résultats satisfaisants à l'heure actuelle. En effet, l'iodation de ces dérivés semble problématique dans la mesure où, dans les conditions déjà utilisées, aucune réaction n'a lieu. Les produits de départ **256** et **258**, moins riches en électrons et donc moins réactifs, nécessitent un apport supplémentaire d'énergie pour réagir. Ainsi, en chauffant le milieu réactionnel à 80°C pendant 16h, le 3-méthoxyphénol **258** a montré une conversion de 50% pour donner le dérivé iodé **259** souhaité (Schéma 139).

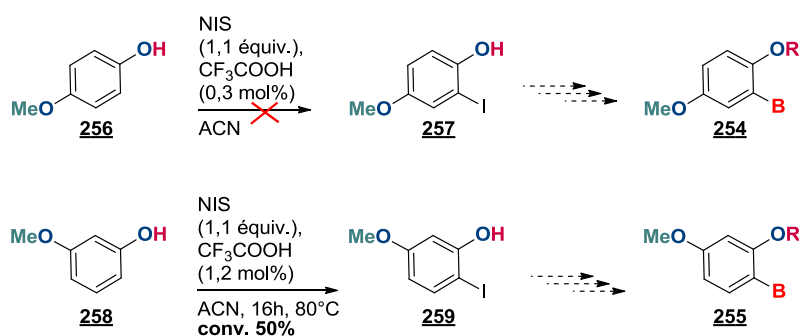


Schéma 139 : essais de préparation des dérivés borés 3- et 4-méthoxy **254** et **255**

Une augmentation de la température semble donc favorable à la préparation des dérivés iodés et des essais supplémentaires dans cette direction sont actuellement en cours.

Une fois en possession des dérivés iodés, il sera nécessaire de procéder à la préparation des esters boroniques. D'une façon générale, pour ce type de composés, les expériences menées précédemment dans les conditions de couplage de Miyaura n'ont donné que des rendements modestes.

Pour s'affranchir de cette procédure, une alternative reposant sur des travaux récents rapportés dans la littérature est envisagée. En effet, Zhang et Wu ont développé des conditions permettant de préparer efficacement divers esters boroniques **262**, en présence de carbonate de césium, à partir du dérivé iodé **260** et du diborane **261** correspondants (Schéma 140).¹¹⁵

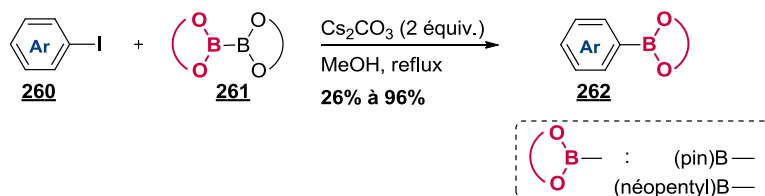


Schéma 140 : préparation des esters boroniques en présence de carbonate de césium

Des essais de préparation des arylborés souhaités en utilisant cette procédure sont donc envisagés.

3. Application de la méthode de couplages séquentiels aux pyrroles ditriplate

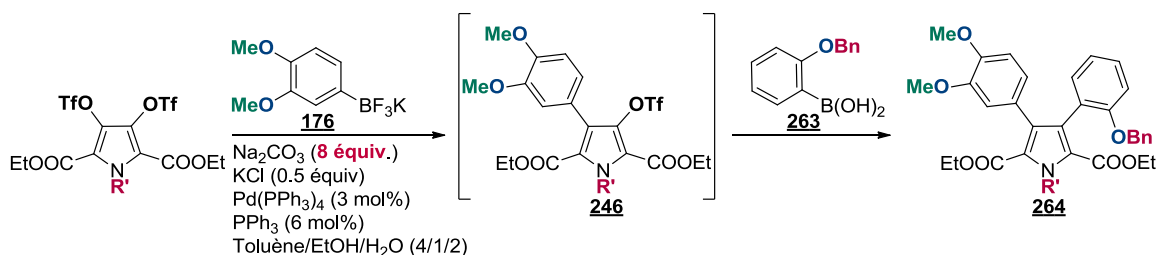
Avant de débiter un travail exclusivement centré sur la préparation même de la ningaline B et de ses analogues, l'ultime défi a été d'appliquer le concept de couplages séquentiels monotopes aux noyaux pyrroles ditriplate afin d'en vérifier l'applicabilité.

Dans ce contexte la méthode a été utilisée pour les deux plate-formes pyrroles ditriplate N-substituées **107** et **111**, dont la préparation a été détaillée dans le chapitre III, avec deux partenaires borés judicieusement définis en fonction de leur substitution sur l'aryle.

Ainsi, pour permettre une approche au plus proche de l'étude SAR qui doit suivre, le dérivé 3,4-diméthoxyphényle **176** et le dérivé *ortho*-benzyloxyphényle **263** qui permet la préparation de composés cyclisés, ont été choisis. En effet, précédemment nous avons pu discuter de la grande sensibilité du dérivé boré 2,4,5-triméthoxyphényle, c'est pourquoi le composé *ortho*-benzyloxyphényle **263**, plus stable et permettant la lactonisation, a été employé pour cette étude préliminaire.

Dans ces conditions, le produit de couplage souhaité **264 a** a été obtenu avec un excellent rendement isolé de 76% (Tableau 27, entrée 1). D'autre part, la même réaction a été effectuée en changeant la substitution de l'azote du pyrrole par la ramification présente sur la structure de la ningaline B. Cette fois, un rendement isolé plus modeste mais satisfaisant de 52% en produit de dicouplage non symétrique **264 b** a été obtenu (entrée 2).

¹¹⁵ Zhang, J., Wu, H.-H., Zhang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, DOI: 10.1002/ejoc201300829.



Entrée	R'	<u>264</u>	R(%)
1	C ₆ H ₅ <u>111</u>	<u>264 a</u>	76
2	-CH ₂ (3,4-OMe(C ₆ H ₃)) <u>107</u>	<u>264 b</u>	52

Tableau 27 : couplages monotopes séquentiels sur les noyaux pyrroles ditriflate

Le teraryle ainsi généré 264 comporte alors, d'un côté un motif 3,4-diméthoxyphényle, fixe, défini comme point de comparaison avec la ningaline B pour la SAR. Des modulations structurales sont en revanche envisagées sur l'autre côté de la molécule. Pour cela le travail autour de la préparation de dérivés borés fonctionnalisés sur l'aryle et substitués en *ortho* se poursuit au laboratoire.

4. Manipulations fonctionnelles sur le teraryle

En aval du travail de couplage, le teraryle obtenu a logiquement été engagé dans une étape d'hydrogénolyse du groupement protecteur benzyle afin de procéder à la suite de la synthèse. Dans ce contexte, de nombreux essais faisant intervenir directement le dihydrogène sous 4 bars dans un appareil de Parr et utilisant une catalyse au palladium sur charbon n'ont pas permis d'obtenir le produit souhaité. En effet seul le réactif de départ a été récupéré, malgré un temps de réaction important de 3 jours et d'une quantité de catalyseur importante. En revanche, l'utilisation d'un large excès de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon pendant 12 jours à TA, a permis d'isoler 52% du produit déprotégé cyclisé en lactone 265 (Schéma 141).

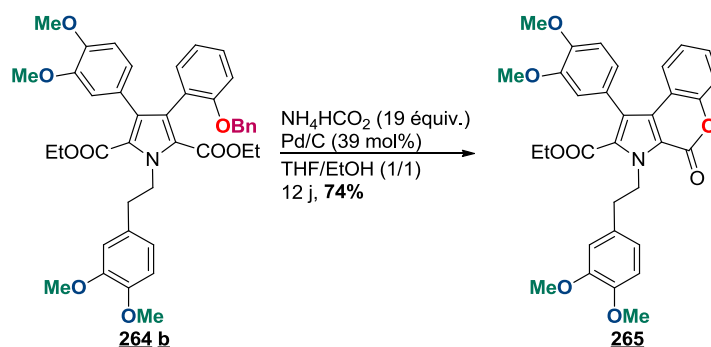


Schéma 141 : essai d'hydrogénolyse

Notons tout de même qu'il s'agit là de résultats préliminaires qui restent à optimiser. Ce travail est actuellement réalisé au laboratoire par le Dr Carole Palacio.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont eu pour but de mettre au point une voie d'accès efficace à la ningaline B et à ses analogues. Si la capacité de la forme hexaméthyléther à reverser la résistance aux anticancéreux par inhibition de la glycoprotéine-P a déjà été rapportée dans la littérature, l'étude d'analogues n'a été que peu exploitée (Schéma 142).

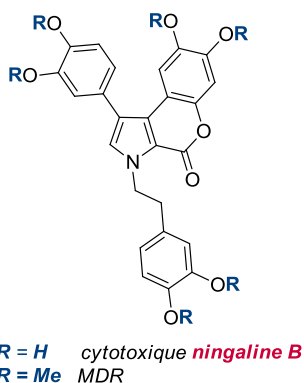


Schéma 142 : ningaline B polyphénol et hexaméthyléther

Dans ce contexte, une voie de synthèse reposant sur une étape clé de double couplage de Suzuki-Miyaura sur un dérivé (pseudo)dihalogéné symétrique a été proposée. Cette étape a fait l'objet d'une étude approfondie en envisageant deux approches (Schéma 143).

La première approche, basée sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire, a été de type *simultané* (1). Ainsi, à la manière d'une réaction multicomposante, tous les réactifs sont introduits dès le départ dans le milieu réactionnel. Cette méthode a montré des résultats intéressants dans le cas où deux dérivés borés électroniquement différents sont employés. En revanche, il a été montré que l'utilisation d'espèces borées électroniquement similaires était peu viable avec l'obtention d'un mélange statistique en produits de dicouplage.

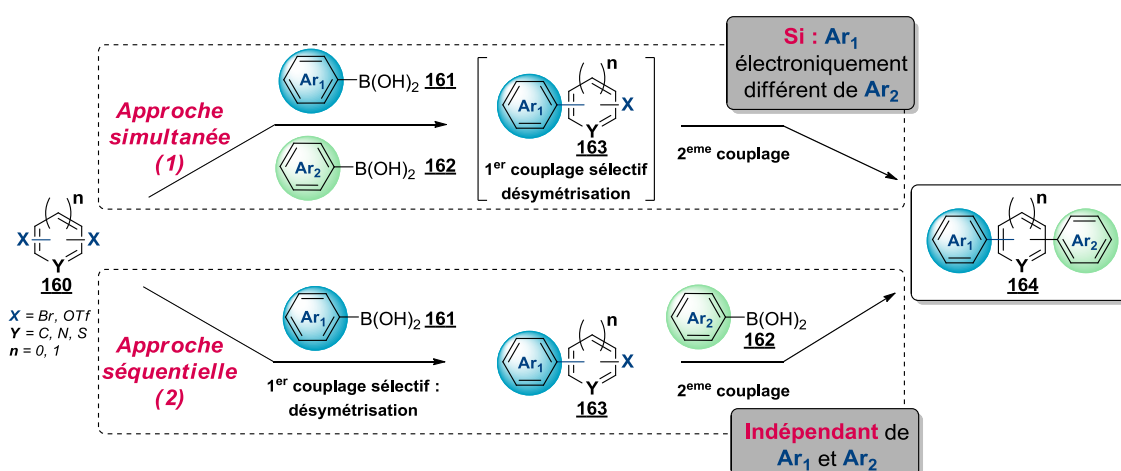


Schéma 143 : avantages et limites des approches

Toutefois, la préparation des cibles visées requérant l'utilisation d'aryles borés riches en électrons, une autre approche, *séquentielle* (2), a été envisagée. Après un travail d'optimisation sur des substrats simplifiés, avec pour objectif de disposer de conditions efficaces, adaptables, faciles avec des réactifs standards, une méthode de monoarylation de dérivés (pseudo)dihalogénés symétriques a été mise en place. Le champ d'application a ensuite été élargi en incluant les noyaux pyrroles nécessaires à la synthèse de la ningaline B et de ses dérivés.

Ces travaux ont permis d'accéder aux molécules ciblées. En effet, une fois, les teraryles préparés, quelques étapes de manipulations fonctionnelles permettront d'avoir rapidement accès à de nombreux analogues. Un travail préliminaire a notamment permis d'aboutir à un analogue avancé de la ningaline B (Schéma 144). Ainsi, en cinq étapes, à partir de l'homovératrylamine, il a été possible d'obtenir le composé cyclisé **265** avec un très bon rendement global de 35%.

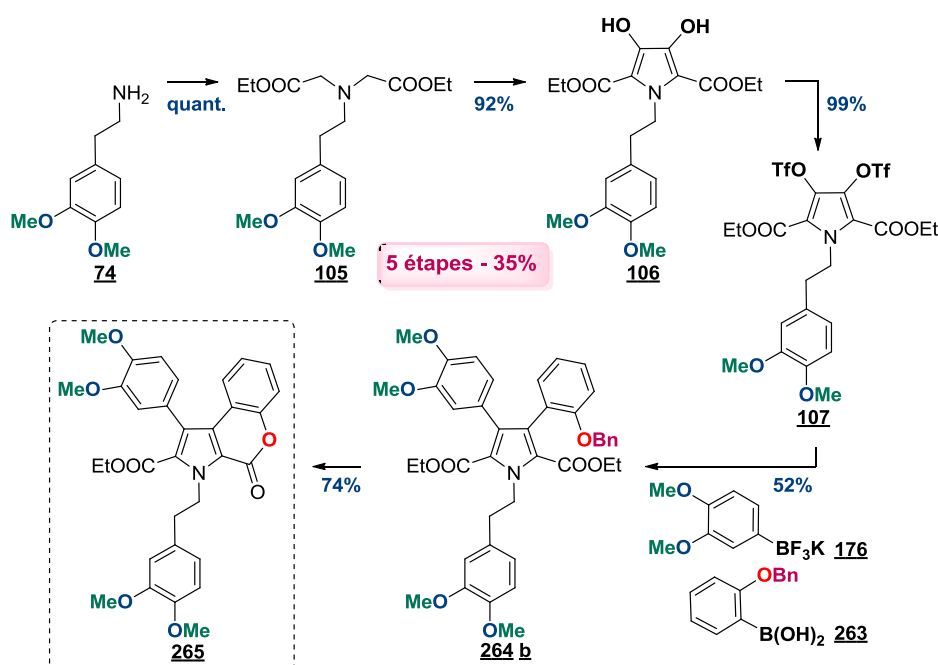


Schéma 144 : bilan pour la synthèse d'un analogue de la ningaline B

D'autre part, les motifs pouvant être obtenus par ce type de séquence réactionnelle pourraient être facilement dérivatisables afin de générer une bibliothèque d'analogues (Schéma 145).

Dans un premier temps, la méthode de couplage développée peut permettre d'obtenir très rapidement une gamme importante de composés comportant toutes les combinaisons possibles Ar₁ et Ar₂. De plus, la fonctionnalisation en position *ortho* de l'aryle Ar₂ pourrait potentiellement permettre d'obtenir des dérivés cyclisés en lactone ou en lactame (1). Il faut aussi noter que l'ester méthylique en position 2 du pyrrole, pourrait être saponifié pour donner l'acide carboxylique qui, quant à lui, permettrait d'accéder à l'amide ou bien aux produits de décarboxylation associés (2). Enfin, la plate-forme *N*-benzylée pourrait offrir un éventail très important d'analogues par *N*-fonctionnalisation (3).

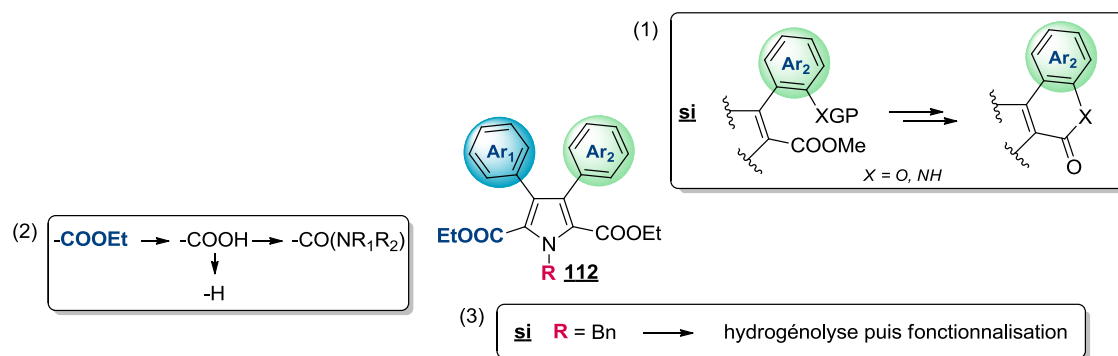


Schéma 145 : modifications structurales possibles

Un travail préliminaire a déjà donné quelques analogues et actuellement une bibliothèque de produits comprenant les intermédiaires de synthèse incluant une variété de substitutions sur les aryles aromatiques est constituée au laboratoire. Ces composés vont ainsi pouvoir faire l'objet d'une étude SAR en réalisant des tests de cytotoxicité (dérivés -OH) et d'inhibition de la P-gp (dérivés -OMe) dans les plus brefs délais.

Experimental Section

Experimental Section

I – Materials and methods

Solvents and reagents

All dry solvents were obtained from a purification system. All solvents were degassed by bubbling argon during 15 minutes before cross coupling reactions. All reagents were obtained from commercial suppliers, mainly Aldrich, Acros Organics and Alfa Aesar, unless otherwise stated. Most of the boronic acids were obtained from Frontier Scientific. The tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) was obtained from Strem Chemicals.

Chromatography

Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) or with *para*-anisaldehyde stain (0.5 mL of *para*-anisaldehyde, 9 mL of ethanol, 0.5 mL of sulfuric acid and 0.1 mL of acetic acid).

Preparative TLC was performed on silica gel 60 F254 glass plates.

Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μ m) at medium pressure (300 mbar) or on pre-packed Interchim column, using Teledyn Isco Combiflash Companion automated system.

Instrumental

Melting points (mp) were measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

Proton NMR (^1H) spectra were recorded with a Bruker Avance spectrometer at 500 MHz or 300 MHz.

Carbon NMR (^{13}C) spectra were recorded at 125 or 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence.

NMR experiments were carried out in deuteriochloroform or deuterioacetone. The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz).

Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ES), or from a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS).

LCMS spectra were obtained with a Waters Acquity UPLC-TQD apparatus (column HSS C18, 1.8 μ m, 2.1x50mm, H₂O+0.1%formic acid/Methanol+0.1%formic acid : 95/5 to 0/100 gradient over 7min, and 10min at 0/100, flow rate 0.6 mL/min, detection: PDA 300 nm)

APPI spectra were obtained with a Agilent 1290 Infinity SFC instrument using a Q-ToF 6540 analyser and APPI ionization.

II - General procedures

Procedure A: preparation of potassium organotrifluoroborate

To a concentrated solution of the boronic acid (1 equiv) in methanol at room temperature in a Teflon flask, was added a saturated aqueous solution of KHF_2 (3.3 equiv) dropwise. Following the addition, a heavy white precipitate was formed. The reaction mixture was then stirred during 15 min and concentrated under reduced pressure and the residual solid was carefully dried under vacuo. The solid was solubilized in boiling acetone to remove the remaining KHF_2 by filtration and the filtrate was evaporated to afford a powder. Finally, this powder was redissolved in a minimum of boiling acetone, filtered, cooled at rt and the resulting precipitate was dried under vacuo.⁶³

Procedure B: preparation of boronic esters from boronic acids

The boronic acid (1 equiv) and the diol (1 equiv) were dissolved in a mixture of THF and toluene (1/1 C = 0.16M). The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and this sequence (solubilization, evaporation) was repeated thrice, which afforded the desired product which could be used without further purification.¹⁰⁶

Procedure C: preparation of boronic esters from halide

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 mol%) and dppf (6 mol%) were stirred in degassed DMF (C = 0.07 M) at rt for 15 min under argon in a sealing tube. The tube was capped with a rubber septum and placed under argon atmosphere. Potassium acetate (3 equiv), bispinacolborane (2.5 equiv) and the halide (1 equiv) were then added. The septum was replaced by a screwcap, the tube was sealed and the reaction mixture was heated at 100 °C for 3h. The resulting mixture was then cooled to rt, filtered through a thin pad of silica which was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash silica gel chromatography using the appropriate solvent system.⁸⁴

Procedure D: Double Suzuki-Miyaura couplings in a single step with two different boron species

The aryldibromide (or arylditriflate, 1 equiv.), the boron derivative A (1 equiv), the boron derivative B (1 equiv), sodium carbonate (8 equiv) and potassium chloride (0.5 equiv) were successively introduced in a sealing tube. The tube was capped with a rubber septum and placed under argon atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.5 mol%) was then added and a mixture of freshly degassed toluene/ethanol/water (respectively 4/1/2) was injected via syringe. The septum was replaced by a screwcap, the tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 3h. The resulting mixture was then cooled to rt. If a precipitate forms in the organic layer, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate and washed with water. The combined organic layer were then dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. In other cases, the crude was filtered through a thin

pad of silica, washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the resulting crude material was performed by flash silica gel chromatography or preparative TLC using the appropriate solvent system.

Procedure E: Suzuki-Miyaura monocouplings

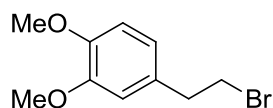
The aryl dibromide (or aryl ditriflate, 1 equiv.), the boron derivative (1 equiv.), sodium carbonate (4 equiv.), potassium chloride (0.5 equiv.) and triphenylphosphine (6 mol%) were successively introduced in a sealing tube. The tube was capped with a rubber septum and placed under an argon atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (3 mol%) was then added and a mixture of freshly degassed toluene/ethanol/water (respectively 4/1/2) was injected via syringe. The septum was replaced by a screwcap, the tube was sealed and the reaction mixture was stirred at the appropriate temperature (40°C-100°C) for 6-20 h. The resulting mixture was then cooled to rt, extracted with ethyl acetate and washed with water. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the resulting crude material was performed by flash silica gel chromatography or preparative TLC using the appropriate solvent system.

Procedure F: Suzuki-Miyaura sequential dicouplings

The aryl dibromide (or aryl ditriflate, 1 equiv.), the first boron derivative (1 equiv.), sodium carbonate (8 equiv.), potassium chloride (0.5 equiv.) and triphenylphosphine (6 mol%) were successively introduced in a sealing tube. The tube was capped with a rubber septum and placed under an argon atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (3 mol%) was then added and a mixture of freshly degassed toluene/ethanol/water (respectively 4/1/2) was injected via syringe. The septum was replaced by a screwcap, the tube was sealed and the reaction mixture was stirred at the appropriate temperature (40°C-100°C) for 6-20 h. The mixture was then cooled until reflux stopped and the second boron derivative (1 equiv.) was then added. Again, the tube was sealed and the reaction mixture was stirred at the appropriate temperature (40°C-100°C) for additional 6-20 h. The resulting mixture was then cooled to rt, extracted with ethyl acetate and washed with water. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the resulting crude material was performed by flash silica gel chromatography or preparative TLC using the appropriate solvent system.

III - Analytical Data

 Molecules prepared in *chapter III*

 4-(2-bromoethyl)-1,2-dimethoxybenzene 62⁷¹


245.11 g/mol

 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$

Tetrabromomethane (431.0 mg, 1.3 mmol) and triphenylphosphine (255.0 mg, 1.4 mmol) were slowly added at rt to a solution of 4-(2-hydroxyethyl)-1,2-dimethoxybenzene 97 (200.0 mg, 1.1 mmol) in methylene chloride (2.5 mL). The mixture was stirred at rt for 24h and quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The solution was extracted with methylene chloride and the resulting organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification of the crude material by chromatography on silica gel using 20% of AcOEt in heptane and recrystallization in pentane afforded 62 (244.0 mg, 90%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.7 Hz, 2H).

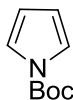
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 149.2 (C), 148.2 (C), 131.7 (C), 120.59 (CH), 112.2 (CH), 111.5 (CH), 56.1 (CH_2), 56.0 (CH_2), 39.3 (CH_3), 33.4 (CH_3).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}^{79}\text{BrO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 266.9997, found m/z 266.9985.

IR (neat): 2955, 2937, 2829, 1513, 1463, 1258, 1241, 1215, 1132, 801 cm^{-1}

m. p. (pentane) 90 °C

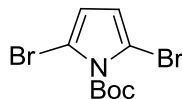
***tert*-butyl 1*H*-pyrrole-1-carboxylate 92¹¹⁶**

**167.21 g/mol****C₉H₁₃NO₂**

To a solution of distilled pyrrole 91 (360 μ L, 5.0 mmol) in acetonitrile (6 mL) were added triethylamine (690 μ L, 5.0 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (2.18 g, 10.0 mmol) diluted in acetonitrile (4 mL) and 4-dimethylaminopyridine (122.0 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at rt for 18h, *N,N*-diethylethylenediamine (210.0 μ L, 1.5 mmol) was then added and the mixture was stirred for additional 30 min. The solution was then diluted and extracted with MTBE. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude material was finally filtered on silica and washed with AcOEt to afford 92 as a yellow oil (760.0 mg, 91%)

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.25 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H).

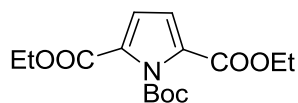
***tert*-butyl 2,5-dibromo-1*H*-pyrrole-1-carboxylate 93**

**325.00 g/mol****C₉H₁₁Br₂NO₂**

To a solution of 92 (760.0 mg, 4.6 mmol) in THF (12 mL) degassed with argon and cooled at -78°C was added *N*-bromosuccinimide (1.6 g, 9.1 mmol). The solution was stirred at -78°C during 15 min and placed at -20°C for 72h. The mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ at rt and extracted with AcOEt. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford 93 (1.3 g, 88%) as a brown oil, which could be used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.27 (s, 2H), 1.64 (s, 9H).

¹¹⁶ Grehn, L., Ragnarsson, U. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1984**, 23, 296–301.

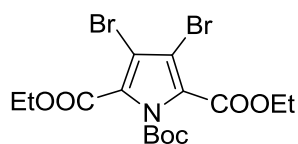
1-*tert*-butyl 2,5-diethyl 1*H*-pyrrole-1,2,5-tricarboxylate 94
**311.33 g/mol****C₁₅H₂₁NO₆**

To a solution of **93** (150.0 mg, 0.5 mmol) in THF (2.4 mL) at -78°C was slowly added *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 1.1 mL, 1.8 mmol). The mixture was stirred for 1 h at -78°C and a solution of distilled ethyl chloroformate (438.0 mL, 4.6 mmol) in THF (2.7 mL) was slowly added by cannulation. The solution was then stirred for an additional hour at -78°C, quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with methylene chloride. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using 10% of AcOEt in heptane afforded **94** (101.0 mg, 71%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.81 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 159.9 (2C), 149.2 (C), 127.4 (2C), 115.9 (2CH), 86.4 (C), 61.4 (2CH₂), 27.7 (3CH₃), 14.7 (2CH₃).

IR (neat): 1777, 1723, 1707, 1372, 1237, 1153, 1096, 1030 cm⁻¹

1-*tert*-butyl 2,5-diethyl 3,4-dibromo-1*H*-pyrrole-1,2,5-tricarboxylate 95
**469.12 g/mol****C₁₅H₁₉Br₂NO₆**

To a suspension of **94** (455.0 mg, 1.5 mmol) in distilled water (10 mL) at 0°C was added bromine (1.2 mL, 21.9 mmol). The mixture was stirred at 0°C for 10 min and quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃. The mixture was then extracted with methylene chloride. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using 20% of AcOEt in heptane afforded **95** (211.0 mg, 30%) along with unprotected pyrrole **128** (105 mg, 19%).

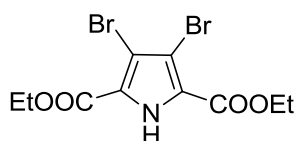
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.63 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 158.7 (2C), 148.9 (C), 123.1 (2C), 107.7 (2C), 86.7 (C), 61.9 (2CH₂), 26.7 (3CH₃), 14.2 (2CH₃).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$] m/z 509.9562, found m/z 509.9570.

IR (neat): 2952, 2837, 1713, 1650, 1215, 1185, 1054, 1002, 805 cm^{-1}

diethyl 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 128



369.01 g/mol

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_4$

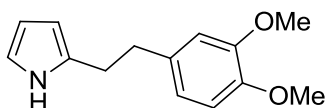
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 9.95 (bs, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 158.7 (2C), 123.1 (2C), 107.7 (2C), 61.9 (2CH₂), 14.2 (2CH₃).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$] m/z 409.9001, found m/z 409.9038.

IR (neat): 3241, 1713, 1698, 1269, 1048, 1008 cm^{-1}

2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1H-pyrrole 99



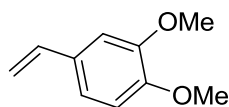
231.29 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

To a solution of pyrrole 91 (23.0 μL , 0.3 mmol) in dried DMF (4 mL) at rt was added cesium carbonate (314.0 mg, 0.9 mmol), 4-(2-bromoethyl)-1,2-dimethoxybenzene 62 (240.0 mg, 0.9 mmol) and the solution was stirred at 60°C overnight. The mixture was then cooled to rt, quenched with water and extracted with AcOEt. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using 5% of AcOEt in heptane afforded 99 (46.0 mg, 67%) and 100 (3 mg, 6%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.06 (bs, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

1,2-dimethoxy-4-vinylbenzene 100



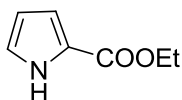
164.20 g/mol

C₁₀H₁₂O₂

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.02-6.92 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 18.2, 10.5 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 148.9 (C), 136.5 (CH), 130.7 (C), 120.7 (C), 119.4 (CH), 111.8 (CH₂), 111.0 (CH), 108.5 (CH), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃).

ethyl 1H-pyrrole-2-carboxylate 101⁷²



139.15 g/mol

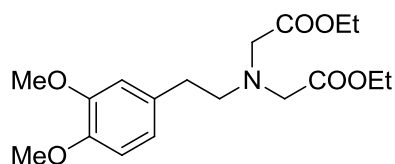
C₇H₉NO₂

To a solution of pyrrole **91** (70.0 μL, 1.0 mmol) in DCM (1 mL) at 0°C was added dimethylaluminum chloride (140 μL, 1.5 mmol) and the solution was stirred at 0°C for 30min. Ethyl chloroformate (143 μL, 1.5 mmol) was then added and the solution was stirred for an additional 4h at 0°C. The mixture was then quenched with water and extracted with DCM. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford **101** (92.0 mg, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.01-6.91 (m, 2H), 6.32-6.26 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.8 (C), 120.7 (C), 122.6 (CH), 115.1 (CH), 110.4 (CH), 60.3 (CH₂), 14.5 (CH₃).

MS (ESI): C₇H₁₀NO₂ [M+H] m/z 140.18.

diethyl 2,2'-((3,4-dimethoxyphenethyl)azanediyl)diacetate 105**353.41 g/mol****C₁₈H₂₇NO₆**

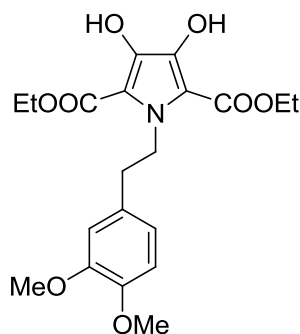
Ethyl bromoacetate (4.66 mL, 42.0 mmol) was added to a suspension of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanamine (3.37 mL, 20.0 mmol) and NaHCO₃ (7.0 g, 84.0 mmol) in MeCN (40 mL) at rt. The mixture was refluxed for 2h and then cooled to rt. After removal of the inorganic salts by filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure. Chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane afforded **105** as a pale yellow oil (7.03 mg, 100%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.79-6.68 (m, 3H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 2.95 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 170.8 (2C), 148.6 (C), 147.0 (C), 132.3 (C), 120.5 (CH), 112.1 (CH), 111.1 (CH), 60.3 (2CH₂), 56.1 (CH₂), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃), 55.1 (2CH₂), 33.8 (CH₂), 14.3 (2CH₃).

MS (ESI): C₁₈H₂₆NO₆ [M-H] m/z 352.17

IR (neat): 2937, 2836, 1732, 1515, 1260, 1235, 1185, 1160, 1027 cm⁻¹

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3,4-dihydroxy-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 106**407.41 g/mol****C₂₀H₂₅NO₈**

A suspension of diethyl oxalate (5.7 mL, 42.0 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 5.7 g, 200.0 mmol) under argon atmosphere in THF (40 mL) was heated to reflux. To this solution was added dropwise a solution of **105** (7.0 g, 20.0 mmol) in THF (80 mL) under reflux. After being refluxed for an additional 3h, the reaction mixture was cooled to rt, quenched with acetic acid (5 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was poured into ice-cold water and the suspension was acidified with 2M aqueous HCl to pH 3. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure. Recrystallization from MeOH gave **106** as a beige powder (7.5 g, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.60 (s, 2H (OH)), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.7 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

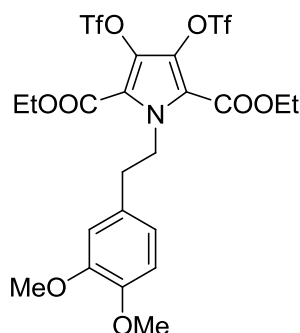
¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 169,4 (2C), 162,3 (2C), 148,7 (C), 147,3 (C), 129,8 (2 C), 120,8 (CH), 112,1 (CH), 111,3 (CH), 111,2 (C), 61,0 (2CH₂), 56,0 (CH₃), 55,8 (CH₃), 47,4 (CH₂), 38,0 (CH₂), 14,3 (2CH₃).

HRMS (ESI): calcd. for C₂₀H₂₆NO₈ [M+H] m/z 408.1658, found m/z 408.1643.

IR (neat): 3352, 2922, 2853, 1679, 1647, 1506, 1460, 1446, 1258, 1234, 1139, 1005 cm⁻¹

m.p. (MeOH) 108.4 °C

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3,4-bis(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate **107**



671.54 g/mol

C₂₂H₂₃F₆NO₁₂S₂

Trifluoromethanesulfonic anhydride (910.0 μL, 5.4 mmol) was added to a solution of **106** (1.0 g, 2.5 mmol) in pyridine (2.5 mL) at 0 °C. After being stirred for 1h at this temperature, the reaction mixture was quenched with water at the same temperature and allowed to warm to rt. The product was extracted with MTBE and the extract was washed successively with 3 M aqueous HCl,

water and brine and dried over MgSO_4 . Solvent was removed by evaporation. Recrystallization from methanol gave **107** as a yellow powder (1.2 g, 75%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 6.78-6.68 (m, 1H), 6.61-6.52 (m, 2H), 5.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

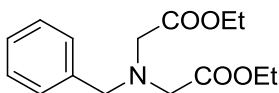
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 157,9 (2C), 157,9 (2C), 151,6 (2C), 148,9 (C), 148,0 (C), 129,1 (C), 127,6 (C), 121,1 (CH), 118,5 (q, $J = 316,9$ Hz, 2C), 117,5 (2C), 112,2 (CH), 111,0 (CH), 61,9 (2 CH_2), 55,8 (2 CH_3), 48,5 (CH_2), 37,3 (CH_2), 13,6 (2 CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{NO}_{13}\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$] m/z 689.1.

IR (neat): 3313, 2979, 2932, 1700, 1518, 1246, 1178, 1152 cm^{-1}

m.p. (methanol) 93 °C

diethyl 2,2'-(benzylazanediyl)diacetate **109**



279.33 g/mol

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

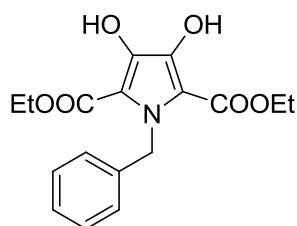
Ethyl bromoacetate (10.0 mL, 90.8 mmol) was added to a suspension of benzylamine (4.0 mL, 35.8 mmol) and NaHCO_3 (12.7 g, 150.4 mmol) in MeCN (60 mL) at rt. The mixture was refluxed for 2h and then cooled to rt. After removal of the inorganic salts by filtration, the filtrate was evaporated under reduced pressure. Chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane afforded **109** as a pale yellow oil (10.0 g, 100%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.43-7.26 (m, 5H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 170.7 (2C), 138.2 (C), 129.1 (2CH), 128.4 (2CH), 127.4 (CH), 60.8 (2 CH_2), 57.9 (2 CH_2), 54.0 (CH_2), 14.3 (2 CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 280.15

IR (neat): 2972, 1746, 1725, 1655, 1190, 1024 cm^{-1}

diethyl 1-benzyl-3,4-dihydroxy-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 110
**333.34 g/mol****C₁₇H₁₉NO₆**

A suspension of diethyl oxalate (3.8 mL, 26.1 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil, 2.2 g, 52.2 mmol) under argon atmosphere in THF (17 mL) was heated to reflux. To this solution was added dropwise a solution of **109** (3.7 g, 13.1 mmol) in THF (32 mL) under reflux. After being refluxed for an additional 3h, the reaction mixture was cooled to rt, quenched with acetic acid (3 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was poured into ice-cold water and the suspension was acidified with 2M aqueous HCl to pH 3. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure. Recrystallization from MeOH gave **110** as a beige powder (2.7 g, 62%).

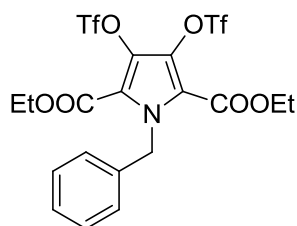
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.91 (s, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 162.3 (2C), 139.7 (2C), 139.2 (2C), 128.4 (2CH), 126.9 (CH), 125.5 (2CH), 110.8 (C), 61.0 (2CH₂), 49.2 (CH₂), 14.0 (2CH₃).

MS (ESI): C₁₇H₂₀NO₆ [M+H] *m/z* 334.13

IR (neat): 3356, 2924, 1648, 1444, 1283, 1153, 1010 cm⁻¹

m.p. (MeOH) 141.5 °C

diethyl 1-benzyl-3,4-bis(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 111
**597.46 g/mol****C₁₉H₁₇F₆NO₁₀S₂**

Trifluoromethanesulfonic anhydride (3.0 mL, 17.1 mmol) was added to a solution of **110** (66.6 mg, 0.2 mmol) in pyridine (318 μ L) at -15 °C. After being stirred for 1 h at this temperature, the reaction mixture was quenched with water at the same temperature and allowed to warm to rt. The product was extracted with MTBE and the extracts were washed successively with 3 M aqueous HCl, water and brine and dried over MgSO₄. Solvent was removed by evaporation. Recrystallization from methanol gave **111** as a yellow powder (3.1 g, 68%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 157.6 (2C), 136.2 (C), 128.1 (CH), 128.7 (2CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 118.5 (q, *J* = 314.2 Hz, 2C), 117.9 (2C), 116.4 (2C), 62.2 (2CH₂), 49.7 (CH₂), 13.9 (2CH₃).

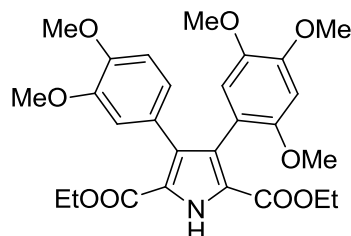
MS (ESI): C₁₉H₁₆F₆NO₁₀S₂ [M-H] *m/z* 596.01

IR (neat): 2923, 1733, 1205, 1130 cm⁻¹

m.p. (methanol) 80.8 °C

 Molecules prepared in *chapter IV*

diethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate **131 b**



513.54 g/mol

C₂₇H₃₁NO₉

131 b was obtained following *Procedure D* by reacting diethyl 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate¹¹⁷ (67.1 mg, 0.18 mmol) with 2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (135.7 mg, 0.6 mmol) and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (33.3 mg, 0.18 mmol), sodium carbonate (153.0 mg, 1.4 mmol), potassium chloride (40.0 mg, 0.5 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (21.0 mg, 10 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 3h. After extraction, purification of the crude material by column chromatography using silica gel and a mixture of 60% EtOAc in heptane afforded **131 b** (32.0 mg, 34%).

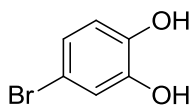
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 9.80 (bs, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.4 (2C), 151.7 (C), 149.2 (C), 147.8 (C), 147.6 (C), 142.5 (C), 131.7 (C), 127.1 (C), 126.0 (C), 122.4 (C), 121.1 (C), 123.0 (CH), 116.0 (CH), 113.8 (CH), 110.0 (CH), 97.2 (CH), 60.8 (CH₂), 60.7 (CH₂), 56.5 (CH₃), 56.2 (CH₃), 56.0 (CH₃), 55.7 (CH₃), 55.6 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

MS (ESI): C₂₇H₃₁NO₉Na [M+Na] m/z 536.19.

IR (neat): 3271, 1699, 1235, 1206, 1028 cm⁻¹

¹¹⁷ This compound was prepared according to the procedure described by Furstner, reference [70] chapter III page 69.

4-bromobenzene-1,2-diol 133⁸⁶**189.01 g/mol****C₆H₅BrO₂**

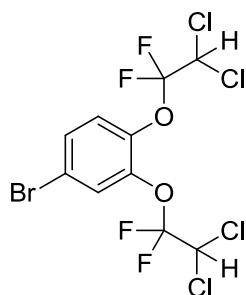
To a solution of catechol 132 (500.0 mg, 4.5 mmol) in acetonitrile (5 mL) at -30°C was added dropwise tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (618.0 µL, 4.5 mmol) and *N*-bromosuccinimide (849.0 mg, 4.8 mmol). The solution was then stirred at rt for 24h, quenched with water and extracted with MTBE. Combined extracts were washed with saturated aqueous NaHSO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using 40% of AcOEt in heptane afforded 133 (500.0 mg, 58%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.20-6.53 (m, 3H), 5.27 (bs, 2H).

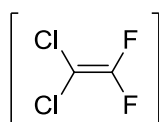
¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 149.4 (C), 147.1 (C), 125.5 (CH), 122.3 (CH), 120.2 (CH), 116.2 (C).

HRMS (ESI): calc. for C₆H₄⁷⁹BrO₂ [M-H] m/z 186.9395, found m/z 186.9386..

IR (neat): 3353, 2930, 1598, 1495, 1427, 1240, 1235, 1174, 1104, 882 cm⁻¹

4-bromo-1,2-bis(2,2-trichloro-1,1-difluoroethoxy)benzene 135 a**454.85 g/mol****C₁₀H₅BrCl₄F₄O₂**

This experience has been carried out in cold room maintained at 5°C. In a first part 135 has to be prepared and directly use in the step to form 135 a.

1,1-dichloro-2,2-difluoroethene 135⁸⁷**132.92 g/mol****C₂Cl₂F₂**

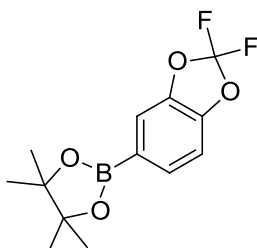
To a suspension of zinc (1.0 g, 15.2 mmol) and dried zinc chloride (5.0 mg, 0.04 mmol) in MeOH (2 mL) warmed at 60°C was added 1,1,1-trichloro-2-chloro-2,2-difluoroethane 134 (4.6 g, 15.2 mmol) diluted in MeOH (4 mL). The solution is stirred and the just formed desired compound 135 is simultaneously distilled and condensed with a CO₂ refrigerant apparatus. The resulting condensed compound 135 has to be collected in a round bottom flask at -78°C (T_{eb} = 18°C).

4-bromo-1,2-bis(2,2,2-trichloro-1,1-difluoroethoxy)benzene 135 a

To a solution of 133 (100.0 mg, 0.5 mmol) in DCM (0.75 mL) were added water (1.5 mL), an aqueous KOH solution (4M, 0.75 mL, 3.0 mmol), tetrabutylammonium hydroxide (500.0 µL, 3.25 mmol) and 135. The mixture was stirred at 5°C for 5 days. Then the reaction was quenched with water and extracted with MTBE, DCM and AcOEt. Combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Quick purification by chromatography on silica gel using 10% of AcOEt in heptane afforded 135 a.

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.58 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.00-5.93 (m, 2H).

The unstability of this compound has not allowed us to dertermine the yield and to realize further analyses.

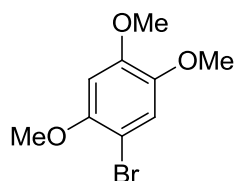
2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 137⁹⁰**284.06 g/mol****C₁₃H₁₅BF₂O₄**

To a solution of 5-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxole (201.0 mg, 0.9 mmol) in dioxane (5 mL) was added NEt₃ (0.35 mL, 2.6 mmol), Pd(OAc)₂ (19.1 mg, 0.1 mmol) and PCy₂(o-biph) (30.0 mg, 0.1 mmol). The mixture was degassed with argon and stirred before pinacolborane (0.25 mL, 1.7 mmol) was added and heated at 80°C. After 1h, the mixture was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica of the crude material, using a mixture of heptane/EtOAc (80/20), afforded **137** (30.0 mg, 12%).⁹⁰

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.58 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H).

MS (ESI): C₁₃H₁₆BF₂O₄ [M+H] m/z 285.11

1-bromo-2,4,5-trimethoxybenzene **139**



247.09 g/mol

C₉H₁₁BrO₃

Bromine (2.0 mL, 39.0 mmol) was added dropwise to a cold solution of 1,3,4-trimethoxybenzene (4.5 mL, 30.0 mmol) in THF (480.0 mL, C = 0.06 M) at 0 °C. After being stirred at RT, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na₂CO₃. Inorganic salts were removed by filtration and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The product was extracted with MTBE and the extracts were washed successively with aqueous Na₂CO₃, water and brine and dried over MgSO₄. Solvent was removed by evaporation affording a brown oil. The crude reaction product was filtered through a thin pad of silica, washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded impure **139**. Chromatography on neutral alumina using 0% to 10% EtOAc in heptane, afforded **139** as a white solid (7.2 g, 96%).¹¹⁸

¹H NMR (300 MHz, (CD₃Cl₃): (ppm) = 6.99 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

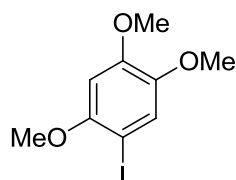
¹¹⁸ Reginald, H. M., Yee-Hing, L., Richard, V. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 25, 4733–4735

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 150.4 (C), 149.2 (C), 143.9 (C), 116.6 (CH), 101.2 (C), 99.0 (CH), 57.3 (CH_3), 56.8 (CH_3), 56.4 (CH_3).

HRMS (ESI): calc. for $\text{C}_9\text{H}_{12}^{79}\text{BrO}_3$ [M+H] m/z 247.02, found $\text{C}_9\text{H}_{12}^{81}\text{BrO}_3$ [M+H] m/z 249.01

IR (neat): 2998, 2937, 2840, 1502, 1435, 1377, 1200, 1166, 1024, 798 cm^{-1}

1-iodo-2,4,5-trimethoxybenzene 140



294.09 g/mol

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_3$

Trifluoroacetic acid (150.0 μL , 2.0 mmol) was added dropwise to a solution of *N*-iodosuccinimide (1.7 g, 7.4 mmol) in MeCN (30.0 mL, $C = 0.22$ M) at RT. Then, 1,3,4-trimethoxybenzene (1.0 mL, 6.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 30min. The crude reaction mixture was diluted with EtOAc, washed successively with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, water and brine and dried over MgSO_4 . Solvent was removed by evaporation affording **140** (2.0 g, 100%) which could be used without further purification.¹¹⁹

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.18 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

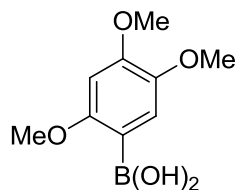
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 153.2 (C), 150.4 (C), 144.4 (C), 122.0 (CH), 98.0 (CH), 73.2 (C), 57.5 (CH_3), 56.9 (CH_3), 56.3 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{IO}_3$ [M+H] m/z 295.01

IR (neat): 3003, 2962, 2927, 2835, 1504, 1373, 1266, 1201, 1163, 1021, 793 cm^{-1}

¹¹⁹ Castanet, A.-S., Colobert, F., Broutin, P.-E. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 5047–5048.

2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid **141**



212.01 g/mol

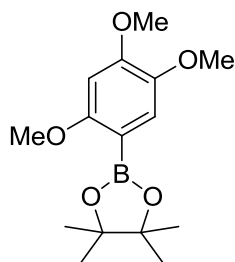
C₉H₁₃BO₅

To a solution of 1-bromo-2,4,5-trimethoxybenzene **139** (860.0 mg, 3.5 mmol) in degassed THF (8 mL) at -78°C was added *n*-BuLi 1.6M in THF (2.4 mL, 3.8 mmol). The mixture was stirred at -78°C during 30min then B(OMe)₃ (0.43 mL, 3.8 mmol) was slowly added at this temperature. After 1h, the solution was allowed to warm at rt and quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The crude product was then extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **141** (742.0 mg, 100%).¹²⁰

¹H NMR (300 MHz, (CD₃Cl₃): (ppm) = 7.34 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.91 (bs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

The sensitivity of this compound did not allow us to realize further analysis before degradation.

2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid pinacol ester **143**



294.15g/mol

C₁₅H₂₃BO₅

143 was obtained following the *Procedure C* by reacting 1-iodo-2,4,5-trimethoxybenzene (588.0 mg, 2.0 mmol) with bis(pinacolato)diboron (1.3 g, 5.0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140.0 mg, 10 mol%),

¹²⁰ This reaction has succeeded only once and could never be reproduced.

dppf (111.0 mg, 10 mol%) and potassium acetate (589.0 mg, 6.0 mmol) in degassed DMF (30.0 mL, C = 0.07 M). The mixture was then cooled to rt, filtered through a thin pad of silica, which was washed with ethyl acetate and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Quick chromatography on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **143** as a white powder (347.0 mg, 59%).

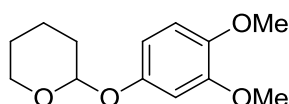
¹H NMR (300 MHz, (CD₃Cl₃): (ppm) = 7.17 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃Cl₃): (ppm) = 160.4 (C), 152.6 (C), 143.1 (C), 119.1 (CH), 97.7 (CH), 83.4 (2C), 57.6 (CH₃), 56.6 (CH₃), 56.0 (CH₃), 25.0 (4CH₃), 24.8 (C).

MS (ESI): C₁₅H₂₄BO₅ [M+H] m/z 295.14

IR (neat): 2989, 2950, 2927, 1605, 1511, 1404, 1342, 1201, 1143, 1034 cm⁻¹

2-(3,4-dimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran 151⁹⁷



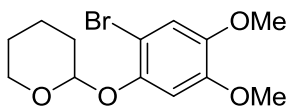
238.28 g/mol

C₁₃H₁₈O₄

151 was obtained by reacting 3,4-dimethoxyphenol (500.0 mg, 3.2 mmol) in methylene chloride (2.5 mL) with dihydropyran (890 μL, 9.6 mmol) in the presence of pyridinium para-toluenesulfonate (82 mg, 0.32 mmol) at rt during 4h. The resulting mixture was then extracted with methylene chloride, washed with saturated aqueous Na₂CO₃, water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel of the crude material using heptane with 10% of AcOEt afforded **151** as an incolor oil (679.0 mg, 89%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 5.33 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H), 1.80-1.44 (m, 7H).

2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran 153⁹⁷



317.18 g/mol

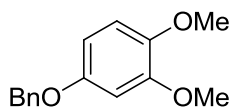
 $C_{13}H_{17}BrO_4$

153 was obtained by reacting 2-(3,4-dimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran **151** (300.0 mg, 1.3 mmol) in methylene chloride (7 mL) with *N*-bromosuccinimide (320.0 mg, 1.8 mmol) in the presence of sodium carbonate (1.1 g, 10.0 mmol) at rt overnight. The mixture was diluted with AcOEt and extracted, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was finally filtered on neutral alumina and washed with methylene chloride to afford **153** (326.0 mg, 82%).

1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.01 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.37 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.17-1.69 (m, 7H).

MS (ESI): $C_{13}H_{18}^{79}BrO_4$ [M+H] m/z 317.03

1-(benzyloxy)-3,4-dimethoxybenzene 156⁹⁸



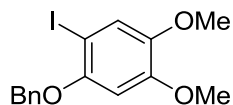
244.29 g/mol

 $C_{15}H_{16}O_3$

156 was obtained by reacting 3,4-dimethoxyphenol (1.1 g, 7.2 mmol) in acetone (24 mL) with benzylbromide (942 μ L, 7.9 mmol) in the presence of potassium carbonate (1.1 g, 7.9 mmol) at rt during 24h. The resulting mixture was then extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel of the crude material using heptane with 30% of AcOEt afforded **156** as a white solid (1.5 g, 87%).

1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.48-7.33 (m, 5H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

MS (ESI): $C_{15}H_{17}O_3$ [M-H] m/z 245.31

1-(benzyloxy)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzene 157⁹⁸


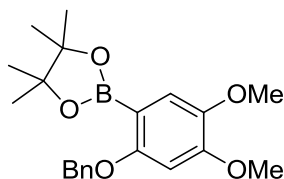
370.18 g/mol

 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IO}_3$

157 was obtained by reacting 1-(benzyloxy)-4,5-dimethoxybenzene **156** (1.5 g, 6.2 mmol) in methylene chloride (10 mL) with *N*-iodosuccinimide (1.5 g, 6.8 mmol) in the presence of trifluoromethylacetic acid (123.0 μL , 1.6 mmol) at rt during 2h. Direct chromatography on silica gel of the mixture using heptane with 10% of AcOEt afforded **157** (2.2 g, 100%).

¹H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{IO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 392.99

2-(2-(benzyloxy)-4,5-dimethoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 158⁹⁸


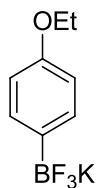
370.25 g/mol

 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BO}_5$

158 was obtained following **Procedure C** by reacting 1-(benzyloxy)-2-iodo-4,5-dimethoxybenzene **157** (370.0 mg, 1.0 mmol) with bispinacolborane (280.0 mg, 1.1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0.05 mmol, 3 mol%), dppf (28 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) in DMF (5 mL). After 24 h at 80°C, the crude was filtered on silica and washed with EtOAc. Chromatography on silica of the crude material, using a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2), afforded **158** (148.0 mg, 40%).

¹H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 371.23

potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate 165**228.03 g/mol****C₈H₉BF₃KO**

Following **Procedure A**, 4-ethoxyphenylboronic acid (1.0 g, 6.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF₂ (1.6 g, 19.8 mmol). Treatment afforded **165** as a white solid (1.3 g, 92%)

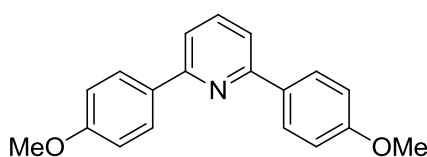
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 156.9 (C), 140.7 (C), 132.7 (2CH), 112.9 (2CH), 62.8 (CH₂), 15.3 (CH₃).

MS (ESI): C₈H₉BF₃KONa [M+Na] *m/z* = 251.03

IR (neat): 2984, 2912, 2879, 1698, 1600, 1200, 1176, 953 cm⁻¹

m.p. (acetone) 324.1 °C

2,6-bis-(4-methoxyphenyl)pyridine 168**291.34 g/mol****C₁₉H₁₇NO₂**

Symmetrical 2,6-bis-(4-methoxyphenyl)pyridine **168** was prepared following a classical Suzuki-Miyaura coupling procedure with an excess of trifluoroborate to allow a complete characterization.

168 was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (138.0 mg, 0.6 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and

evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **168** (52.0 mg, 89%).

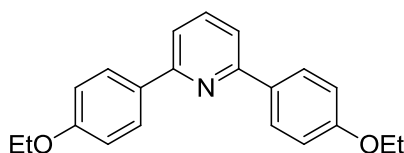
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.86 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 160.5 (2C), 156.3 (2C), 137.4 (CH), 132.1 (2C), 128.3 (4CH), 117.3 (2CH), 114.0 (4CH), 55.4 (2CH₃).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 292.1338, found m/z 292.1348.

IR (neat): 3073, 2960, 2840, 1606, 1512, 1241, 1020 cm^{-1}

2,6-bis(4-ethoxyphenyl)pyridine **169**



319.40 g/mol

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Symmetrical 2,6-bis-(4-methoxyphenyl)pyridine **169** was prepared following a classical Suzuki-Miyaura coupling procedure with an excess of trifluoroborate to allow a complete characterization.

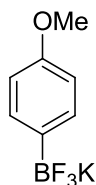
169 was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (138.0 mg, 0.6 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **168** (56.0 mg, 97%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.75 (dd, J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.8 (2C), 156.4 (2C), 137.3 (CH), 132.1 (2C), 28.2 (4CH), 117.1 (2CH), 114.6 (4CH), 63.6 (2CH₂, OEt), 14.9 (2CH₃, OEt).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 320.1651, found m/z 320.1651.

IR (neat): 2983, 2930, 1607, 1512, 1449, 1249, 1118, 1049 cm^{-1}

potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate 170 a**214.03 g/mol****C₇H₇BF₃KO**

Following **Procedure A**, 4-methoxyphenylboronic acid (1.0 g, 6.6 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF₂ (1.7 g, 21.7 mmol). Treatment afforded **170 a** as a white solid (0.9 g, 65%)

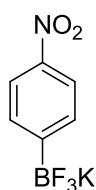
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 157.9 (C), 141.5 (C), 132.8 (2CH), 112.6 (2CH), 55.1 (CH₃).

MS (ESI): C₇H₆BF₃KO [M-H] *m/z* = 213.07.

IR (neat): 2955, 1604, 968, 951, 828 cm⁻¹

m.p. (acetone) 293.2 °C

potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate 170 b**228.99 g/mol****C₆H₄BF₃KNO₂**

Following **Procedure A**, 4-nitrophenylboronic acid (0.5 g, 3.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF₂ (781.0 mg, 10.0 mmol). Treatment afforded **170 b** as a white solid (618.0 mg, 90%)

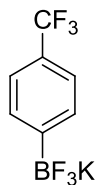
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 163.4 (C), 148.2 (C), 133.2 (2CH), 121.9 (2CH).

MS (ESI): C₆H₅BF₃KNO₂ [M+H] *m/z* 229.97.

IR (neat): 3050, 1512, 1356, 1201, 974, 950 cm^{-1}

potassium 4-trifluoromethylphenyltrifluoroborate 170 c



252.01 g/mol

$\text{C}_7\text{H}_4\text{BF}_6\text{K}$

Following **Procedure A**, 4-trifluoromethylphenylboronic acid (189.0 mg, 1.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (258.0 mg, 3.3 mmol). Treatment afforded **170 d** as a white solid (184.0 mg, 73%)

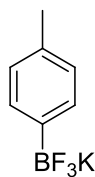
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 156.1 (C), 131.2 (q, J = 31.9 Hz, C), 125.7 (q, J = 4.0 Hz, 2CH), 124.9 (2CH), 123.7 (q, J = 272.0 Hz, CF_3).

MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_3\text{BF}_6\text{K}$ [M-H] m/z 250.99.

IR (neat): 2936, 1612, 1215, 1108, 969, 925, 828 cm^{-1}

potassium 4-methylphenyltrifluoroborate 170 d



198.02 g/mol

$\text{C}_7\text{H}_7\text{BF}_3\text{K}$

Following **Procedure A**, 4-methylphenylboronic acid (136.0 mg, 1.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (258.0 mg, 3.3 mmol). Treatment afforded **170 d** as a white solid (111.0 mg, 82%)

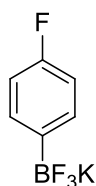
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 142.5 (C), 133.2 (C), 129.6 (2CH), 117.5 (2CH), 21.5 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_6\text{BF}_3\text{K}$ [M-H] m/z 196.97.

IR (neat): 3016, 2924, 1612, 1231, 1198, 969, 925 cm^{-1}

potassium 4-fluorophenyltrifluoroborate [170 e](#)



202.00 g/mol

$\text{C}_6\text{H}_4\text{BF}_4\text{K}$

Following **Procedure A**, 4-fluorophenylboronic acid (140.0 mg, 1.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (258.0 mg, 3.3 mmol). Treatment afforded [170 e](#) as a white solid (158.0 mg, 78%)

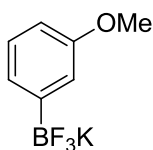
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 156.5 (d, J = 73.0 Hz C), 135.8 (d, J = 2.8 Hz, C), 128.7 (d, J = 7.9 Hz, 2CH), 116.1 (d, J = 18.1 Hz, 2CH).

MS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_4\text{BF}_4$ [M-K] m/z 162.90.

IR (neat): 3016, 2924, 1612, 1231, 1198, 969, 925 cm^{-1}

potassium 3-methoxyphenyltrifluoroborate [170 f](#)



214.02 g/mol

$\text{C}_7\text{H}_7\text{BF}_3\text{KO}$

Following **Procedure A**, 3-methoxyphenylboronic acid (152.0 mg, 1.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF₂ (258.0 mg, 3.3 mmol). Treatment afforded **170 f** as a white solid (184.0 mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.10-7.30 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (ddd, *J* = 7.8 Hz, 2.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 127.9 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH), 117.6 (2C), 111.5 (CH), 54.9 (CH₃).

MS (ESI): C₇H₆BF₃KO [M-H] *m/z* 213.07.

IR (neat): 3040, 2968, 2837, 1417, 1444, 943 cm⁻¹

potassium 2-fluorophenyltrifluoroborate 170 g



202.00 g/mol

C₆H₄BF₄K

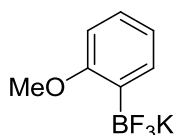
Following **Procedure A**, 2-fluorophenylboronic acid (140.0 mg, 1.0 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF₂ (258.0 mg, 3.3 mmol). Treatment afforded **170 g** as a white solid (147.0 mg, 73%)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.96 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 162.2 (d, *J* = 86.2 Hz C), 142.8 (d, *J* = 1.7 Hz, C), 127.7 (d, *J* = 10.2 Hz, CH), 124.3 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 116.1 (d, *J* = 6.8 Hz, CH), 115.7 (d, *J* = 6.8 Hz, CH).

MS (ESI): C₆H₄BF₄ [M-K] *m/z* 162.90.

IR (neat): 3012, 2887, 2834, 1610, 1284, 1100, 925, 877 cm⁻¹

potassium 2-methoxyphenyltrifluoroborate **170 h**

214.03 g/mol

 $C_7H_7BF_3KO$

Following **Procedure A**, 2-methoxyphenylboronic acid (1.0 g, 6.6 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (1.7 g, 21.7 mmol). Treatment afforded **170 h** as a white solid (0.9 g, 63%)

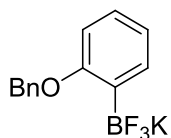
1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): (ppm) = 7.71-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): (ppm) = 142.6 (C), 133.6 (C), 127.1 (CH), 119.6 (CH), 110.1 (2CH), 55.2 (CH_3).

MS (ESI): $C_7H_7BF_3KONa$ $[M+Na]$ m/z = 237.01.

IR (neat): 2846, 1434, 1215, 1199, 959, 920, 757 cm^{-1}

m.p. (acetone) 288.0 °C

potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate **170 i**

290.13 g/mol

 $C_{13}H_{11}BF_3KO$

Following **Procedure A**, 2-benzyloxyphenylboronic acid (1.0 g, 5.5 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (1.4 g, 18.2 mmol). Treatment afforded **170 i** as a white solid (875.0 mg, 67%)

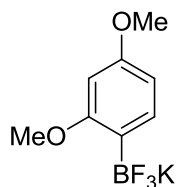
1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2CO$): (ppm) = 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.80 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(CD_3)_2CO$): (ppm) = 161.2 (C), 136.2 (C), 134.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (2CH), 128.2 (CH), 127.1 (2CH), 124.7 (C), 121.2 (CH), 114.9 (CH), 82.6 (CH_2).

MS (ESI): $C_{13}H_{13}O_2BF_3K$ $[M+H_2O]$ m/z 308.06.

IR (neat): 3050, 2945, 2938; 1617, 1297, 1256, 1150, 878 cm^{-1}

potassium 2,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate 170 j



244.06 g/mol

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BF}_3\text{KO}_2$

Following **Procedure A**, 2,4-dimethoxyphenylboronic acid (91.0 mg, 0.5 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (127.0 mg, 1.6 mmol). Treatment afforded **170 j** as a white solid (32.0 mg, 30%).

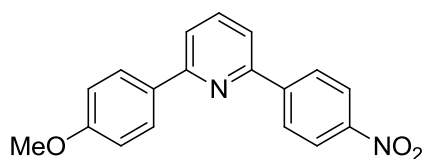
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): (ppm) = 160.2 (C), 158.7 (C), 134.7 (CH), 120.2 (C), 110.9 (CH), 110.6 (CH), 56.2 (CH_3), 53.9 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_9\text{BF}_3\text{O}_2$ [M-K] m/z 204.99.

IR (neat): 3043, 2837, 1710, 1687, 1512, 1417, 1111, 901, 812 cm^{-1}

2-(4-nitrophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine 172 a



306.32 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

172 c was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (59.0 mg, 0.25 mmol) with potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (107.0 mg, 0.5 mmol) and 4-nitrophenylboronic acid (84.0 mg, 0.5 mmol), sodium carbonate (424.0 mg, 4 mmol), potassium chloride (19.0 mg, 0.25 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.9 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (2.8/0.7 mL) and degassed water (1.3 mL). After filtration on silica and

evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 10% EtOAc in heptane afforded **172 c** as a white powder (10.01 mg, 66%).

172 c was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (118.0 mg, 0.5 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (114.0 mg, 0.5 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (76.0 mg, 0.5 mmol), sodium carbonate (424.0 mg, 4 mmol), potassium chloride (19.0 mg, 0.25 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.9 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (2.8/0.7 mL) and degassed water (1.3 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 10% EtOAc in heptane afforded **172 c** as a white powder (10.03 mg, 68%).

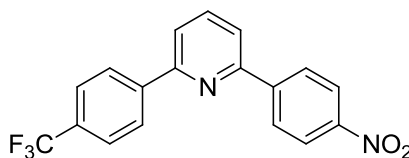
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.34-8.21 (m, 4H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 161.0 (C), 157.3 (C), 154.3 (C), 148.3 (C), 145.6 (C), 138.0 (C), 131.7 (CH), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 124.1 (2CH), 119.5 (CH), 118.8 (CH), 114.4 (2CH), 55.6 (CH₃).

HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₁₅N₂O₃ [M+H] m/z 307.1083, found m/z 307.1097.

IR (neat): 2957, 2919, 1532, 1451, 1344 cm⁻¹

2-(4-nitrophenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine **172 b**



344.29 g/mol

C₁₈H₁₁F₃N₂O₂

x was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (59.0 mg, 0.25 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (57.0 mg, 0.25 mmol) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (47.0 mg, 0.25 mmol), sodium carbonate (212.0 mg, 2.00 mmol), potassium chloride (10.0 mg, 0.13 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.5 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane afforded **172 b** (44.0 mg, 51%).

x was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (47.0 mg, 0.20 mmol) with potassium 4-(trifluoromethyl)phenyltrifluoroborate (50.0 mg, 0.20 mmol) and 4-nitrophenylboronic acid (33.0 mg, 0.20 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.60 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.10 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg,

0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane afforded **172 b** (34.0 mg, 49%).

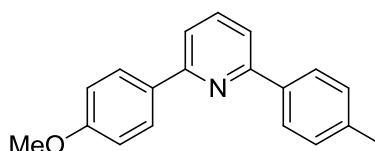
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 156.1 (C), 154.9 (C), 148.5 (C), 145.2 (C), 142.3 (C), 138.4 (CH), 131.4 (q, *J* = 32.2 Hz, C), 127.9 (2CH), 127.5 (2CH), 126.0 (q, *J* = 3.9 Hz, 2CH), 124.3 (q, *J* = 272.5 Hz, CF₃), 124.2 (2CH), 120.6 (CH), 120.4 (CH).

MS (ESI): C₁₈H₁₂F₃N₂O₂ [M+H] m/z 345.09.

IR (neat): 3085, 2962, 2851, 1579, 1514, 1453, 1312, 1104 cm⁻¹

2-(4-methoxyphenyl)-6-(4-methylphenyl)pyridine **172 c**



275.34 g/mol

C₁₉H₁₇NO

172 c was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (59.0 mg, 0.25 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (48.0 mg, 0.25 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (38.0 mg, 0.25 mmol), sodium carbonate (212.0 mg, 2.0 mmol), potassium chloride (10.0 mg, 0.13 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.5 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 40% CH₂Cl₂ in heptane afforded a mixture of **172 c** and **173 c** as a powder (43.0 mg, respectively 37% and 26% by NMR) and **174 c** (12.0 mg, 17%).

172 c was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (59.0 mg, 0.25 mmol) with potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (54.0 mg, 0.25 mmol), 4-methylphenylboronic acid (34.0 mg, 0.25 mmol), sodium carbonate (212.0 mg, 2.0 mmol), potassium chloride (10.0 mg, 0.13 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.5 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35 mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 2.5% EtOAc in heptane afforded a mixture of **172 c** and **175** (49.0 mg, respectively 36% and 35% by NMR) and **173 c** (17.0 mg, 24%). Purification of an aliquot of the mixture allowed characterization of **172 c**.

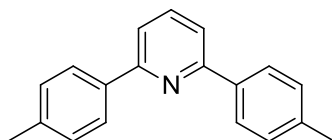
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 160.6 (C), 156.9 (C), 156.6 (C), 139.0 (C), 137.5 (CH), 137.0 (C), 132.5 (C), 129.6 (2CH), 128.4 (2CH), 127.0 (2CH), 117.8 (CH), 117.7 (CH), 114.2 (2CH), 55.6 (CH_3), 21.5 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 276.14.

IR (neat): 2974, 2913, 1608, 1510, 1440, 1235 cm^{-1}

2,6-di-p-tolylpyridine 174c



259.34 g/mol

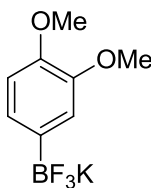
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.35 (s, 6H).

MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 260.14.

IR (neat): 2920, 2852, 1614, 1588, 1469 cm^{-1}

potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate 176



244.03 g/mol

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BF}_3\text{KO}_2$

Following **Procedure A**, 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (1.0 g, 5.5 mmol) in MeOH, was reacted with aqueous KHF_2 (1.4 g, 18.2 mmol). Treatment afforded **176** as a white solid (875.0 mg, 67%)

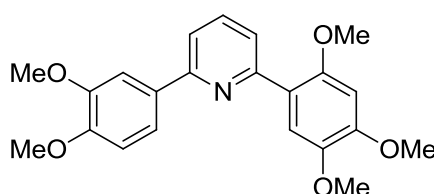
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 7.06 (s, 1H), 7.0 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): (ppm) = 143.2 (C), 131.8 (C), 129.2 (C), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 119.8 (CH), 55.6 (CH₃), 55.3 (CH₃).

HRMS (ESI): calcd. for C₈H₉O₂BF₃ [M-K] *m/z* 205.0648, found *m/z* 205.0645.

IR (neat): 3055, 2947, 2838; 1517, 1397, 1256, 1250, 944 cm⁻¹

2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2,4,5-trimethoxyphenyl)pyridine 177



381.42 g/mol

C₂₂H₂₃NO₅

177 was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (47.0 mg, 0.2 mmol) with 3,4-dimethoxyphenylboronic acid (36.0 mg, 0.2 mmol), 2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid pinacol ester (59.0 mg, 0.2 mmol), in sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (7 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (0.6/0.15 mL) and degassed water (0.3 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded 177 (38.0 mg, 50%) as well as 178 (23%) and 179 (15%).

177 was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (47.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate (49.0 mg, 0.2 mmol), 2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid pinacol ester (59.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (7 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (0.6/0.15 mL) and degassed water (0.3 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded 177 (39.0 mg, 51%) as well as 178 (14%) and 179 (9%).

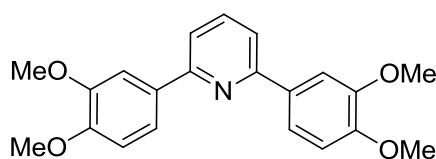
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.85 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 152.2 (2C), 151.2 (2C), 149.1 (C), 149.0 (C), 140.8 (C), 136.5 (CH), 125.0 (C), 122.6 (CH), 119.3 (CH), 117.1 (CH), 114.1 (CH), 111.1 (CH), 110.0 (CH), 106.4 (C), 98.3 (CH), 56.9 (CH_3), 56.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 56.0 (CH_3), 55.8 (CH_3).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]$ m/z 382.1654, found m/z 382.1646.

IR (neat): 2997, 2927, 2837, 1562, 1514, 1458, 1437, 1388, 1266, 1210, 1168, 1027 cm^{-1}

2,6-bis(3,4-dimethoxyphenyl)pyridine 178



351.40 g/mol

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

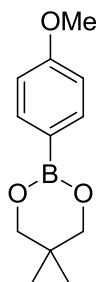
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.94 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 156.4 (2C), 150.3 (2C), 149.4 (2C), 137.7 (CH), 132.4 (2C), 119.8 (2CH), 117.8 (2CH), 111.3 (2CH), 110.4 (2CH), 56.2 (2 CH_3 , OMe), 56.1 (2 CH_3 , OMe).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]$ m/z 352.1549, found m/z 352.1565.

IR (neat): 2958, 2923, 2836, 1563, 1514, 1437, 1259, 1018 cm^{-1}

2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane 186¹²¹



220.07 g/mol

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BO}_3$

186 was obtained following **Procedure B** by reacting 4-methoxyphenylboronic acid (1.0 g, 6.6 mmol) with 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (687.0 mg 6.6 mmol) in a mixture of THF (21 mL) and

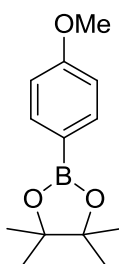
¹²¹ De Filippis, A., Morin, C., Thimon, C. *Synthetic Communications* **2002**, 32, 2669–2676.

toluene (21 mL) ($C = 0.16$ M). The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and this sequence (solubilisation, evaporation) was repeated thrice to afford the desired product **186** as white solid (1.6 g, 100%) which could be used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 243.12.

4-methoxyphenylboronic acid pinacol ester **186 a**¹²¹



234.10 g/mol

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BO}_3$

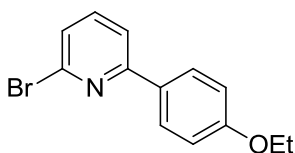
186 a was obtained following **Procedure B** by reacting 4-methoxyphenylboronic acid (1.0 g, 6.6 mmol) with pinacol (779.0 mg, 6.6 mmol) in a mixture of THF (21mL) and toluene (21mL) ($C = 0.16$ M). The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and this sequence (solubilisation, evaporation) was repeated thrice to afford the desired product **186 a** as an incolor oil (1.5 g, 97%) which could be used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 161.1 (C), 136.9 (2CH), 112.9 (2CH), 83.8 (2C), 56.5 (CH_3), 25.1 (4 CH_3), 24.8 (C).

MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 257.15.

IR (neat): 2978, 2936, 1604, 1352, 1245, 1141, 1090, 1029 cm^{-1}

2-bromo-6-(4-ethoxyphenyl)pyridine 188**278.14 g/mol****C₁₃H₁₂BrNO**

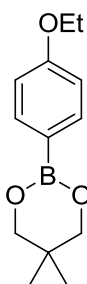
188 was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **188** as a white powder (46.0 mg, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), , 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) =160.5 (C), 158.5 (C), 142.2 (C), 139.1 (CH), 130.2 (C), 128.5 (2CH), 125.6 (CH), 118.3 (CH), 114.8 (2CH), 63.8 (CH₂), 15.0 (CH₃).

MS (ESI): C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO [M+H]⁺ *m/z* 278.01.

IR (neat): 2975, 2926, 1606, 1574, 1547, 1512, 1432, 1421, 1392, 1251, 1115, 1042, 790 cm⁻¹

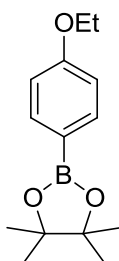
2-(4-ethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane 189¹²¹**234.10 g/mol****C₁₃H₁₉BO₃**

189 was obtained following *Procedure B* by reacting 4-ethoxyphenylboronic acid (1.1 g, 6.6 mmol) with 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (687.0 mg, 6.6 mmol) in a mixture of THF (21 mL) and toluene (21 mL) (C = 0.16 M). The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and this sequence (solubilisation, evaporation) was repeated thrice to afford the desired product **189** as a white solid (1.6 g, 100%) which could be used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H).

MS (ESI): C₁₃H₁₉BO₃Na [M+Na] m/z 257.12.

4-ethoxyphenylboronic acid pinacol ester **189 a¹²¹**



248.13 g/mol

C₁₄H₂₁BO₃

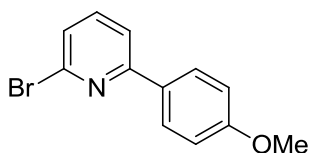
189 a was obtained following *Procedure B* by reacting 4-ethoxyphenylboronic acid (1.1 g, 6.6 mmol) with pinacol (779.0 mg, 6.6 mmol) in a mixture of THF (21 mL) and toluene (21 mL) (C = 0.16 M). The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure and this sequence (solubilisation, evaporation) was repeated thrice to afford the desired product **189 a** as a pale yellow oil (1.6 g, 100%) which could be used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 162.3 (C), 136.7 (2CH), 113.5 (2CH), 83.8 (2C), 60.5 (CH₂), 25.1 (4CH₃), 24.8 (C), 14.2 (CH₃).

MS (ESI): C₁₄H₂₁BO₃Na [M+Na] m/z 271.15.

IR (neat): 2978, 2936, 1604, 1352, 1245, 1141, 1090, 1029 cm⁻¹

2-bromo-6-(4-methoxyphenyl)pyridine 190**264.12 g/mol****C₁₂H₁₀BrNO**

Compound **190** was obtained as a side product following a simultaneous one-pot Suzuki-Miyaura dicoupling reaction.

190 was obtained following **Procedure D** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), 2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (44.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.5 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed *t*-BuOH/H₂O (1/1) (1 mL/1 mL). The reaction was stirred at rt and monitored each 30 min for 6 hours. Direct purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **190** as a white powder (22.0 mg, 42%) and **188** (24.0 mg, 43%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), , 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

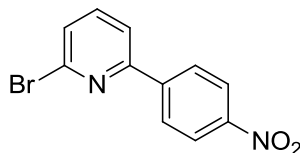
¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) =160.5 (C), 158.5 (C), 142.2 (C), 139.1 (CH), 130.2 (C), 128.5 (2CH), 125.6 (CH), 118.3 (CH), 114.8 (2CH), 63.8 (CH₂), 15.0 (CH₃).

MS (ESI): C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO [M+H]⁺ *m/z* 278.01.

IR (neat): 2975, 2926, 1606, 1574, 1547, 1512, 1432, 1421, 1392, 1251, 1115, 1042, 790 cm⁻¹

Molecules prepared in *chapter V*

2-bromo-6-(4-nitrophenyl)pyridine 224 a



279.09 g/mol

C₁₁H₇BrN₂O₂

224 a was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 a** as a white powder (35.0 mg, 63%).

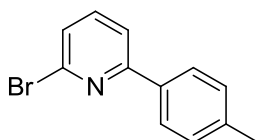
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 156.0 (C), 148.7 (C), 143.6 (C), 142.8 (C), 139.5 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (2CH), 124.2 (2CH), 120.0 (CH).

MS (ESI): = C₁₁H₈⁷⁹BrN₂O₂ [M+H]⁺ *m/z* 278.98.

IR (neat): 3110, 3085, 2962, 1507, 1343, 1259, 1087, 1047, 1012, 790 cm⁻¹

2-bromo-6-(4-tolylphenyl)pyridine 175



248.12 g/mol

C₁₂H₁₀BrN

175 was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg,

0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **175** as a white powder (34.0 mg, 69%).

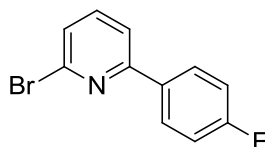
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 158.8 (C), 142.3 (C), 140.0 (C), 139.1 (CH), 135.1 (C), 129.7 (2CH), 127.1 (2CH), 126.1 (CH), 118.1 (CH), 21.5 (CH₃).

MS (ESI): = C₁₂H₁₁⁷⁹BrN [M+H]⁺ *m/z* 248.24.

IR (neat): 3028, 2913, 2855, 1579, 1544, 1512, 1429, 1413, 1124, 790 cm⁻¹

2-bromo-6-(4-fluorophenyl)pyridine **224 b**



252.08 g/mol

C₁₁H₇BrFN

224 b was obtained following **Procedure E** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-fluorophenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 b** as a white powder (35.0 mg, 70%).

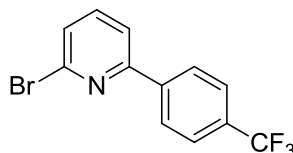
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.96 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 165.7 (C), 160.1 (d, *J* = 356.8 Hz, C), 142.4 (C), 139.3 (CH), 134.0 (d, *J* = 2.9 Hz, C), 129.1 (d, *J* = 8.7 Hz, 2CH), 126.5 (CH), 118.8 (CH), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz, 2CH).

MS (ESI): = $C_{11}H_8^{79}BrFN$ $[M+H]^+$ m/z 251.98.

IR (neat): 3079, 2924, 1596, 1578, 1547, 1508, 1428, 1414, 1386, 1227, 1124, 851, 790 cm^{-1}

2-bromo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine 224 c



302.09 g/mol

$C_{12}H_7BrF_3N$

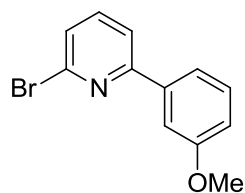
224 c was obtained following **Procedure E** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-trifluoromethylphenyltrifluoroborate (50.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 c** as a white powder (27.0 mg, 45%).

1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 142.7 (C), 141.1 (C), 139.4 (CH), 138.3 (C), 132.2 (q, J = 47.5 Hz, C), 127.6 (CH), 127.5 (2CH), 126.0 (q, J = 3.8 Hz, 2CH), 124.5 (q, J = 270.5 Hz, CF_3), 119.6 (CH).

MS (ESI): = $C_{12}H_8^{79}BrF_3N$ $[M+H]^+$ m/z 301.98.

IR (neat): 3079, 2927, 1575, 1551, 1432, 1312, 1110, 1072, 848, 793, 747 cm^{-1}

2-bromo-6-(3-methoxyphenyl)pyridine 224 d**264.12 g/mol****C₁₂H₁₀BrNO₂**

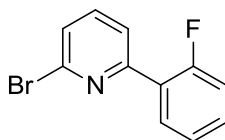
224 d was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 3-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 d** as a white powder (32.0 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.3 (C), 158.6 (C), 142.3 (C), 139.3 (C), 139.2 (CH), 130.0 (CH), 126.7 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 115.8 (CH), 112.5 (CH), 55.6 (CH₃).

MS (ESI): = C₁₂H₁₁⁷⁹BrNO₂ [M+H] m/z 264.00.

IR (neat): 3074, 2934, 2835, 1575, 1549, 1424, 1217, 1123, 1037, 790 cm⁻¹

2-bromo-6-(2-fluorophenyl)pyridine 224 e**252.08 g/mol****C₁₁H₇BrFN**

224 e was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2-fluorophenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 e** as a white powder (27.0 mg, 54%).

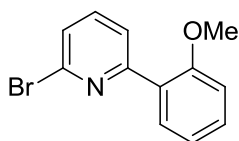
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.01 (td, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 11.6, 7.9, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.7 (d, *J* = 251.1 Hz, C), 154.5 (C), 154.3 (C), 142.1 (C), 138.9 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (d, *J* = 12.1 Hz, CH), 127.0 (CH), 124.8 (d, *J* = 3.1 Hz, CH), 123.4 (d, *J* = 10.4 Hz, CH), 116.4 (d, *J* = 23.0 Hz, CH).

MS (ESI): = C₁₁H₈⁷⁹BrFN [M+H] *m/z* 251.98.

IR (neat): 3075, 2922, 1575, 1547, 1493, 1434, 1393, 1211, 1111, 802, 790 cm⁻¹

2-bromo-6-(2-methoxyphenyl)pyridine **224 f**



264.12 g/mol

C₁₂H₁₀BrNO₂

224 f was obtained following **Procedure E** by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 f** as a white powder (37.0 mg, 70%).

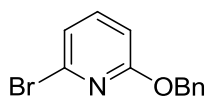
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 157.2 (C), 146.9 (C), 141.6 (C), 138.2 (CH), 131.6 (CH), 130.8 (CH), 127.0 (C), 126.1 (CH), 124.1 (CH), 121.37 (CH), 111.6 (CH), 55.8 (CH_3).

MS (ESI): = $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 264.00.

IR (neat): 2936, 2837, 1573, 1427, 1239, 1124, 1032, 790 cm^{-1}

2-bromo-6-(2-benzyloxyphenyl)pyridine 224 g



264.12 g/mol

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$

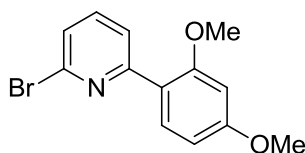
224 g was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2-benzyloxyphenyltrifluoroborate (58.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% DCM in heptane) afforded **224 g** as a white powder (44.0 mg, 65%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.90 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 7H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 157.2 (C), 156.4 (C), 141.6 (C), 138.2 (CH), 137.0 (C), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 128.7 (2CH), 128.1 (CH), 127.3 (2CH), 126.7 (C), 126.1 (CH), 124.2 (CH), 121.7 (CH), 113.3 (CH), 70.9 (CH_2).

MS (ESI): = $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrNONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 285.98.

IR (neat): 2923, 2854, 1600, 1573, 1428, 1391, 1127, 1007, 790 cm^{-1}

2-bromo-6-(2,4-dimethoxyphenyl)pyridine 224 h**294.14 g/mol****C₁₃H₁₂BrNO₂**

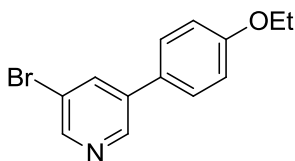
224 h was obtained following *Procedure E* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate (49.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **224 h** as a white powder (28.0 mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 158.4 (C), 150.7 (C), 149.5 (C), 142.2 (C), 139.1 (CH), 130.8 (C), 125.8 (CH), 119.9 (CH), 118.5 (CH), 111.2 (CH), 110.2 (CH), 56.3 (CH₃), 56.2 (CH₃).

MS (ESI): = C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO₂ [M+H] m/z 294.01.

IR (neat): 3001, 2959, 2934, 2835, 1546, 1513, 1420, 1254, 1170, 1022, 790 cm⁻¹

3-bromo-5-(4-ethoxyphenyl)pyridine 226 a**278.14 g/mol****C₁₃H₁₂BrNO**

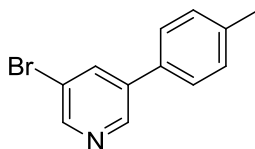
226 a was obtained following *Procedure E* by reacting 3,5-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **226 a** as a white powder (42.0 mg, 76%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 9.07-8.23 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 159.8 (C), 148.7 (C), 146.1 (C), 136.6 (CH), 128.7 (C), 128.5 (3CH), 115.4 (3CH), 63.9 (CH₂), 15.0 (CH₃).

MS (ESI): = C₁₃H₁₃⁷⁹BrNO [M+H] m/z 278.01

IR (neat): 2975, 2926, 1606, 1575, 1547, 1512, 1433, 1421, 1392, 1251, 1115, 1045, 790 cm⁻¹

3-bromo-5-(4-methylphenyl)pyridine 226 b**248.12 g/mol****C₁₂H₁₀BrN**

226 b was obtained following *Procedure E* by reacting 3,5-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed

toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **226 b** as a white powder (37.0 mg, 76%).

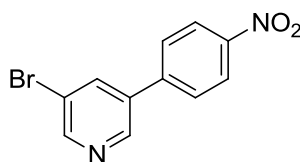
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 149.2 (CH), 146.4 (CH), 139.0 (C), 138.4 (C), 136.8 (CH), 133.6 (C), 130.1 (2CH), 127.2 (2CH), 121.1 (C), 21.4 (CH₃).

MS (ESI): = C₁₂H₁₁⁷⁹BrN [M+H]⁺ *m/z* 248.00

IR (neat): 3024, 2917, 2854, 1739, 1433, 1377, 1218, 1107, 1008, 825 cm⁻¹

3-bromo-5-(4-nitrophenyl)pyridine **226 c**



278.10 g/mol

C₁₁H₇BrN₂O₂

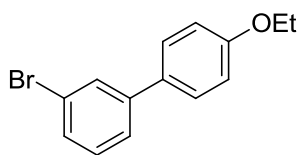
226 c was obtained following **Procedure E** by reacting 3,5-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by flash chromatography on silica gel (0% to 20% EtOAc in heptane) afforded **226 c** as a white powder (31.0 mg, 64%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.77 (dd, *J* = 15.7, 2.0 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 150.4 (CH), 148.4 (C), 145.9 (CH), 142.5 (C), 138.0 (CH), 136.4 (C), 128.4 (2CH), 124.8 (2CH), 121.6 (C).

MS (ESI): = C₁₁H₈⁷⁹BrN₂O₂ [M+H]⁺ *m/z* 278.99

IR (neat): 3109, 3085, 2963, 1511, 1343, 1259, 1089, 1047, 1015, 790 cm⁻¹

1-bromo-3-(4-ethoxyphenyl)benzene 226 d**277.16 g/mol****C₁₄H₁₃BrO**

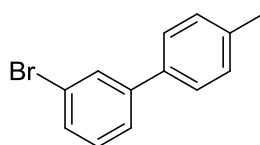
226 d was obtained following *Procedure E* by reacting 1,3-dibromobenzene (24.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 d** as a white powder (45.0 mg, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 159.1 (C), 143.2 (C), 132.2 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (2CH), 125.5 (CH), 123.1 (C), 115.0 (2CH), 63.7 (CH₂), 15.1 (CH₃).

HRMS (APPI): calc. for C₁₄H₁₃⁷⁹BrO [M⁺] *m/z* 276.0150, found *m/z* 276.0166, calc. for C₁₄H₁₃⁸¹BrO [M⁺] *m/z* 278.0129, found *m/z* 278.0147.

IR (neat): 2977, 2929, 1606, 1579, 1469, 1393, 1251, 1188, 1047, 790 cm⁻¹

1-bromo-3-(4-methylphenyl)benzene 226 e**247.13 g/mol****C₁₃H₁₁Br**

226 e was obtained following *Procedure E* by reacting 1,3-dibromobenzene (24.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg,

0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 e** as a white powder (38.0 mg, 77%).

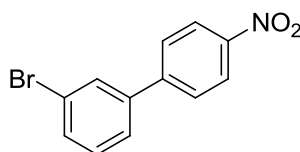
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.69 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 143.5 (C), 138.0 (C), 137.0 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (2CH), 127.1 (2CH), 125.7 (CH), 123.1 (C), 21.3 (CH₃).

HRMS (APPI): calc. for C₁₃H₁₁⁷⁹Br [M⁺] *m/z* 246.0044, found *m/z* 246.0032, calc. for C₁₃H₁₁⁸¹Br [M⁺] *m/z* 248.0024, found *m/z* 248.0013.

IR (neat): 3032, 2857, 1555, 1467, 1450, 1030, 822, 790 cm⁻¹

1-bromo-3-(4-nitrophenyl)benzene **226 f**



278.10 g/mol

C₁₂H₈BrNO₂

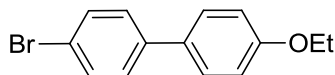
226 f was obtained following *Procedure E* by reacting 1,3-dibromobenzene (24.0 μL, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 f** as a white powder (26.0 mg, 47%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 7.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 146.2 (C), 141.1 (C), 132.1 (CH), 131.6 (C), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 128.1 (2CH), 126.2 (CH), 124.4 (2CH), 123.5 (C).

IR (neat): 2988, 2901, 1511, 1406, 1394, 1343, 1242, 1074, 1056, 854 cm⁻¹

1-bromo-4-(4-ethoxyphenyl)benzene 226 g



277.15 g/mol

C₁₄H₁₃BrO

226 g was obtained following *Procedure E* by reacting 1,4-dibromobenzene (47.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 g** as a white powder (42.0 mg, 76%).

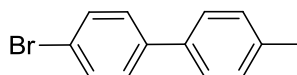
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 158.8 (C), 139.8 (C), 131.8 (2CH), 128.3 (2CH), 128.0 (2CH), 127.7 (C), 120.7 (C), 114.9 (2CH), 63.6 (CH₂), 14.9 (CH₃).

HRMS (APPI): calc. for C₁₄H₁₃⁷⁹BrO [M⁺] *m/z* 276.0150, found *m/z* 276.0134, calc. for C₁₄H₁₃⁸¹BrO [M⁺] *m/z* 278.0129, found *m/z* 278.0115.

IR (neat): 2980, 2929, 1738, 1604, 1475, 1390, 1283, 1248, 1197, 1045, 815, 800 cm⁻¹

1-bromo-4-(4-methylphenyl)benzene 226 h



247.13 g/mol

C₁₃H₁₁Br

226 h was obtained following *Procedure E* by reacting 1,4-dibromobenzene (47.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 h** as a white powder (36.0 mg, 73%).

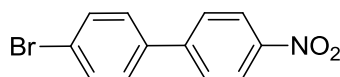
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 137.7 (C), 132.0 (2CH), 129.8 (2CH), 140.3 (C), 129.7 (C), 128.8 (2CH), 127.0 (2CH), 121.4 (C), 21.3 (CH₃),

HRMS (APPI): calc. for C₁₃H₁₁⁷⁹Br [M⁺] *m/z* 246.0044, found *m/z* 246.0064, calc. for C₁₃H₁₁⁸¹Br [M⁺] *m/z* 248.0024, found *m/z* 248.0044.

IR (neat): 3030, 2855, 1555, 1462, 1450, 1025, 821, 790 cm⁻¹

1-bromo-4-(4-nitrophenyl)benzene **226 i**



278.10 g/mol

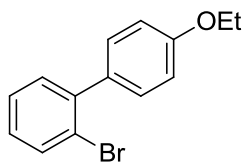
C₁₂H₈BrNO₂

226 i was obtained following *Procedure E* by reacting 1,4-dibromobenzene (47.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 i** as a white powder (30.0 mg, 55%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 153.6 (C), 147.9 (C), 137.5 (C), 132.6 (2CH), 129.1 (2CH), 127.9 (2CH), 124.5 (2CH), 123.7 (C).

IR (neat): 2998, 2951, 1509, 1406, 1394, 1346, 1245, 1074, 1056, 871 cm⁻¹

1-bromo-2-(4-ethoxyphenyl)benzene 226 j**277.16 g/mol****C₁₄H₁₃BrO**

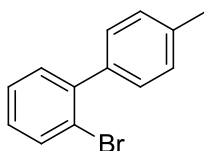
226 j was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-dibromobenzene (24.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (10% EtOAc in heptane) afforded **226 j** as a white powder (41.0 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 158.7 (C), 142.5 (C), 133.6 (C), 133.3 (CH), 131.6 (CH), 130.7 (2CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 123.1 (C), 114.1 (2CH), 63.7 (CH₂), 15.1 (CH₃).

MS (APPI): C₁₄H₁₃⁷⁹BrO [M⁺] *m/z* 276.0

IR (neat): 2971, 2925, 1601, 1570, 1469, 1393, 1251, 1181, 1044, 790 cm⁻¹

1-bromo-2-(4-methylphenyl)benzene 226 k**246.00 g/mol****C₁₃H₁₁Br**

226 k was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-dibromobenzene (24.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (4% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **226 k** as a white powder (20.0 mg, 40%).

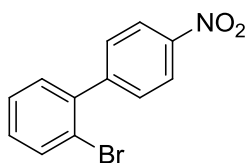
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 142.8 (C), 138.4 (C), 137.6 (C), 133.3 (CH), 131.5 (CH), 129.5 (2CH), 128.9 (2CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 122.9 (C), 21.5 (CH₃).

HRMS (APPI): calc. for C₁₃H₁₁⁷⁸Br [M⁺] *m/z* 246.0044, found *m/z* 246.0036, calc. for C₁₃H₁₁⁸¹Br [M⁺] *m/z* 248.0024, found *m/z* 248.0017.

IR (neat): 3029, 2847, 1551, 1459, 1450, 1025, 817, 790 cm⁻¹

1-bromo-2-(4-nitrophenyl)benzene **226 l**



278.10 g/mol

C₁₂H₈BrNO₂

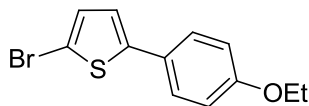
226 l was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-dibromobenzene (24.0 μL, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (10% EtOAc in heptane) afforded **226 l** as a white powder (27.0 mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (dd, (d, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 153.5 (C), 147.5 (C), 140.4 (C), 133.5 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (2CH), 129.9 (CH), 127.7 (CH), 123.3 (2CH), 122.0 (C).

IR (neat): 2985, 2888, 1509, 1401, 1394, 1340, 1242, 1074, 1045, 844 cm^{-1}

2-bromo-5-(4-ethoxyphenyl)thiophene 226 m



283.18 g/mol

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrOS}$

226 m was obtained following *Procedure E* by reacting 2,5-dibromothiophene (23.0 μL , 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (69.0 mg, **0.3 mmol**), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 $^{\circ}\text{C}$ for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (2% MTBE in heptane) afforded **226 m** as a white powder (30.0 mg, 53%).

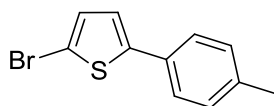
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.1 (C), 146.1 (C), 130.9 (CH), 127.2 (2CH), 126.6 (C), 122.3 (CH), 115.2 (2CH), 110.3 (C), 63.8 (CH_2), 15.0 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{79}\text{BrOS}$ [M^+] m/z 281.9714, found m/z 281.9732, calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{81}\text{BrOS}$ [M^+] m/z 283.9694, found m/z 283.9711.

IR (neat): 2997, 2896, 1618, 1400, 1254, 1164, 1015 cm^{-1}

2-bromo-5-(4-methylphenyl)thiophene 226 n



253.16 g/mol

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrS}$

226 n was obtained following *Procedure E* by reacting 2,5-dibromothiophene (23.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (60.0 mg, **0.3 mmol**), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (100% heptane) afforded **226 n** as a white powder (23.0 mg, 45%).

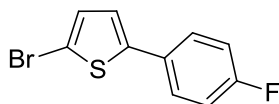
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 146.3 (C), 138.1 (C), 131.1 (C), 130.9 (CH), 129.9 (2CH), 125.7 (2CH), 122.9 (CH), 110.9 (C), 21.4 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrS}$ [M^+] m/z 251.9608, found m/z 251.9637, calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_9^{81}\text{BrS}$ [M^+] m/z 253.9598, found m/z 253.9616.

IR (neat): 2994, 1510, 1441, 1394, 1074, 1045 cm^{-1}

2-bromo-5-(4-fluorophenyl)thiophene **226 p**



257.12 g/mol

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrFS}$

226 p was obtained following *Procedure E* by reacting 2,5-dibromothiophene (23.0 μ L, 0.2 mmol) with potassium 4-fluorophenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 100 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (2% MTBE in heptane) afforded **226 p** as a white powder (23.0 mg, 45%).

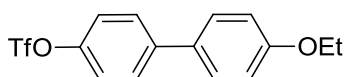
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.60-7.39 (m, 2H), 7.19-6.89 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 162.5 (d, J = 246.5 Hz, C), 145.0 (C), 131.1 (CH), 130.0 (d, J = 3.2 Hz, C), 127.4 (d, J = 8.1 Hz, 2CH), 123.5 (CH), 116.1 (d, J = 21.8 Hz, 2CH), 111.3 (C).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_6^{79}\text{BrFS}$ [M^+] m/z 255.9358, found m/z 255.9386, calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_6^{81}\text{BrFS}$ [M^+] m/z 257.9364, found m/z 257.9337.

IR (neat): 3082, 1613, 1381, 1394, 1170, 1037, 865 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-4-(4-ethoxyphenyl)benzene 228 a



346.32 g/mol

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$

228 a was obtained following *Procedure E* by reacting 1,4-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH_2Cl_2 in heptane) afforded 228 a as a white powder (64.0 mg, 93%).

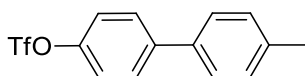
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.3 (C), 148.7 (C), 141.6 (C), 131.8 (C), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 121.8 (2CH), 119.1 (q, J = 321.3 Hz, CF_3), 115.2 (2CH), 63.8 (CH_2), 15.0 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+] m/z 346.0487, found m/z 346.0469.

IR (neat): 2988, 2902, 1604, 1491, 1422, 1394, 1209, 1150, 1044, 817 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-4-(4-methylphenyl)benzene 228 b



316.29 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$

228 b was obtained following *Procedure E* by reacting 1,4-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 40 °C for 6 hours. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **228 b** as a white powder (44.0 mg, 69%).

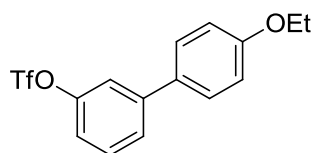
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 148.7 (C), 141.6 (C), 138.0 (C), 136.4 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 127.0 (2CH), 121.6 (2CH), 118.9 (q, *J* = 321.0 Hz, CF₃), 21.1 (CH₃).

HRMS (APPI): calc. for C₁₄H₁₁F₃O₃S [M⁺] *m/z* 316.0381, found *m/z* 316.0369.

IR (neat): 2930, 1493, 1425, 1190, 1050, 810 cm⁻¹

1-trifluoromethanesulfonyl-3-(4-ethoxyphenyl)benzene **228 d**



346.32 g/mol

C₁₅H₁₃F₃O₄S

228 d was obtained following *Procedure E* by reacting 1,3-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **228 d** as a white powder (54.0 mg, 78%).

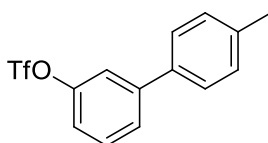
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.58-7.52 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.5 (C), 150.3 (C), 143.8 (C), 131.5 (C), 130.6 (CH), 128.4 (2CH), 126.7 (CH), 119.6 (CH), 119.3 (CH), 119.0 (q, J = 320.3 Hz, CF_3), 115.2 (2CH), 63.8 (CH_2), 15.0 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+] m/z 346.0487, found m/z 346.0481.

IR (neat): 2988, 2902, 1604, 1491, 1422, 1394, 1209, 1150, 1044, 817 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-3-(4-methylphenyl)benzene 228 e



316.30 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$

228 e was obtained following **Procedure E** by reacting 1,3-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH_2Cl_2 in heptane) afforded **228 e** as a white powder (44.0 mg, 70%).

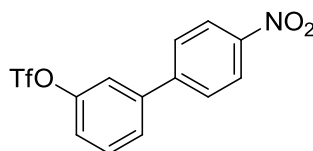
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.54-7.46 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 150.3 (C), 144.2 (C), 138.6 (C), 136.4 (C), 130.6 (CH), 130.0 (2CH), 127.2 (2CH), 127.0 (CH), 119.9 (CH), 119.7 (CH), 119.0 (q, J = 318 Hz, CF_3), 21.3 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ [M^+] m/z 316.0381, found m/z 316.0372.

IR (neat): 2945, 2855, 1598, 1530, 1417, 1345, 1212, 1126 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-3-(4-nitrophenyl)benzene 228 f



347.27 g/mol

 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$

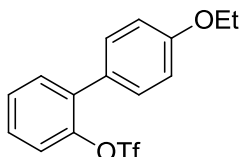
228 f was obtained following *Procedure E* by reacting 1,3-difluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH_2Cl_2 in heptane) afforded **228 f** as a white powder (39.0 mg, 57%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H),

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 150.3 (C), 148.0 (C), 145.4 (C), 141.7 (C), 131.3 (CH), 128.3 (2CH), 127.6 (CH), 124.6 (2CH), 121.7 (CH), 120.6 (CH), 119.0 (q, J = 319.4 Hz, CF_3).

IR (neat): 2925, 2865, 1613, 1481, 1421, 1244, 1200, 1139, 1126 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-2-(4-ethoxyphenyl)benzene **228 g**



346.32 g/mol

 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$

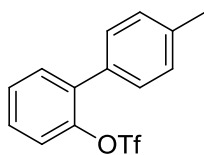
228 g was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-difluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH_2Cl_2 in heptane) afforded **228 g** as a white powder (45.0 mg, 65%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.54-7.28 (m, 6H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.3 (C), 147.1 (C), 135.5 (C), 132.1 (CH), 130.7 (2CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (C), 122.3 (CH), 118.6 (q, $J = 321.2$ Hz, CF_3), 114.7 (2CH), 63.7 (CH_2), 15.0 (CH_3).

HRMS (APPI): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ [M^+] m/z 346.0487, found m/z 346.0473.

IR (neat): 2990, 2888, 1614, 1495, 1422, 1397, 1209, 1162, 1056, 877 cm^{-1}

1-trifluoromethanesulfonyl-2-(4-methylphenyl)benzene 228 h**316.30 g/mol****C₁₄H₁₁F₃O₃S**

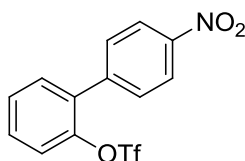
228 h was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **228 h** as a white powder (41.0 mg, 62%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.43-7.23 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 146.9 (C), 138.2 (C), 135.6 (C), 132.7 (C), 132.0 (CH), 129.2 (4CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 122.0 (CH), 118.4 (q, *J* = 320.2 Hz, CF₃), 21.3 (CH₃).

MS (APPI): C₁₄H₁₁F₃O₃S [M⁺] *m/z* 316.0

IR (neat): 2990, 2888, 1614, 1495, 1422, 1397, 1209, 1162, 1056, 877cm⁻¹

1-trifluoromethanesulfonyl-2-(4-nitrophenyl)benzene 228 i**347.27 g/mol****C₁₃H₈F₃O₅S**

228 i was obtained following *Procedure E* by reacting 1,2-ditrifluoromethanesulfonylbenzene (75 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred

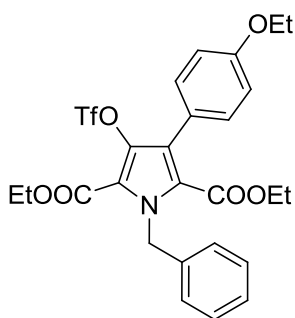
at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (20% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **228 i** as a brown powder (25.0 mg, 38%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.56-7.39 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 147.9 (C), 146.6 (C), 142.4 (C), 133.6 (C), 131.9 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (2CH), 129.1 (CH), 124.0 (2CH), 122.7 (CH), 118.3 (q, *J* = 321.0 Hz, CF₃).

IR (neat): 2922, 2871, 1613, 1487, 1415, 1249, 1212, 1143, 1128 cm⁻¹

diethyl 1-benzyl-3-(4-ethoxyphenyl)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate **228 j**



569.55 g/mol

C₂₆H₂₆F₃NO₈S

228 j was obtained following *Procedure E* by reacting 3,4-ditrifluoromethylsulfonylpyrrole **x** (120 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (2% EtOAc in heptane) afforded **228 j** as a white powder (58.0 mg, 51%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.31-7.16 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.09-3.98 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

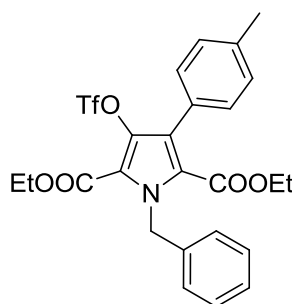
¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.6 (C), 159.1 (C), 158.9 (C), 137.7 (C), 136.1 (C), 131.5 (2CH), 128.4 (2CH), 127.3 (CH), 126.2 (2CH), 123.3 (2C), 121.9 (C), 118.3 (C), 118.0 (q, *J* = 317.0

Hz, CF₃), 113.9 (2CH), 63.5 (CH₂), 61.7 (CH₂), 61.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 14.8 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.6 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for C₂₆H₂₇F₃NO₈S [M+H] m/z 570.1409, found m/z 570.1433

IR (neat): 2983, 1721, 1556, 1425, 1286, 1243, 1185, 1135, 1022, 921, 829, 731 cm⁻¹

diethyl 1-benzyl-3-(4-methylphenyl)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 228 k



539.52 g/mol

C₂₅H₂₄F₃NO₇S

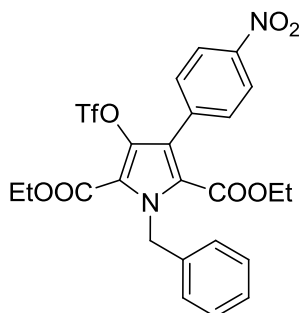
228 k was obtained following *Procedure E* by reacting 3,4-ditrifluoromethylsulfonylpyrrole **x** (120 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methylphenyltrifluoroborate (40.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (30% CH₂Cl₂ in heptane) afforded **228 k** as a white powder (62.0 mg, 57%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.28-7.06 (m, 7H), 6.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.6 (C), 159.1 (C), 137.8 (C), 137.7 (C), 136.0 (C), 130.1 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.4 (CH), 126.7 (C), 126.2 (2CH), 123.5 (C), 123.4 (C), 118.3 (C), 118.0 (q, *J* = 318.0 Hz, CF₃), 61.8 (CH₂), 61.3 (CH₂), 49.6 (CH₂), 21.3 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.5 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for C₂₅H₂₅F₃NO₇S [M+H] m/z 540.1208, found m/z 540.1299.

IR (neat): 2963, 1718, 1424, 1289, 1220, 1187, 1133, 1021, 925, 820, 697 cm⁻¹

diethyl 1-benzyl-3-(4-nitrophenyl)-4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate
2281**570.49 g/mol****C₂₄H₂₁F₃N₂O₉S**

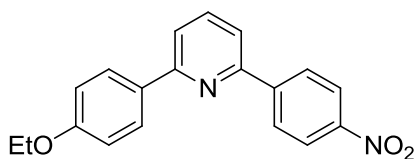
2281 was obtained following **Procedure E** by reacting 3,4-ditrifluoromethylsulfonylpyrrole **x** (120 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-nitrophenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (7.0 mg, 0.1 mmol), triphenylphosphine (3.0 mg, 6 mol%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (7.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.40/0.35 mL) and degassed water (0.70 mL). The reaction was stirred at 70 °C overnight. After extraction, purification of the crude material by preparative TLC (10% EtOAc in heptane) afforded **2281** as a white powder (17.0 mg, 31%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 159.8 (C), 158.9 (C), 147.5 (C), 137.2 (C), 137.1 (C), 135.4 (C), 131.4 (2CH), 128.7 (2CH), 127.6 (CH), 126.3 (2CH), 123.2 (C), 123.0 (2CH), 121.2 (C), 119.1 (C), 117.9 (q, *J* = 319.5 Hz, CF₃), 62.2 (CH₂), 61.7 (CH₂), 49.9 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.5 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for C₂₄H₂₂F₃N₂O₉S [M+H] m/z 571.0975, found m/z 571.0973.

IR (neat): 2919, 1726, 1524, 1421, 1348, 1276, 1216, 1187, 1133, 1018, 930, 853, 760 cm⁻¹

2-(4-nitrophenyl)-6-(4-ethoxyphenyl)pyridine 229 a**320.34 g/mol****C₁₉H₁₆N₂O₂**

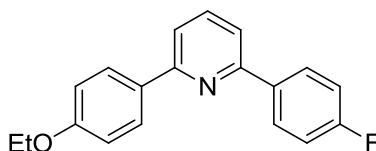
229 a was obtained following *Procedure F* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL) at 40°C during 6h. Then, 4-nitrophenylboronic acid (46 mg, 0.2 mmol) was added at rt and the mixture was heated at 40 °C overnight. After filtration on silica, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **229 a** (35.0 mg, 55%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.40-8.31 (m, 4H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.89-7.71 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 161.0 (C), 157.3 (C), 154.3 (C), 148.3 (C), 145.6 (C), 138.0 (C), 131.7 (CH), 128.4 (2CH), 127.9 (2CH), 124.1 (2CH), 119.5 (CH), 118.8 (CH), 114.4 (2CH), 63.6 (CH₂), 14.9 (CH₃).

MS (ESI): C₁₉H₁₇N₂O₂ [M+H] *m/z* 321.56

IR (neat): 2957, 2919, 1532, 1451, 1344 cm⁻¹

2-(4-fluorophenyl)-6-(4-ethoxyphenyl)pyridine 229 b**293.33 g/mol****C₁₉H₁₆FNO**

229 b was obtained following *Procedure F* by reacting 2,6-dibromopyridine (46.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-ethoxyphenyltrifluoroborate (46.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL) at 40°C during 6h. Then, 4-fluorophenylboronic acid (40 mg, 0.2 mmol) was added at rt and

the mixture was heated at 100 °C during 2h. After filtration on silica, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **229 b** (49.0 mg, 83%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 8.08-8.03 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

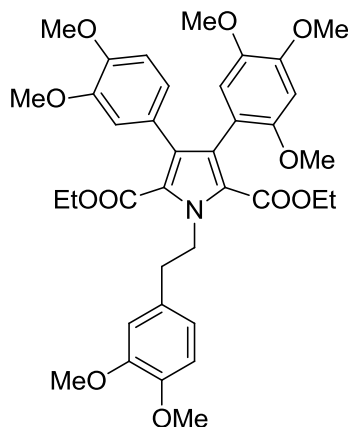
¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 165.2 (C), 161.9 (C), 159.9 (C), 156.09 (d, *J* = 71.7 Hz, C), 137.4 (CH), 135.8 (d, *J* = 2.8 Hz, C), 131.8 (C), 128.7 (d, *J* = 8.3 Hz, 2CH), 128.2 (2CH), 117.6 (d, *J* = 18.2 Hz, 2CH), 115.7 (CH), 115.4 (CH), 114.6 (2CH), 63.6 (CH₂), 14.8 (CH₃).

MS (ESI): C₁₉H₁₇FNO [M+H] m/z 294.28

IR (neat): 2940, 1515, 1413, 1344, 701 cm⁻¹

 Molecules prepared in *chapter VI*

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate **230**



677.74 g/mol

C₃₇H₄₃NO₁₁

230 was obtained following *Procedure D* by reacting **107** (47.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate (24.0 mg, 0.1 mmol), 2,4,5-trimethoxyphenylboronic acid (29.0 mg, 0.1 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (4.0 mg, 0.5 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.0 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (0.8/0.2mL) and degassed water (0.4 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **230** (77.0 mg, 57%).

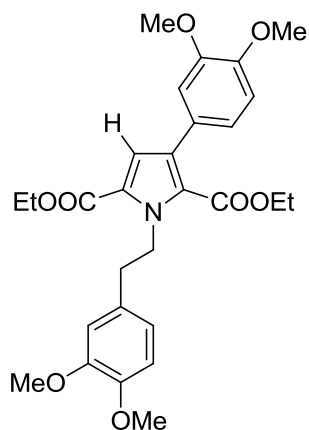
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.87-6.73 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.07-3.98 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 161.8 (2C), 151.6 (C), 149.0 (C), 148.7 (C), 147.8 (2C), 147.7 (C), 142.4 (C), 131.4 (2C), 131.1 (C), 127.9 (C), 126.5 (C), 125.1 (C), 124.3 (C), 122.8 (CH), 121.3 (CH), 115.8 (CH), 113.8 (CH), 112.6 (CH), 111.3 (CH), 110.2 (CH), 97.2 (CH), 60.5 (CH₂, OEt), 60.4 (CH₂, OEt), 56.5 (CH₃, OMe), 56.4 (CH₃, OMe), 56.2 (CH₃, OMe), 56.1 (CH₃, OMe), 56.0 (2CH₃, OMe), 55.8 (CH₃, OMe), 48.7 (CH₂), 38.0 (CH₂), 13.9 (2CH₃, OEt).

HRMS (ESI): calcd. for C₃₇H₄₃NO₁₁Na [M+Na] *m/z* 700.2734, found *m/z* 700.2742.

IR (neat): 3310, 2952, 2831, 1700, 1690, 1515, 1215, 1132, 1017 cm⁻¹

**diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-
2,5-dicarboxylate 236**



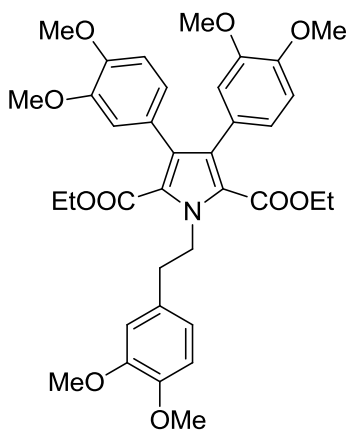
511.56 g/mol

C₂₈H₃₃NO₈

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.93-6.62 (m, 7H), 4.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

MS (ESI): C₂₈H₃₃NO₈Na [M+Na] m/z 534.2.

**diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-
2,5-dicarboxylate 237**



647.71 g/mol

C₃₆H₄₁NO₁₀

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 6.82-6.77 (m, 2H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.8 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* =

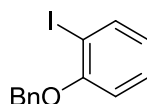
7.1 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.64 (s, 6H), 3.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 161.9 (2C), 149.0 (C), 148.0 (2C), 147.9 (C), 147.8 (2C), 131.3 (2C), 130.7 (2C), 127.5 (2C), 124.4 (C), 123.1 (2CH), 121.3 (CH), 114.2 (2CH), 112.5 (CH), 111.4 (CH), 110.3 (2CH), 60.7 (2CH₂, OEt), 56.1 (2CH₃, OMe), 56.0 (2CH₃, OMe), 55.9 (2CH₃, OMe), 48.6 (CH₂), 38.1 (CH₂), 13.9 (2CH₃, OEt).

HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_{10}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 670.2628, found m/z 670.2629.

IR (neat): 3010, 2912, 2731, 1713, 1687, 1437, 1200, 1132 cm^{-1}

2-iodohydroxybenzyl 239



310.13 g/mol

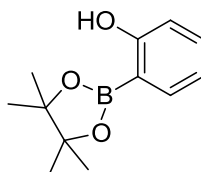
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{IO}$

239 was obtained by reacting 2-iodophenol (1.0 g, 4.5 mmol) in acetone (23 mL) with benzyl bromide (584.0 μL , 5.0 mmol) in the presence of potassium carbonate (683.0 mg, 5.0 mmol). After refluxing during 24 h, the crude product was filtered on silica and washed with EtOAc. The resulting product was then diluted with EtOAc, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 239 (1.4 g, 100%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.82 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44–7.30 (m, 4H), 6.89 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 157.2 (C), 136.6 (C), 86.9 (C), 139.5 (CH), 129.4 (2CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (2CH), 122.9 (CH), 112.7 (CH), 70.4 (CH₂).

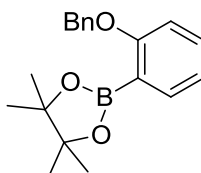
MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{IO}$ [$\text{M}-\text{H}$] m/z 309.01

2-hydroxyphenylboronic pinacol ester 240**220.07 g/mol****C₁₂H₁₇BO₃**

240 was obtained following *Procedure C* by reacting 2-iodophenol (220.0 mg, 1.0 mmol) with bispinacolborane (280.0 mg, 1.1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 3 mol%), dppf (28 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) in DMF (5 mL). After 24 h at 80°C, the crude was filtered on silica and washed with EtOAc. Chromatography on silica of the crude material, using a mixture of CH₂Cl₂/MeOH (98/2), afforded **240** (21.0 mg, 10%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.29 (s, 6H).

MS (ESI): C₁₂H₁₇BO₃Na [M+Na] m/z 243.11

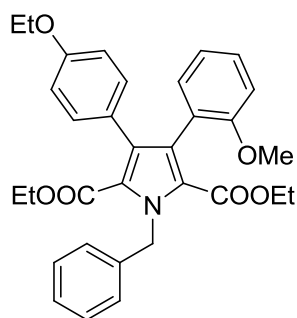
2-(2-(benzyloxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 241**310.20 g/mol****C₁₉H₂₃BO₃**

241 was obtained following *Procedure C* by reacting **239** (310.0 mg, 1.0 mmol) with bispinacolborane (280.0 mg, 1.1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 3 mol%), dppf (28 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) in DMF (5 mL). After 24 h at 80°C, the crude was filtered on silica and washed with EtOAc. Chromatography on silica of the crude material, using a mixture of CH₂Cl₂/MeOH (98/2), afforded **241** (110.0 mg, 36%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.82-7.72 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

MS (ESI): C₁₉H₂₃BO₃Na [M+Na] m/z 333.15.

 diethyl 1-benzyl-3-(4-ethoxyphenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate **244 a**



527.61 g/mol

 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

244 a was obtained following *Procedure D* by reacting **111** (119.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol) and 4-ethoxyphenylboronic acid (33.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **244 a** (30.0 mg, 28%).

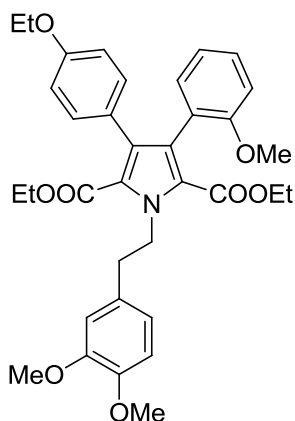
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.41-7.32 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.72 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 159.7 (2C), 158.1 (2C), 148.2 (C), 147.8 (C), 131.6 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (2C), 129.9 (C), 121.5 (CH), 120.2 (2CH), 113.7 (2CH), 113.5 (CH), 112.3 (2CH), 111.1 (CH), 110.7 (2CH), 62.5 (CH_2), 61.8 (CH_2), 55.6 (CH_3), 39.9 (CH_2), 14.2 (CH_3), 13.9 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] m/z 550.21.

IR (neat): 2937, 2882, 1744, 1601, 1542, 1317, 1201, 1132, 971 cm^{-1}

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(4-ethoxyphenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate 244 b



601.69 g/mol

C₃₆H₃₉NO₃

244 b was obtained following *Procedure D* by reacting **107** (134.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 2-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol) and 4-ethoxyphenylboronic acid (33.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **244 b** (45.0 mg, 37%).

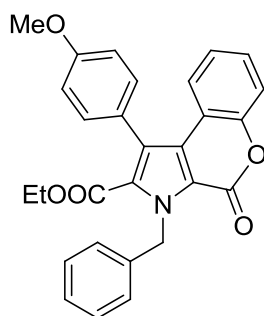
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.37-7.32 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 3H), 6.82-6.68 (m, 5H), 5.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.4 (2C), 159.1 (2C), 157.5 (C), 157.1 (C), 148.5 (C), 147.6 (C), 136.0 (2C), 131.6 (2CH), 131.2 (2CH), 130.4 (2C), 129.6 (C), 121.1 (CH), 120.1 (CH), 113.7 (CH), 113.2 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 110.3 (CH), 61.5 (CH₂), 60.8 (2CH₂), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 55.3 (CH₃), 48.5 (CH₂), 37.6 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.5 (2CH₃).

MS (ESI): C₃₅H₃₉NO₇Na [M+Na] *m/z* 624.25

IR (neat): 2937, 1724, 1516, 1424, 1215, 1032 cm⁻¹

 diethyl 1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate **245 c**



453.49 g/mol

 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

245 c was obtained following *Procedure D* by reacting **111** (119.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (28.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **245 c** (22.0 mg, 25%).

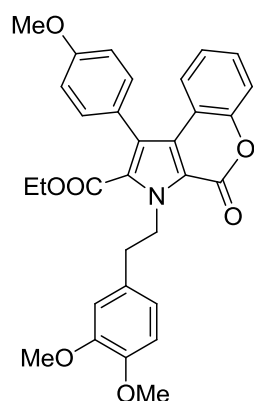
^1H NMR (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 0.9 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 160.9 (2C), 159.2 (2C), 151.1 (C), 150.7 (C), 137.6 (C), 131.1 (2CH), 128.6 (2CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (2CH), 126.5 (2C), 123.4 (2CH), 124.1 (CH), 117.9 (C), 117.1 (CH), 116.5 (C), 113.8 (CH), 60.9 (CH_2), 55.4 (CH_3), 49.7 (CH_2), 13.5 (CH_3).

MS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] m/z 454.17

IR (neat): 2973, 1733, 1543, 1230, 1172 cm^{-1}

ethyl 3-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochromeno[3,4-b]pyrrole-2-carboxylate 245 d



527.56 g/mol

C₃₁H₂₉NO₇

245 d was obtained following *Procedure D* by reacting **107** (134.0 mg, 0.2 mmol) with potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (43.0 mg, 0.2 mmol) and 2-hydroxyphenylboronic acid (28.0 mg, 0.2 mmol), sodium carbonate (170.0 mg, 1.6 mmol), potassium chloride (8.0 mg, 0.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.2 mg, 0.5 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (1.4/0.35mL) and degassed water (0.7 mL). After filtration on silica and evaporation, chromatography of the crude reaction product on silica using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **245 d** (32.0 mg, 31%).

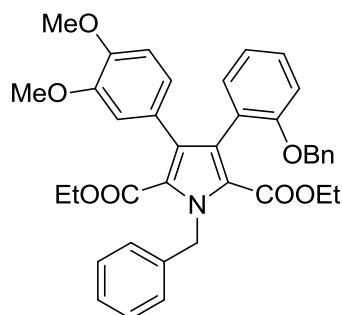
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.53-7.31 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H.), 6.63 (m, 3H), 5.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.86 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 0.97-0.94 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 161.7 (2C), 158.2 (2C), 148.8 (C), 147.8 (C), 131.5 (2CH), 130.7 (C), 130.4 (C), 127.9 (CH), 127.1 (C), 126.6 (C), 124.3 (2C), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 117.1 (C), 113.8 (CH), 112.7 (CH), 112.4 (CH), 111.2 (CH), 60.4 (CH₂), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 55.1 (CH₃), 48.5 (CH₂), 37.8 (CH₂), 13.6 (CH₃).

MS (ESI): C₃₁H₂₉NO₇Na [M+Na] *m/z* 550.18

IR (neat): 2919, 1712, 1453, 1241, 1025 cm⁻¹

diethyl 1-benzyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-benzyloxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate

264 a

619.26 g/mol

 $C_{38}H_{37}NO_7$

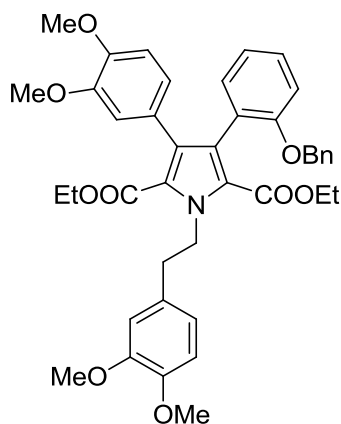
264 a was obtained following *Procedure F* by reacting **111** (60.0 mg, 0.1 mmol) with potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate (25.0 mg, 0.1 mmol), sodium carbonate (85.0 mg, 0.8 mmol), potassium chloride (3.5 mg, 0.05 mmol), triphenylphosphine (1.5 mg, 6 mo%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (3.5 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (0.7/0.2mL) and degassed water (0.35 mL). The mixture was heated at 70 °C overnight, then 2-benzyloxyphenylboronic acid (27.0 mg, 0.12 mmol) was added at rt and the mixture was heated at 100°C overnight. After filtration on silica, chromatography of the crude reaction product on silica gel using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **264 a** as a white solid (47.0 mg, 76%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 7.28-7.06 (m, 9H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3Cl_3): (ppm) = 161.8 (C), 161.4 (C), 156.4 (C), 147.5 (C), 147.4 (C), 139.1 (C), 137.4 (C), 132.0 (CH), 131.2 (C), 128.5 (2CH), 128.4 (2CH), 128.2 (CH), 127.8 (C), 127.5 (CH), 127.2 (C), 126.8 (CH), 126.7 (2CH), 126.2 (2CH), 125.2 (C), 124.9 (C), 124.8 (C), 122.6 (CH), 120.3 (CH), 113.5 (CH), 111.9 (CH), 109.9 (CH), 69.8 (CH_2), 60.6 (CH_2), 60.2 (CH_2), 55.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 49.6 (CH_2), 13.6 (CH_3), 13.3 (CH_3).

IR (neat): 2927, 2853, 1712, 1454, 1234, 1200, 1138, 1027, 731 cm^{-1}

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-benzyloxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dicarboxylate 264 b



693.29 g/mol

C₄₁H₄₃NO₉

264 b was obtained following *Procedure F* by reacting **107** (616.0 mg, 0.9 mmol) with potassium 3,4-dimethoxyphenyltrifluoroborate (230.0 mg, 0.9 mmol), sodium carbonate (782.0 mg, 7.2 mmol), potassium chloride (32.0 mg, 0.45 mmol), triphenylphosphine (14.0 mg, 6 mo%) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (32.0 mg, 3 mol%) in a mixture of degassed toluene/ethanol (6.4/1.8mL) and degassed water (3.2 mL). The mixture was heated at 70 °C overnight, then 2-benzyloxyphenylboronic acid (248.0 mg, 0.9 mmol) was added at rt and the mixture was heated at 100°C overnight. After filtration on silica, chromatography of the crude reaction product on silica gel using 0% to 20% EtOAc in heptane, afforded **264 b** as a white solid (343.0 mg, 55%).

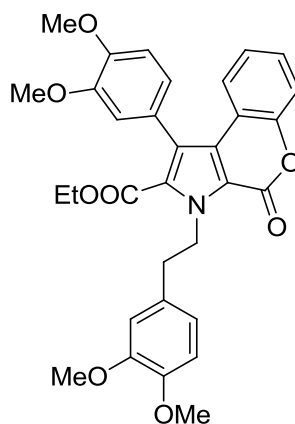
¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.24-7.08 (m, 5H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 4H), 6.66-6.48 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97-4.77 (m, 4H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 162.0 (C), 161.6 (C), 156.6 (C), 148.9 (C), 147.7 (C), 147.6 (C), 147.5 (C), 137.6 (C), 132.1 (CH), 131.4 (C), 130.6 (C), 128.5 (2CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (2C), 126.7 (2CH), 125.5 (C), 124.8 (C), 124.5 (C), 122.8 (CH), 121.3 (CH), 120.4 (CH), 113.8 (CH), 112.6 (CH), 112.1 (CH), 111.3 (CH), 110.1 (CH), 70.0 (CH₂), 60.6 (CH₂), 60.2 (CH₂), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 55.6 (CH₃), 48.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 13.8 (CH₃), 13.5 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for C₄₁H₄₃NO₉Na [*M*+Na] *m/z* 716.2860, found *m/z* 716.2836.

IR (neat): 2926, 2854, 1712, 1516, 1463, 1261, 1230, 1175, 1028, 753 cm⁻¹

diethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-benzyloxyphenyl)-1*H*-pyrrole-2,5-dicarboxylate 265



557.59 g/mol

C₃₂H₃₁NO₈

264 b (200.0 mg, 0.28 mmol) was dissolved in a mixture of THF and methanol (1/1) (14 mL) and degassed with argon. Ammonium formate (341.0 mg, 5.4 mmol) and Pd/C (115.0 mg, 0.1 mmol) were then added and the solution was stirred at 60 °C for 12 days. The mixture was then purified by preparative TLC (40% EtOAc in heptane) afforded **265** as a white powder (116.0 mg, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 7.32-7.16 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.81-6.66 (m, 5H), 5.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃Cl₃): (ppm) = 160.9 (C), 154.9 (C), 151.2 (C), 148.8 (C), 148.7 (C), 148.6 (C), 147.8 (C), 130.4 (C), 130.2 (C), 128.0 (CH), 126.8 (C), 126.3 (C), 125.0 (C), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 122.4 (CH), 121.2 (CH), 118.1 (C), 117.6 (C), 117.1 (CH), 113.1 (CH), 112.3 (CH), 111.1 (CH), 110.9 (CH), 60.9 (CH₂), 56.0 (2CH₃), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 48.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 13.6 (CH₃).

HRMS (ESI): calc. for C₃₂H₃₁NO₈Na [M+Na] m/z 580.1931, found m/z 580.1957.

IR (neat): 2937, 2834, 1722, 1695, 1516, 1439, 1209, 1139, 1026, 750 cm⁻¹

Bibliographie

- ¹ « Cancer : la recherche durcit le combat » *Le Journal du CNRS* nov. **2009**, 238, 18–27.
- ² Helleman, S.; Vokes, E. *Pour la science* **1996**, 229, 86–92.
- ³ Gutmann, H.; Drewe, J. *Journal Suisse de Pharmacie* **2002**, 666–668.
- ⁴ Sorrentino, B. P. *Nature Reviews, Cancer* **2002**, 431–441.
- ⁵ Lehnert, M. J. *Neurooncol.* **1994**, 22, 239–243.
- ⁶ Krishna, R., Mayer, L. D. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, 11, 265–283.
- ⁷ Pearce, H. L., Safa, A. R., Bach, N. J., Winter, M. A., Cirtain, M. C., Beck, W. T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1989**, 86, 5128–5132.
- ⁸ a) Pajeva, I. K., Wiese, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5671–5686. b) Ekins, S., Kim, R. B., Leake, B. F., Dantzig, A. H., Schuetz, E. G., Lan, L.-B., Yasuda, K., Shepard, R. L., Winter, M. A., Schuetz, J. D., Wikel, J. H., Wrighton, S. A. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 61, 964–973.
- ⁹ Fan, H., Peng, J., Hamann, M. T., Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264–287.
- ¹⁰ Kang, H., Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3254.
- ¹¹ a) Tao, H., Hwang, I., Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5979–5981. b) Chou, T.-C., Guan, Y., Soenen, D. R., Danishefsky, S. J., Boger, D. L. *Cancer Chemother Pharmacol* **2005**, 56, 379–390. c) US Patent 7,250,409 B2 **2007**.
- ¹² Boger, D. L., Soenen, D. R., Boyce, C. W., Hedrick, M. P., Jin, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479–2483.
- ¹³ a) Knorr, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2863–2870. b) Paal, C. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2756–2767.
- ¹⁴ Banwell, M. G., Goodwin, T. E., Ng, S., Smith, J. A., Wong, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3043–3060.
- ¹⁵ Bellina, F., Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213–7256.
- ¹⁶ Friedman, M. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 859–863.
- ¹⁷ Fröde, R., Hinze, C., Josten, I., Schmidt, B., Steffan, B., Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1689–1690.
- ¹⁸ Smith, N. D., Huang, D., Cosford, N. D. P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3537–3539.
- ¹⁹ a) Sera, A., Fukumoto, S., Yoneda, T., Yamada, H. *Heterocycles* **1986**, 24, 697–702. b) Barton, D. H. R., Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1098–1100. c) Barton, D. H. R., Kervagoret, J., Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7587–7598.
- ²⁰ Boger, D. L., Boyce, C. W., Labroli, M. A., Sehon, C. A., Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 54.
- ²¹ a) Ishibashi, F., Miyazaki, Y., Iwao, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5951–5962. b) Ruchirawat, S., Mutarapat, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 1205–1206. c) Ploypradith, P., Petchmanee, T., Sahakitpichan, P., Litvinas, N. D., Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9440–9448.
- ²² Chang, C. K., Bag, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7030–7032.
- ²³ a) Banwell, M. C., Bray, A. M., Edwards, A. J., Wong, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1340–1343. b) Heinrich, M. R., Steglich, W., Banwell, M. G., Kashman, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9239–9247.
- ²⁴ Pla, D., Marchal, A., Olsen, C. A., Albericio, F., Alvarez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8231–8234.
- ²⁵ Banwell, M. G., Flynn, B. L., Hamel, E., Hockless, C. C. R. *Chem. Commun.* **1997**, 207–208.
- ²⁶ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4071–4073.
- ²⁷ Bullington, J. L., Wolff, R. R., Jackson, P. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9439–9442.
- ²⁸ Fürstner, A., Weintritt, H., Hupperts, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6637–6641.
- ²⁹ Gupton, J. T., Clough, S. C., Miller, R. B., Lukens, J. R., Henry, C. A., Kanters, R. P. F., Sikorski, J. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 207–215.
- ³⁰ a) SanMartin, R.; Marigorta, E.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2255–2264. b) Abdulla, R. F.; Fuhr, K. H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4248–4250.
- ³¹ Iwao, M., Takeuchi, T., Fujikawa, N., Fukuda, T., Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4443–4446.
- ³² Peschko, C., Winklhofer, C., Terpin, A., Steglich, W. *Synthesis* **2006**, 3048–3057.
- ³³ Fukuda, T., Hayashida, Y., Iwao, M. *Heterocycles* **2009**, 77, 1105–1122.
- ³⁴ a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723–6737. b) Negishi, E.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764.
- ³⁵ a) Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437–3440. b) Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- ³⁶ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. b) Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *Handbook of palladium catalysed organic reactions*, Academic Press : San Diego, **1997**. c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- ³⁷ a) Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 263–303. b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinata, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633–9695.
- ³⁸ a) Fauvarque, J.-F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 419–427. b) Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, 9, 2276–2283.
- ³⁹ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2956–2965.

- ⁴⁰ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.
- ⁴¹ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- ⁴² a) Miyaoura, N.; Yamada, K.; Sugimoto, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980. b) Moriya, T.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149–151.
- ⁴³ Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- ⁴⁴ a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Llédos, A.; Maseras, F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459–4466. b) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307. c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647–3658.
- ⁴⁵ Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829–6836.
- ⁴⁶ a) Amatore, C.; Le Duc, G. L.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–10093. b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2–11.
- ⁴⁷ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.
- ⁴⁸ a) Dewar, M. J. S.; Jones, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2408–2410. b) Cammidge, A. N.; Goddard, V. H. M.; Gopee, H.; Harrison, N. L.; Hughes, D. L.; Schubert, C. J.; Sutton, B. M.; Watts, G. L.; Whitehead, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071–4074.
- ⁴⁹ Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829–6836.
- ⁵⁰ Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119.
- ⁵¹ Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Li, Y.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4662–4670.
- ⁵² Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156–5160.
- ⁵³ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379–1382.
- ⁵⁴ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616–6625.
- ⁵⁵ Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758.
- ⁵⁶ a) Giovannini, R.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186–11187. b) d'Orlyé, F.; Jutand, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9670–9678. c) Jarvis, A. G.; Fairlamb, I. J. S. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3175–3196. d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541. e) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321. e) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Tanaka, H.; Ren, Q.; Torii, S. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 957–966.
- ⁵⁷ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664–674.
- ⁵⁸ a) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167–2174. b) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164–2166. c) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159–2163.
- ⁵⁹ Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichim. Acta*, **2009**, *42*, 17–27.
- ⁶⁰ Dick, G. R.; Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2314–2317.
- ⁶¹ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.
- ⁶² Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298–5301.
- ⁶³ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- ⁶⁴ Thierig, D.; Umland, F. *Naturwissenschaften* **1967**, *54*, 563–563.
- ⁶⁵ a) Darses, S.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393–4396. b) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5045–5048.
- ⁶⁶ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875–1883.
- ⁶⁷ a) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240–9261. b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- ⁶⁸ Darses, S.; Genêt, J. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- ⁶⁹ a) Butters, M.; Harvey, J. N.; Jover, J.; Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156–5160. b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- ⁷⁰ Fürstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373–6380.
- ⁷¹ Shahane, S.; Louafi, F.; Moreau, J.; Hurvois, J.-P.; Renaud, J.-L.; van de Weghe, P.; Roisnel, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *27*, 4622–4631.
- ⁷² Okauchi, T.; Itonaga, M.; Minami, T.; Owa, T.; Kitoh, K.; Yoshino, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485–1487.
- ⁷³ Paul, A.; Bittermann, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8919–8927.
- ⁷⁴ Enders, D.; Klein, D. *Synlett* **1999**, 719–720.
- ⁷⁵ Ciez, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4282–4285.
- ⁷⁶ Gourdain, S.; Martinez, A.; Petermann, C.; Harakat, D.; Clivio, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6885–6887.
- ⁷⁷ Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 4443–4446.
- ⁷⁸ Hinsberg, O. *Ber.* **1910**, *43*, 910.
- ⁷⁹ Liu, J. K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2209–2223.

- ⁸⁰ a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem Int. Ed.* **2009**, 48, 3565–3568. b) Zhao, F.; Zhang Y. F.; Wen, J.; Yu, D. G.; Wei, J. B.; Xi, Z.; Shi, Z. *J. Org. Lett.* **2013**, 15, 3230–3233.
- ⁸¹ a) Hassan, Z.; Patonay, T.; Langer, P. *Synlett*, **2013**, 412–423. b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181–1255. c) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6969–7025. d) Wang, R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, 1405–1427. e) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245–2267.
- ⁸² Beaumard Floriane, *Synthèse de nouveaux ligands du récepteur sensible au calcium – Développement et application des couplages de Suzuki-Miyaura « one-pot » simultanés à la synthèse d'alcaloïdes pyrroliques*, Thèse de doctorat en chimie organique, sous la direction du Dr Dodd Robert H., Gif-Sur-Yvette, Université Paris-Sud, **2010**.
- ⁸³ Beaumard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1801–1804.
- ⁸⁴ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483. b) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett*, **1990**, 221–223. c) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201–2208.
- ⁸⁵ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics*, **1995**, 14, 1810–1817.
- ⁸⁶ Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, 22, 3975–3978.
- ⁸⁷ a) *Organic Synthesis* **1963**, 4, 268. b) *Organic Synthesis* **1956**, 36, 19.
- ⁸⁸ Harada, T.; Matsui, S.-I.; Tuyser, T. M. T.; Hatsuda, M.; Ueda, S.; Oku, A.; Shiro, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3879–3884.
- ⁸⁹ Zafrani, Y.; Sod-Moriah, G.; Segall, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5278–5283.
- ⁹⁰ Joncour, A.; Decor, A.; Liu, J. M.; Tran Hun Dau, M.-E.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5450–5465.
- ⁹¹ Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 5047–5048.
- ⁹² Burns, M.; J., Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Sehna, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5397–5400.
- ⁹³ Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, 2, 1316–1319.
- ⁹⁴ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S.C.; Lin, S.; Schrimpf, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, 30, 3020–3027.
- ⁹⁵ Zheng, S. Y.; Shen, Z. W. *Tetrahedron Lett* **2010**, 51, 2883–2887.
- ⁹⁶ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508–7510.
- ⁹⁷ Handy, S. T.; Zhang, Y.; Bregman, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2362–2366.
- ⁹⁸ Tummatorn, J.; Khorphueang, P.; Petson, A.; Muangsin, N.; Chaichit, N.; Roengsumran, S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11878–11885.
- ⁹⁹ (a) Iwade, N.; Sugimoto, M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1713–1717. (b) Noguchi, H.; Hojo, K.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 758–759.
- ¹⁰⁰ (a) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961–6963. (b) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichim. Acta* **2009**, 42, 17–27. (c) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14084–14085. (d) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 466–468.
- ¹⁰¹ Wang, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5240–5244.
- ¹⁰² Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15792–15793.
- ¹⁰³ La différence entre R₁ et R₂ permet de séparer et d'isoler plus facilement les différents produits de couplage.
- ¹⁰⁴ Leowanawat, P.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1018–1025.
- ¹⁰⁵ Zhang, N.; Hoffman, D. J.; Gutsche, N.; Gupta, J.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5956–5964.
- ¹⁰⁶ De Filippis, A.; Morin, C.; Thimon, C. *Synthetic Comm.* **2002**, 32, 2669–2676.
- ¹⁰⁷ a) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem Int. Ed.* **2009**, 48, 3565–3568. b) Zhao, F.; Zhang Y. F.; Wen, J.; Yu, D. G.; Wei, J. B.; Xi, Z.; Shi, Z. *J. Org. Lett.* **2013**, 15, 3230–3233.
- ¹⁰⁸ a) Hassan, Z.; Patonay, T.; Langer, P. *Synlett*, **2013**, 412–423. b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181–1255. c) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6969–7025. d) Wang, R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, 1405–1427. e) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2245–2267.
- ¹⁰⁹ Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299–301.
- ¹¹⁰ Pour quelques exemples représentatives voir : a) Dang, T. T.; Rasool, N.; Dang, T. T.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 845–847. b) Dang, T. T.; Ahmad, R.; Dang, T. T.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 49, 1698–1700. c) Hussain, M.; Hung, T.; Khera, R. A.; Malik, I.; Zinad, D. S.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1429–1433.
- ¹¹¹ Uozumi, Y.; Kikuchi, M. *Synlett* **2005**, 1775–1778.
- ¹¹² Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10006–10007.
- ¹¹³ Dong, C.-G.; Liu, T.-P.; Hu, Q.-S. *Synlett*, **2009**, 127, 1081–1086.
- ¹¹⁴ Sinclair, D. J.; Sherburn, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3730–3733.
- ¹¹⁵ Zhang, J.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, DOI: 10.1002/ejoc.201300829.
- ¹¹⁶ Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1984**, 23, 296–301.
- ¹¹⁷ This compound was prepared according to the procedure described by Furstner, reference [70] chapter III page 69.

- ¹¹⁸ Reginald, H. M., Yee-Hing, L., Richard, V. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 25, 4733–4735
- ¹¹⁹ Castanet, A.-S., Colobert, F., Broutin, P.-E. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5047–5048.
- ¹²⁰ This reaction has succeeded only once and could never be reproduced.
- ¹²¹ De Filippis, A., Morin, C., Thimon, C. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 2669–2676.